PREVALENCIA DE BOCIO ENDÉMICO Y OTROS TRASTORNOS RELACIONADOS CON LA DEFICIENCIA DE YODO EN LA DIETA EN LA COMARCA DE LA AXARQUÍA (MÁLAGA)

Tesis doctoral

Mª del Carmen Millón Ramírez

MENU SALIR

A mi esposo e hijo

MENU SALIR

Todo debe hacerse lo más simple posible,

pero no más simple.

Albert Einstein

MENU SALIR

Índice

Agradecimientos 15.

PRIMERA PARTE: REVISIÓN CONCEPTUAL **17.**

I. **Introducción** **19.**

II. **Una mirada al ayer** **23.**

III. **Conocimientos actuales** **29.**

1. Anatomo-fisiología del tiroides. **31.**

1.1. Introducción 31.

1.2. Regulación de la actividad tiroidea 32.

1.3. Síntesis y secreción de hormonas tiroideas 32.

1.4. Transporte sanguíneo de las hormonas tiroideas 33.

1.5. Metabolismo extratiroideo de las hormonas tiroideas 34.

1.6. Acción de las hormonas tiroideas 35.

1.7. Factores etiológicos del bocio 36.

2. Importancia, distribución y disponibilidad del yodo. **37.**

2.1. Introducción 37.

2.2. Fuentes naturales de yodo 38.

2.3. Contenido en yodo de los alimentos 38.

2.4. Disponibilidad del yodo de los alimentos 40.

2.5. Recomendaciones de Ingesta Mínima Diaria (RDA) 43.

2.6. Dimensiones del déficit de yodo en el mundo 43.

3. Adaptación tiroidea a la deficiencia de yodo. **46.**

3.1. Introducción 46.

3.2. Aumento del estímulo de TSH 46.

3.2.1. Mayor aclaramiento de yodo 47.

3.2.2. Mejor utilización del yodo 48.

3.2.3. Secreción preferencial de T3 48.

3.2.4. Regulación periférica 49.

4. El bocio endémico como maladaptación a la deficiencia de yodo. **50.**

IV. Un cambio conceptual: del cretinismo endémico a los trastornos relacionados con la deficiencia de yodo (TDY). **51.**

1. Distintas acepciones para un mismo término 53.

2. Consenso internacional 54.

3. El bocio y cretinismo endémico son la punta del iceberg 56.

4. Definición y clasificación de bocio 57.

5. Definición de bocio endémico 59.

6. Etiología del bocio endémico 61.

6.1. Factores exógenos 61.
6.1.1. Deficiencia de yodo 61.
6.1.2. Otros bociógenos medio ambientales 62.
6.1.3. Contaminación química y bacteriana del agua 64.
6.1.4. Estado nutricional 65.
6.2. Factores endógenos 65.
V. Diagnóstico de la deficiencia de yodo en la comunidad. 67.
1. Introducción 69.
2. Inspección y palpación tiroidea 69.
3. Determinación de la eliminación de yodo en orina 71.
4. Ecografía tiroidea 72.
5. TSH neonatal 74.
6. Tiroglobulina 75.
VI. Consecuencias de la deficiencia de yodo severa. 77.
***1. Adultos* 79.**
1.1. Aumento de la estimulación tiroidea por TSH 79.
1.1.1. Aumento del atrapamiento de yodo 79.
1.1.2. Modificaciones del metabolismo tiroideo del yodo 80.
1.1.3. Niveles de hormonas circulantes 81.
1.1.4. Cambios morfológicos 82.
1.1.5. Clínica y diagnóstico 83.
***2. Edad pediátrica* 84.**
2.1. Desarrollo secuencial de los mecanismos de adaptación 84.
2.2. Cambios en los mecanismos de regulación por TSH 84.
2.3. Función tiroidea en los primeros años de vida 84.
2.4. Complicaciones de la deficiencia grave de yodo en la edad pediátrica 85.
a) Cretinismo Endémico 85.
b) Retraso mental endémico 86.
c) Enfermedad de Kashin-Beck. ¿El tercer tipo de cretinismo? 87.
2.4.1. Epidemiología, aspectos clínicos y datos de laboratorio 87.
2.4.2. Etiología del cretinismo endémico 88.
a) Deficiencia de yodo 88.
b) Otros bociógenos naturales 89.
c) Anticuerpos antitiroideos (autoinmunidad) 89.
d) Elementos traza: deficiencia combinada de yodo y selenio 90.
2.4.3. Patogénesis del cretinismo endémico 91.
a) Hipotiroidismo fetal 91.

b) Hipotiroidismo materno 92.

2.4.4. Tratamiento del cretinismo endémico 93.

3. Deficiencia de yodo y embarazo. **93.**

3.1. Introducción 93.

3.2. Hormonas tiroideas en la embarazada deficiente en yodo 94.

3.3. Transferencia materno-fetal de hormonas tiroideas 95.

VII. Deficiencia de yodo ligera a moderada: situación en Europa. 97.

1. Epidemiología 99.

2. TDY en una comunidad europea con deficiencia moderada de yodo 104.

VIII. Consecuencias para la salud pública de la deficiencia moderada de yodo. 107.

1. Adultos 109.

2. Adolescentes y niños 109.

3. Recién nacidos 110.

4. Embarazo 111.

5. Prematuro 115.

6. Deficiencia de yodo moderada y accidentes nucleares 115.

7. Deficiencia de yodo y cáncer de mama 117.

8. Deficiencia de yodo y ácidos grasos 117.

9. Deficiencia de yodo y capacidad auditiva 118.

IX. El yodo en la evolución del hombre. 123.

1. Introducción 125.

2. Reemplazamiento versus continuidad 127.

3. El aislamiento geográfico de las fuentes costeras de yodo 128.

4. El paso gradual del Neandertal clásico al progresivo 129.

5. Patología Neandertal 130.

6. El debate Neandertal original 131.

X. Deficiencia de yodo en España. 137.

1. Informe de la OMS (1961) 139.

2. 100 años de literatura sobre bocio endémico en España 140.

3. Deficiencia de yodo y bocio en España a mediados de los 80 143.

4. Situación en España en los 90 144.

XI. El bocio endémico en Andalucía 153.

XII. Tratamiento y profilaxis de la deficiencia de yodo 161.

1. Formas de tratamiento y prevención 163.

2. Evolución del control de la deficiencia de yodo en algunos países europeos 165.

3. Profilaxis del bocio endémico en España 166.

XIII. Efectos del exceso de yodo sobre el tiroides 171.
1. Mecanismo de autoregulación tiroidea 173.
2. Efectos del exceso de yodo sobre la síntesis hormonal 173.
2.1. Respuesta al exceso agudo de yodo 173.
2.2. Respuesta al exceso crónico de yodo 175.
3. Efectos del exceso de yodo sobre la liberación hormonal 175.
4. Efectos sobre la estructura tiroidea 176.
5. Efectos sobre el metabolismo intermediario 176.
XIV. Complicaciones de la yodoprofilaxis 179.
1. Hipertiroidismo inducido por yodo 181.
2. Efectos adversos de la ingesta elevada de yodo 183.
2.1. Reacciones alérgicas al yodo de los alimentos 183.
2.2. Ingestas elevadas de yodo y enfermedades tiroideas 183.
2.3. Efectos del exceso de yodo durante el embarazo y lactancia 184.
XV. Resoluciones gubernamentales 187.
1. Pronunciamientos Internacionales 189.
2. Pronunciamientos a nivel nacional 192.

Segunda parte: TRASTORNOS POR DEFICIENCIA DE YODO EN LA COMARCA MELAGUEÑA DE LA AXARQUÍA: UN ESTUDIO POBLACIONAL. 193.
I. JUSTIFICACIÓN 195.
II. DISEÑO 197.
1. Objetivos del estudio 199.
2. Hipótesis 199.
3. Diseño operacional 200.
3.1. Material y métodos 200.
3.1.1. Población del estudio 200.
3.1.2. Unidad de análisis 200.
3.1.3. Criterios de Inclusión y Exclusión 200.
3.1.4. Tipo de muestreo 201.
3.1.5. Cálculo del tamaño muestral 201.
3.1.6. Marco Geográfico 202.
3.1.7. Distrito sanitario de La Axarquía 203.
3.1.8. Número de municipios y población escolar estudiada 203.
3.1.9. División de los pueblos según la localización geográfica 204.
3.1.10. Variables incluidas en el estudio 207.
3.2. Consentimiento informado 212.

3.3. Organización del trabajo de campo 213.
3.4. Estudio estadístico 216.
4. Financiación 216.
III. RESULTADOS **217.**
1. Descripción de la muestra 219.
1.1. Tamaño muestral definitivo 219.
1.2. Distribución de la muestra en función del sexo y la edad 219.
1.3. Características antropométricas 221.
2. Eliminación urinaria de yodo 225.
2.1. Yoduria en la muestra y en función de la localización geográfica 225.
2.2. Yoduria en función de la edad y sexo de los niños 229.
2.3. Yoduria en función de la superficie corporal 230.
3. Yoduria e Índice yodo/creatinina 231.
3.1. Distribución de Yoduria y cociente yodo/creatinina 231.
3.2. Relación entre yoduria e cociente yodo/creatinina 232.
3.3. Correlación entre yoduria, cociente Y/C y superficie corporal 233.
4. Prevalencia de bocio por palpación 235.
4.1. Tasa de bocio 235.
4.2. Prevalencia de bocio en función del sexo y la edad 236.
4.3. Distribución del grado de bocio en función del sexo y la edad 236.
4.4. Prevalencia de bocio en función de la localización geográfica 239.
5. Bocio y yoduria 243.
5.1. Prevalencia de bocio en función de la yoduria 243.
5.2. Prevalencia de bocio y yoduria en cada uno de los pueblos estudiados 244.
5.3. Predicción del riesgo de tener bocio 245.
6. Función tiroidea en la población escolar de La Axarquía 247.
6.1. Descripción de la muestra en la que se realizaron las determinaciones 247.
6.2. Distribución de TSH, T4, T3 y Tg en función de la edad y el sexo 248.
6.3. Presencia de hipotiroidismo 251.
6.4.Parámetros de función tiroidea y volumen tiroideo 252.
6.5. Determinaciones analíticas en función de los intervalos de yoduria 254.
6.6. Prevalencia de anticuerpos antitiroideos 255.
6.7. Anticuerpos antitiroideos en función de la prevalencia de bocio 256.
6.8. TSH neonatal en la población estudiada 256.
7. Volumen tiroideo por ecografía 259.
7.1. Descripción de la submuestra 259.
7.2. Volumen tiroideo en función de la edad y sexo 259.

7.3. Correlación entre el volumen tiroideo y las variables antropométricas 261.
7.4. Comparación de los datos con los propuestos por Delange 264.
7.5. Validación de la palpación con la ecografía 267.
7.6. Estudio de concordancia 268.
7.7. Predicción del volumen tiroideo ecográfico 268.
8. Capacidad auditiva en los niños estudiados 271.
8.1. Descripción de la muestra evaluada audiométricamente 271.
8.2. Audiograma medio en la muestra estudiada 271.
8.3. Asociación de la función tiroidea y la capacidad auditiva 276.
8.4. Predicción de riesgo de un (determinado) umbral auditivo 280.
9. Determinantes de la eliminación de yodo en orina 283.
9.1. Procedencia del agua, consumo de sal yodada y uso de desinfectantes 283.
9.2. Ingesta de alimentos y yoduria 287.
IV. DISCUSION **293.**
1. Análisis crítico de la metodología 295.
2. Reflexión crítica sobre la ética de la investigación 297.
3. Validación de los procedimientos 298.
3.1. Estudio de concordancia en la palpación de bocio 298.
3.2. Cuantificación de la eliminación urinaria de yodo 300.
a). Distribución de yoduria 300.
b). Distribución del cociente yodo/creatinina 301.
c) Correlación entre yoduria, cociente Y/C y superficie corporal 301.
4. Prevalencia de bocio en la población escolar de La Axarquía 303.
4.1. Límites de la representatividad de los resultados 303.
4.2. Prevalencia de bocio en la población escolar de La Axarquía 303.
4.3. Distribución de la prevalencia de bocio en función de la edad y el sexo 304.
4.4. Distribución del grado de bocio en función de la edad y sexo 305.
4.5. Prevalencia de bocio en las distintas localidades estudiadas 307.
5. Eliminación urinaria de yodo 308.
5.1. Yoduria en toda la muestra 308.
5.2. Yoduria en función de la edad y sexo 309.
5.3. Yoduria y localización geográfica 309.
5.4. Relación entre yoduria y prevalencia de bocio 309.
6. Riesgo de tener bocio en un niño de la comarca de La Axarquía 311.
7. Volumen tiroideo calculado por ecografía 312.
7.1. Exploración ecográfica en el diagnóstico de bocio 312.
7.2. Valoración de la ecografía tiroidea como prueba diagnóstica 315.

7.3. Palpación *versus* ecografía tiroidea en el diagnóstico de bocio 317.
7.4. Correspondencia entre volumen tiroideo y yoduria 319.
7.5. Los nuevos criterios diagnósticos en los estudios poblacionales de bocio endémico 320.
8. Función tiroidea 321.
9. Capacidad auditiva y deficiencia de yodo 323.
a) Asociación entre eliminación/ingesta de yodo y sensibilidad auditiva 326.
b) ¿Es la asociación yoduria-sensibilidad auditiva causal en niños con bocio? 327.
c) ¿Por qué mecanismo se asocian la menor ingesta de yodo y la disfunción auditiva? 330.
10. Determinantes de la yoduria en la población escolar de la Axarquía 331.
10.1. Procedencia del agua 331.
10.2. Uso de antisépticos yodados 332.
10.3. Consumo de sal yodada 332.
10.4. Ingesta de yodo con los alimentos 333.
V. EPÍLOGO 335.
1. ¿Es la Axarquía de Málaga una comarca con TDY? 335.
1.a. El "screening" de detección precoz del hipotiroidismo congénito: una oportunidad para detectar de manera indirecta los Trastornos por Déficit de yodo 335.
1.b. La tiroglobulina como marcador indirecto de TDY 335.
1.c. Comentarios sobre prevalencia de bocio y excreción de yodo 336.
2. ¿Qué implican los resultados hallados en este estudio? 336.
3. Consideraciones finales 337.
3.a. ¿Para cuándo la erradicación de los TDY en España? 337.
3.b. Yodación universal de la sal: un derecho humano de la infancia 339.
VI. CONCLUSIONES 341.
VII. ANEXOS 343.
ANEXO I. Resolución de la 39ª Asamblea Mundial de la Salud (1986) 345.
ANEXO II. Metas y Objetivos del programa para la prevención y control de los trastornos causados por la Deficiencia de yodo (1993) 347.
ANEXO III. Bibliografía citada por Ferreiro Aláez y Escobar del Rey en: 100 años de literatura sobre el bocio endémico en España 349.
ANEXO IV. Relación de comunicaciones a los congresos de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, relacionadas con bocio endémico o con deficiencia de Yodo 363.

VIII. REFERENCIAS 369.

MENU SALIR

Agradecimientos:

La investigación que ha hecho nacer esta tesis nunca podría haberse llevado a cabo sin la colaboración de mucha gente. Aunque es casi imposible que logre nombrarlos a todos, intentaré no olvidarme de nadie en este pequeño reconocimiento a su colaboración. En primer lugar gracias a los niños y niñas que han participado y han dado vida al estudio, así como a sus padres y profesores. A los médicos generales, pediatras y responsables de enfermería de asistencia primaria de los pueblos estudiados. Durante el trabajo de campo fue compañera de fatigas la Dra. Isabel Mancha (especialista en Endocrinología) que me acompañó a los distintos pueblos y me ayudó a tomar confianza 'ante el peligro'. Su tranquilidad de espíritu fue un bálsamo para mí en muchas ocasiones.

En segundo lugar, en el Hospital comarcal de la Axarquía donde he contado con el apoyo de la Dirección Médica y de la Unidad de Docencia, así como jefes de servicio y especialistas: en el servicio de Medicina Interna, gracias al Dr. Ricardo Gómez-Huelgas – codirector de esta tesis - que fue la primera persona que confió en mí para llevar a cabo esta empresa, al Dr. Carlos M. San Román – jefe del Servicio – que continuó con la labor de apoyo que dejó el Dr. Gómez Huelgas al trasladarse y al Dr. José M. Barceló, a quien he 'molestado' constantemente durante el proyecto. En el servicio de pediatría a la Dra. Mª Dolores López Moreno, que ha colaborado siempre que requerí sus servicios. En el servicio de ORL al Dr. José L. Escalante y Mª Carmen Ruiz Martín (Jefe de servicio y ATS, respectivamente) que me ayudaron en la toma de contacto con las audiometrías, iniciándome en la técnica y proporcionándome un primer entrenamiento, además de revisar los niños con audiometrías 'patológicas'. En el laboratorio del Hospital comarcal, donde he pasado muchas tardes preparando las muestras recogidas, han colaborado en todo momento desde su jefe (Dr. Juan Campos) hasta el personal auxiliar, que en algún momento me ha ayudado a salir de un apuro 'técnico'. Mención especial merece su supervisora, mi hermana Lourdes, sin la que jamás se hubiera podido realizar el estudio analítico, pues realizó las extracciones de casi la totalidad de los niños (trabajando fuera de su horario laboral desinteresadamente).

En el Hospital Carlos Haya tengo que dar las gracias a Mª José Garriga, José Davot y Rosa Mellado del 'laboratorio de Hormonas' donde se han realizado las determinaciones hormonales y de yoduria. También debo agradecer al resto del personal del laboratorio de hormonas su cariñosa acogida y su interés en mi trabajo.

En el Hospital Materno-Infantil, también perteneciente al complejo hospitalario Carlos Haya han colaborado: Raquel Muñoz desde el Servicio de Radiología, que realizó las exploraciones ecográficas de todos los niños (a veces en domingo y siempre como trabajo extra), los Drs. Mª José Martínez Aedo y Juan Pedro López Siguero, del servicio de Endocrinología pediátrica que revisaron los niños en segunda evaluación, añadiendo horas extra a su horario habitual de trabajo.

Por último, tengo que dar gracias especialmente a mis tres directores de tesis, representación de tres etapas del trabajo. En la primera, de planteamiento, el Dr. Miguel Morell fue apoyo indiscutible para poder llevar a cabo la tarea de búsqueda y localización de objetivos. En segundo lugar, ya sobre el terreno, la inestimable ayuda del Dr. Ricardo Gómez-Huelgas me ayudó a enfocar mis esfuerzos hacia al apasionante tema que he intentado plasmar en esta tesis (el bocio endémico en la Axarquía). Él, como clínico del Hospital comarcal de la Axarquía donde veía prácticamente todos los bocios de la comarca, sabía que era un problema de salud importante en la zona. Y por fin, el Dr. Federico Soriguer ha sido quien ha tenido que encauzar mi ímpetu 'investigador' junto con mi gran inexperiencia en estos temas (diseño del estudio, análisis estadístico, comentarios...) supervisando que la realización del estudio se llevara a cabo con verdadero rigor científico y técnico. No puedo dejar de expresar mi agradecimiento a la Asociación Maimónides y a la Junta de Andalucía por la financiación – en parte – de este proyecto. Un último agradecimiento, que no puedo dejar en el tintero, es para el servicio de Endocrinología del Hospital Carlos Haya donde todos y cada uno de sus miembros me han acogido como si fuera 'de la familia' y donde realmente me he sentido 'como en casa'.

Realizar este trabajo ha supuesto para mí un reto profesional y personal, que no habría podido llevar a buen fin sin la ayuda de todas y cada una de las personas que he mencionado y de algunas que, probablemente, y a pesar de mi intención de no hacerlo, he dejado sin mencionar (y a las que pido perdón por anticipado) pero que están siempre a mi lado y a las siento en mi corazón como apoyo incuestionable.

PRIMERA PARTE:

REVISIÓN CONCEPTUAL

MENU SALIR

I. INTRODUCCION

La deficiencia de tres micronutrientes – yodo, hierro y vitamina A – afecta a más de la tercera parte de la población mundial. Las graves consecuencias de esta carencia incluyen, entre otros, problemas de aprendizaje, disminución de la capacidad intelectual y aumento de la mortalidad. Estas consecuencias suponen un coste de hasta el 5% del producto interior bruto (PIB) de algunos países, mientras el coste de la solución sería tan bajo como el 0,3% del mismo. En palabras del Banco Mundial en su publicación *Enriquecer la vida: "... Ninguna otra tecnología ha ofrecido hasta ahora, mayor oportunidad para mejorar la vida... a un coste tan bajo y en tan poco tiempo..."* (Merx y Lofti, 1996). En 1990, la Organización Mundial de la Salud en su 43ª Asamblea y la Cumbre Mundial para la Infancia, aprobaron el objetivo de eliminar las deficiencias en micronutrientes en el mundo para el año 2000. En 1996, los Organismos Internacionales reconocían que la deficiencia de micronutrientes afectaba a casi 4.000 millones de personas en el mundo. El 28,9% de la población mundial (casi 1.600 millones de personas) vivía en áreas deficientes en yodo (**tabla 1**), el 12% (655 millones) tenía bocio y 43 millones (de los cuales 6 millones eran cretinos) padecían algún tipo de deficiencia mental por esta causa (Merx y Lofti, 1996). La deficiencia de yodo es, probablemente, la primera enfermedad nutricional conocida por el hombre.

EL yodo - micronutriente imprescindible para el correcto funcionamiento de la glándula tiroides – es hoy un elemento escaso en la superficie terrestre. El bocio o aumento de tamaño tiroideo es, sin duda, la consecuencia más conocida de su escasez. Sin embargo, el bocio es sólo un indicador "de superficie" que, cuando aparece, indica que la deficiencia lleva largo tiempo de evolución. El término "Trastornos por Deficiencia de Yodo" (TDY), introducido por Hetzel en 1983 para englobar el amplio espectro de alteraciones físicas y mentales que pueden derivar de este déficit, ha venido a sustituir al de "bocio y cretinismo endémicos" con el que hasta entonces se identificaba la deficiencia de yodo. Muchas deficiencias pueden comenzar antes del nacimiento. Los TDY incluyen desde la disminución de la fertilidad y mayor número de abortos, mortinatos y alteraciones congénitas, hasta los bajos cocientes intelectuales, aparentemente no relacionados con una patología tiroidea. Los niños nacidos de madres deficientes en yodo, si sobreviven, pueden ser cretinos, con poca esperanza de vida, retrasados mental y físicamente, sordos o sordomudos y espásticos, dependiendo de la

severidad de la deficiencia. En todas las edades aumenta la tasa de bocio y el hipotiroidismo neonatal, tanto transitorio como permanente, es más frecuente en las regiones con deficiencia de yodo. Los nódulos tiroideos y el cáncer de tiroides de alto grado de malignidad, son más frecuentes también en los habitantes de zonas deficientes en yodo.

Tabla 1. Población en riesgo de padecer TDY y afectada por bocio *

REGIONES	Población (millones)	Población en riesgo de TDY Millones	%	Población afectada de bocio Millones	%
África	550	181	32,8	86	15,6
América	727	168	23,1	63	8,7
Mediterráneo Oriental	406	173	42,6	93	22,9
Europa	847	141	16,7	96	11,4
Sudeste asiático	1355	486	35,9	176	13,0
Pacífico Occidental	1553	423	27,2	141	9,0
TOTAL	5338	1572	28,9	655	12,0

**Incluye áreas donde la tasa total de bocio en escolares es igual o mayor de 5%. (Modificado de Micronutrient Deficiency Information System (WHO, 1993).*

Los estudios sobre TDY realizados en el mundo son muy numerosos. Se iniciaron en reclutas (Cerdeña 1848; Francia 1864, Estados Unidos 1914) y a partir de los años 50 se generalizaron, una vez comprendida la enorme dimensión del problema. Los resultados de estos estudios indicaron que hay muy pocas zonas libres de TDY y que la yodoprofilaxis corrige los trastornos por deficiencia de yodo (desde el cretinismo a los trastornos "menores"). Hay extensas áreas, principalmente montañosas, que son deficientes en yodo. Esta situación se agrava por la deforestación de las grandes zonas boscosas, que acelera la pérdida del yodo de la superficie del suelo. Aunque la situación es más dramática en países en vías de desarrollo de Asia y África principalmente, Europa no está libre de este problema y los TDY siguen siendo el tema central de comunicaciones recientes (Delange et al. 1997). Si bien la deficiencia que afecta al continente europeo es moderada en general, también se dan casos de cretinismo endémico, especialmente en áreas montañosas y aisladas incluyendo a España, donde se comunicaron casos de cretinismo a finales de los ochenta (Escobar del Rey 1987). Pero, con ser la más grave, el cretinismo no es la única manifestación del déficit de yodo

en nuestro país y se han documentado tanto la menor capacidad intelectual de los escolares que viven en zonas moderadamente deficientes, como retrasos en el crecimiento y desarrollo somáticos (Bleichrodt 1985 y 1994; Tojo et al. 1987, García et al. 1987; Morreale y Escobar del Rey 1996).

Las medidas para corregir los TDY están perfectamente avaladas por el éxito de las campañas de yodación, cuando la implementación y control de las mismas se llevan a cabo en forma correcta (Bürgi et al. 1990). En este sentido, la Unidad de Nutrición de la División de Alimentación y Nutrición de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en colaboración con el Consejo Internacional para el Control de los Trastornos por Deficiencia de Yodo (ICCIDD) (*International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders*) y UNICEF, proponen la yodación universal de la sal y recomiendan las concentraciones de yodo que deben conseguirse en la misma para obtener los mejores resultados (Dunn 1987 y 1990, WHO/UNICEF/ICCIDD 1992, WHO 1994 y 1996). Los efectos secundarios del tratamiento son mínimos y pasajeros y, de cualquier forma, se controlan fácilmente. Valorados en conjunto, los beneficios de la profilaxis con yodo superan enormemente los posibles efectos secundarios. No es ninguna exageración decir que el progreso de las naciones depende de un aporte adecuado de yodo que permita el desarrollo de la potencialidad de cada individuo.

El análisis de la situación en Europa a finales de los años 80 (Delange y Bürgi, 1989) indicaba que sólo cinco países (Austria, Finlandia, Noruega, Suecia y Suiza) estaban libres de TDY, gracias al empleo de sal yodada en la alimentación tanto humana como animal y en las industrias de abonos y fertilizantes para el suelo. España es un país con deficiencia de yodo moderada, aunque en zonas concretas seguía habiendo deficiencia grave e incluso cretinismo a mediados de los 80 (Las Hurdes, Escobar del Rey 1985). Andalucía, al igual que el resto de España, tiene una endemia leve a moderada. A principios de la década de los ochenta, se realizó un estudio sobre prevalencia de bocio en la Comunidad Autónoma andaluza (Rivas et al. 1981) en el que se incluyeron dos pueblos de La Axarquía. El 40% de los niños estudiados en esta comarca tenía niveles de yodo en orina inferiores a 25 μg/L.

Los indicadores de la existencia de TDY aceptados actualmente por las Organizaciones Internacionales (OMS/UNICEF/ICCIDD) incluyen, además de la prevalencia de bocio por palpación (%) y niveles de yodo en orina (μg/L) ya clásicos, el volumen tiroideo (ml) medido por ecografía (en escolares de 6-14 años), la eliminación de yodo en leche materna y en orina de recién nacidos, así como los niveles de

tiroglobulina en sangre en la población general (ng/ml) y niveles de TSH en sangre del cordón del recién nacido (μUI/ml). En las páginas que siguen se revisan con mayor extensión los conceptos aquí enunciados y se presentan los resultados de un estudio sobre TDY realizado en la comarca de La Axarquía.

II. UNA MIRADA AL AYER

En 1950, la 3ª Asamblea Mundial de la Salud reconoció la necesidad de llevar a cabo un estudio para conocer la verdadera dimensión del problema del bocio endémico en el mundo. En 1952, se reunió un grupo de expertos y se realizaron investigaciones en distintas partes del mundo. Los resultados de estas investigaciones se reunieron en la 44ª monografía de la OMS (Clements et al., 1961). Esta monografía recoge en su introducción las palabras de David Marine, uno de los precursores de la profilaxis colectiva del bocio endémico, quién en los años 20 declaraba: " *El bocio simple es la enfermedad más fácil de prevenir de todas las conocidas... tan pronto como la sociedad se decida a hacer el esfuerzo necesario*." El documento ofrece aspectos sobre la historia del bocio, su etiología y fisiopatología y el bocio experimental, al tiempo que señala las medidas a utilizar en la lucha contra el bocio endémico y los problemas inherentes a tal campaña. El resumen histórico realizado por Langer (1961) deja constancia de la antigüedad de la afección.

Hay constancia escrita de la existencia de bocio desde la *Edad Antigua*. Según recoge el autor, las primeras referencias al bocio se atribuyen al legendario emperador chino Shen-Nung (2838-2898 a. de J.C.) quién, en su *Tratado de las hierbas y de las raíces,* menciona el alga marina *Sargassum* como remedio eficaz contra el bocio. En el libro de *Shan Hkai Tsing* (del periodo 770-220 a. de J.C.) *Tratado de las aguas y de las hierbas*, se atribuye esta enfermedad a la mala calidad del agua. Referencias posteriores señalan como factores etiológicos las emociones profundas y determinadas condiciones de vida en las zonas montañosas. Los antiguos chinos, según recoge Langer (1961), llegaron a utilizar tiroides de animales para el tratamiento del bocio. Parece ser que también los Hindúes conocían esta enfermedad y se hace referencia a ella en el Atharva-Veda (2000 a. de J.C.), donde aparecen "fórmulas mágicas" contra el bocio. Los antiguos médicos hindúes dieron el nombre de *galaganda* a los tumores del cuello (Hernández 1957) y este término se utiliza hoy en la India para designar el bocio.

En el antiguo Egipto, según el papiro de Ebers (1500 a. de J.C.), se conocían los "tumores del cuello" y se trataban quirúrgicamente (Langer 1961). En el tratamiento de esos tumores se empleaban también aplicaciones locales que, entre otros ingredientes, contenían *sal del Bajo Egipto* (¿sal marina?). Según Greenwald, sin embargo, el bocio era desconocido en África en este periodo (Greenwald 1945).

Los escritos hipocráticos (siglo IV a. de J.C.) se refieren al bocio como *joiron* (Paulo de Egina, siglo VII), *botium* (Rogerio de Salerno, siglo XII) o *gongrona* (Ambrosio Paré, 1510-1590; Littré, 1840). En el conocido tratado hipocrático *De aires, aguas y lugares,* se consideraba al agua como la causa del bocio (Hernández, 1957).

En la antigua Europa Occidental los autores romanos coincidían en señalar la elevada prevalencia de bocio endémico en los Alpes. Y se atribuye a Cesar la observación de que el engrosamiento del cuello era una característica de los galos (Major 1954). Según Langer (1961), Juvenal recoge en su *Satira XIII* el comentario de un arquitecto del siglo I a. C.: "*Aequiculis in Italia et in Alpibus nationi Medullorum est genus aquae, quam qui bibunt afficiuntur turgidis gutturibus*" (*ciertos tipos de agua que beben los ecuos en Italia y los médulos en los Alpes, producen inflamación del cuello*). Y Plinio, en el siglo I de la era cristiana, mencionaba el bocio en los siguientes términos: "*Guttut homini tantum et suibus intumescit, aquarum quae potantur plerumque vitio*" (*La inflamación del cuello se da sólo en los hombres y los cerdos y la motiva el agua que beben*) (Juvenal, *Satira XIII*).

En la Edad Media, las tres grandes escuelas de medicina de la época describieron operaciones de bocio (Rogerio de Salerno, de la escuela de Salerno; Gilbertus Anglicus, de la escuela de Montpellier y Bruno de Longoburgo, profesor de Padua). Sin embargo, no se abandonaron los tratamientos clásicos y seguían utilizándose también las esponjas marinas en el tratamiento del bocio (Major 1954). Había también gran número de supersticiones. En Bohemia y Alemania, por ejemplo, se creía que el bocio era provocado por un trabajo agotador o por frecuentes ataques de tos; que aparecía en la mujer después de un parto difícil o que la luna era la causante del bocio. Las teorías médicas más avanzadas de la Edad Media fueron las de los árabes. Uno de sus más destacados cirujanos, Albucasis (siglo X) distinguió los bocios congénitos de los adquiridos y sólo indicaba la cirugía en estos últimos (Foote 1954). En el siglo XIII, Marco Polo, en sus viajes a través de Asia, observó bocio en Yakarta (Langer 1961).

Siguiendo el relato de Langer (1961), en el Renacimiento, Paracelso (1593-1541) no sólo describió el bocio sino que lo atribuyó a la falta de minerales en el agua potable. En esta época se describieron endemias en los cantones de Valais (Josías Simmler 1530-1576), los Grisones, Utervaz, Zizers e Igis (Suiza) (Johannes Stumpf 1500-1558), en la cuenca del Lena, Rusia (Gmelin 1736), en Polonia (1757), Ginebra e Italia (provincia de Valtellina). En 1610 Johannes Jessenius, médico de Praga, comenta que la gente consideraba el bocio como una forma de adorno.

En el siglo XVIII, el naturalista Sausure de Ginebra, hizo una notable descripción del cretinismo endémico. Algunos médicos de la época atribuyeron el cuadro a raquitismo avanzado. El término "struma" apareció por primera vez en un texto de Albrecht von Haller (1708-1777): "*Strumis longe plerumque thyreoidam glandulam vitiari vulgo notum est*" (s*e admite por lo general que el bocio es fundamentalmente una enfermedad de la glándula tiroides*) (Langer 1961). En 1796, Foderé observó casos de cretinismo en Saboya y en el valle de Aosta (Francia), pero rechazó la etiología raquítica del proceso (De Quervain y Wegellin, 1936). En la primera mitad del siglo XVIII el bocio endémico se conocía en Inglaterra como el "cuello de Derbyshire" (Greenwald 1945). La literatura sobre el bocio de médicos y profanos es muy abundante, por lo que no es posible reflejar todo lo publicado. Es de suponer que debía ser muy frecuente, a pesar de los esfuerzos que hacían los afectados por ocultar su enfermedad (algunos cretinos compartían los establos con los animales) (Langer 1961). Por otra parte, el bocio no es una enfermedad mortal, por lo que los antiguos le prestaron menos atención que a otros procesos. De la extensión de esta afección son muestra las obras de algunos retratos de van Eyck, Lucas van Leyden, Weyden, Durero y Rubens (Rolleston 1936, citado por Langer, 1961).

Los conocimientos sobre anatomía y fisiología del tiroides aumentaron enormemente durante el Renacimiento. Andrés Vesalio (1514-1564) fue probablemente la primera persona que describió el tiroides "compuesto por dos glándulas situadas a ambos lados de la raíz de la laringe..." (Mettler 1947). Eustaquio (1520-1574) descubrió el istmo del tiroides y debemos a Wharton (1614-1673) la determinación del emplazamiento anatómico, el tamaño y el peso de la glándula. Schreger (1768-1833) fue el primero que advirtió la especial irrigación sanguínea del tiroides. Herbert Luschka (1820-1874) consideraba que el tiroides era una almohadilla que protegía la laringe, tráquea, vasos sanguíneos y nervios del cuello contra la presión muscular directa. Sin embargo, a finales del siglo XVIII, Albrecht von Haller (1708-1778) ya había clasificado el tiroides, el timo y el bazo como glándulas de secreción interna, sin conducto excretor. No obstante, su función no llegaría a comprenderse hasta el último decenio del siglo XIX (Langer 1961).

Hacia finales del siglo XVIII y comienzos del XIX, anatómicos, fisiólogos y clínicos contribuyeron al mejor conocimiento del tiroides. Los estudios sobre el cretinismo endémico revelaron que el bocio podía estar en relación con este proceso, aún cuando se desconocían los mecanismos íntimos de tal conexión. En 1835, Robert James Graves

(1797-1853) publicó un estudio sobre ciertas afecciones tiroideas de la mujer desconocidas hasta entonces, que cursaban con palpitaciones y, en un caso, con exoftalmía. Se dice que el primero que relacionó la exoftalmía con el bocio fue un médico persa (Sayyid Ismail Al-Jurjani) alrededor del año 1136 de la era cristiana (Langer 1961). En 1722, el oftalmólogo Charles Saint-Yves describió tres casos de exoftalmía con dolores cardíacos y bocio ligero (Mettler 1947). En 1840, Carl von Basedow (1799-1854) dio a conocer un caso de bocio exoftálmico y describió la tríada sintomática: bocio, exoftalmos y taquicardia a la que Charcot, en 1863, añadiría el cuarto síntoma: temblor. Los primeros estudios sobre el metabolismo de los enfermos de bocio exoftálmico los realizó Friedrich Müller en 1893. Esta breve reseña histórica nos revela que los conocimientos sobre la hiperfunción tiroidea tienen poco más de un siglo de antigüedad. El conocimiento de la hipofunción tiroidea o mixedema, es todavía más reciente. Gull en 1873 y Ord en 1878, describieron el mixedema como "*un estado cretinoide que se manifiesta en la mujer durante la edad adulta*". A finales del siglo XIX, los cirujanos J.L. Reverdin (1882) y T. Kocher (1883) reconocieron la "caquexia estrumipriva" o hipotiroidismo consecutivo a la tiroidectomía, lo que constituiría la aportación definitiva para establecer la importancia del tiroides en la homeostasis interna.

En el siglo XIX, los informes sobre el bocio endémico se multiplicaron. En 1845, el rey Carlos Alberto de Cerdeña nombró una comisión encargada de estudiar el alcance del bocio endémico en su territorio y de recomendar las medidas necesarias para combatirlo (Sardinia 1848). En 1864, el gobierno francés estableció una comisión análoga que, diez años después, presentó un informe según el cual había en Francia 370.403 sujetos con bocio, mayores de 20 años, y unos 120.000 cretinos e idiotas (la población total de Francia en aquella época era de 36 millones de habitantes) (Langer 1961). Desde principios del siglo XX se han llevado a cabo centenares de estudios epidemiológicos sobre el bocio endémico en distintas partes del mundo, lo que ha permitido conocer el carácter mundial del bocio endémico y su importancia para la salud pública, por lo que la atención se centró en su etiología y en los métodos de profilaxis en masa.

Según recoge Langer (1961), la teoría de que el bocio endémico se debe a la deficiencia de yodo la formuló por primera vez Jean Louis Prévost junto al italiano A. C. Maffoni, en 1846 (Prévost y Maffoni 1846); si bien la administración de sal yodada como prevención del bocio fue propuesta por Boussingault en 1833 (Kelly y Snedden 1961). Entre 1850-1851, el químico francés Chatin, publicó una serie de trabajos en los que

encontraba que la incidencia de bocio era inversamente proporcional a la riqueza de yodo en las aguas del medio (el yodo había sido descubierto en el año 1811 por B. Courtois) (Trifonov 1984). Estudios posteriores, sin embargo, no encontraron esta relación y los trabajos de Chatin cayeron en el olvido. A finales del siglo XIX (1895) Baumann demostró que el tiroides tenía una gran cantidad de yodo y aisló una sustancia con un 10% de este elemento, a la que denominó "tiroidina". Unos años más tarde, ya en el siglo XX, Oswald aislaría la tiroglobulina y Kendall la tiroxina cristalina (Kendall 1919), que Harrington sintetizó años después (Harrington 1926). Estos descubrimientos contribuyeron a demostrar la importancia del yodo en la función del tiroides y a renovar el interés por la terapéutica y profilaxis yódicas.

Los primeros ensayos de yodoprofilaxis en gran escala se llevaron a cabo en Akron, Ohio, entre 1916 y 1920 (Kimball 1937; Marine y Kimball 1917). Desde entonces el consumo de sal yodada ha aumentado gradualmente en los Estados Unidos. A partir de 1920 se empezó a utilizar también en Suiza. Poco después en Canadá, Países Bajos, Nueva Zelanda, Polonia y en ciertas partes de Alemania. A lo largo de este trabajo se comentan algunas de las campañas de yodación llevadas a cabo en distintos países y en España. Hasta la fecha, ninguna de las objeciones a la yodoprofilaxis tiene sustentación. Como se comentará en páginas posteriores, los posibles efectos secundarios son autolimitados y, en todo caso, fáciles de controlar. Las ventajas de su uso "universal" superan los argumentos en contra de esta medida tan barata y eficaz. La causa de que el bocio endémico no sea un problema solucionado a escala mundial, es la falta de medidas eficaces. Hace casi veinte años que la Organización Mundial de la Salud propugnó la eliminación de la deficiencia de yodo en el mundo para el año 2000 (Resolution WHA 1986). A pesar de los adelantos técnicos y el auge de los medios de comunicación, el problema del bocio endémico sigue siendo el tema de preocupación de unos pocos, si bien sus consecuencias afectan a más de mil quinientos millones de personas en todo el mundo (Merx y Lofti, 1996).

MENU SALIR

III. CONOCIMIENTOS ACTUALES

MENU SALIR

1. ANATOMO-FISIOLOGÍA DEL TIROIDES

1.1. Introducción

La glándula tiroides, situada en la parte anterior del cuello es, después del riñón, el órgano con mayor flujo de sangre en proporción a su peso. Con dos lóbulos unidos por un istmo, tiene forma de mariposa y su peso, de unos 20 gramos en el adulto, hace que sea una de las mayores glándulas endocrinas del organismo. Su rica vascularización procedente de las arterias *carótida externa* y *subclavia*, asegura el aporte del yodo, imprescindible para la síntesis de hormonas tiroideas. El microscopio revela que está constituida por unidades funcionales o *folículos* de 15 a 500 μ de diámetro, con células epiteliales en la periferia - de forma cilíndrica, cuboidea o aplanada, dependiendo del momento funcional - y una luz central o *lumen* en la que se almacena el *coloide*.

El tiroides es ya "visible" en el embrión de tres meses junto al corazón en desarrollo. A las 6-7 semanas de vida pesa entre 1 y 3 g. Su capacidad funcional para concentrar yodo no comienza hasta las 14ª-15ª semanas de la gestación, coincidiendo con la aparición en la glándula fetal de espacios que contienen coloide. Su capacidad funcional completa - captación de yodo, organificación, síntesis y secreción de hormonas tiroideas - comienza hacia la mitad del segundo trimestre, como resultado de una brusca secreción de TSH. El contenido en yodo del tiroides fetal va aumentando con el peso de la glándula y con la edad de la gestación. En el feto a término, la glándula contiene aproximadamente 0,1 mg de yodo. Desde el nacimiento y a lo largo de la juventud, la glándula va formando la reserva de yodo que, en la edad adulta, supone una cantidad de 10-20 mg (Delange et al., 1988).

Las células foliculares son las únicas del organismo capaces de sintetizar la proteína *tiroglobulina* (Tg), muy rica en el aminoácido tirosina. Poseen además la enzima *peroxidasa* (TPO) capaz de oxidar el yoduro que le llega en presencia de peróxido de hidrógeno, generado en la misma célula. El yodo inorgánico o *yoduro* atraviesa la membrana de la célula folicular merced a un mecanismo o "*bomba de yoduros*", capaz de concentrar hasta 20 veces el yoduro que llega en sangre.

El funcionamiento del tiroides está sometido a una exquisita regulación dependiente, por un lado, del sistema endocrino hipotálamo-hipofisario (TSH-TRH dependiente) y, por otro, de un mecanismo de autoregulación dependiente del nivel de yoduros en sangre (Refetoff 1986).

1.2. Regulación de la actividad tiroidea

El aporte de una cantidad constante de hormonas tiroideas a los tejidos está asegurado por el ***eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo***. La secreción de hormona hipofisaria estimulante del tiroides (TSH) es estimulada por el tripéptido hipotalámico TRH. La TSH estimula la actividad de las células foliculares y como consecuencia, aumenta el nivel de hormonas tiroideas en el torrente circulatorio. Los niveles hormonales en sangre regulan la acción de la TRH hipotalámica sobre las células tirotropas hipofisarias por un mecanismo de retroalimentación (*feed-back*) de forma que, niveles altos de hormonas inhiben su liberación y niveles reducidos potencian la secreción de TSH estimulada por TRH (Jackson 1982). Aparte de la **TRH hipotalámica**, ampliamente distribuida por el SNC de todos los vertebrados, se ha hallado **TRH extrahipotalámica** (en el páncreas endocrino, la retina, la placenta y el tracto gastrointestinal). La TRH extrahipotalámica podría actuar como neurotransmisor o neuromodulador. También se han encontrado altas concentraciones de TRH en seres inferiores (en la piel de ciertos batracios y en las plantas de alfalfa), lo que sugiere que es una molécula muy antigua que ha adquirido nuevas funciones a lo largo de la evolución (Jackson 1981).

Existe también un ***mecanismo de autoregulación*** que depende del nivel de yoduros en sangre de forma que, ante un aumento del nivel de yoduros en sangre aumenta su captación por el tiroides, mientras una disminución de los mismos conlleva la menor captación por la glándula (Refetoff 1986).

1.3. Síntesis y secreción de hormonas tiroideas

La síntesis de hormonas tiroideas comienza con la concentración del yodo plasmático por el tiroides. El yodo (yoduro) es oxidado por la peroxidasa tiroidea (TPO) e incorporado a los restos tirosil de la molécula de tiroglobulina (Tg), originando las "tirosinas" (MIT y DIT): la incorporación de dos átomos de yodo da lugar a la formación de diyodotirosina (DIT) y la de un átomo de yodo a la monoyodotirosina (MIT). El acoplamiento de las moléculas tirosinas da lugar a las "tironinas" u hormonas tiroideas (T3 y T4): la unión de dos moléculas de DIT da lugar a la tetrayodotironina o tiroxina (T4) y la de una molécula de DIT con otra de MIT, a la triyodotironina (T3).

En condiciones fisiológicas, la tiroxina (T4) es la principal hormona secretada por la glándula (DeGroot 1977). La molécula de Tg con sus compuestos yodados (MIT, DIT, T3

y T4) se acumula en el coloide y es captada por las células foliculares por un proceso de pinocitosis. Posteriormente, por la acción de enzimas proteasas celulares, se van a liberar tanto yodotirosinas como yodotironinas. Las yodotirosinas (MIT y DIT) sufren un proceso de desyodación intracelular y el yodo liberado se reutiliza para nueva síntesis hormonal. Las yodotironinas (T4 y T3) se liberan a la circulación general, donde van a ejercer su acción.

Tanto las células tiroideas como el resto de los tejidos contienen enzimas con actividad desyodasa específica que, actuando en el anillo interno o externo de la molécula de tetrayodotironina (T4) darán lugar a T3 o rT3, dependiendo de diversos factores. La estructura, función y regulación de la síntesis de Tg se conocen mejor gracias a los avances en biología molecular (Baas et al., 1983). La Tg es una glicoproteína de peso molecular 600.000, que consta de dos partes sintetizadas por un mRNA de 33S. Una distribución anormal del mRNA intracelular puede conducir a un defecto genético en la síntesis de Tg. Los estudios de Vanheurerswyn et al., (1984) dieron a conocer que la síntesis de Tg es regulada por la TSH a nivel transcripcional.

Se han descrito errores congénitos para cada uno de los pasos de la síntesis de hormonas tiroideas (Lever et al., 1983). La existencia de estos defectos, conocidos desde los años 60, ha ayudado a conocer el proceso normal de hormonogénesis. Los defectos en la síntesis de Tg pueden conducir a un cuadro clínicamente indistinguible de los causados por defectos cualitativos o cuantitativos de la peroxidasa tiroidea (TPO) o en el sistema de generación de peróxido ($H_2 O_2$).

1.4. Transporte sanguíneo de las hormonas tiroideas

Las hormonas liberadas tras el estímulo de TSH son en su mayor parte T4 y en menor cantidad T3, aunque ésta es la forma biológicamente activa. En el torrente sanguíneo ambas circulan unidas a proteínas transportadoras específicas: g*lobulina fijadora de Tiroxina* (TBG), *prealbúmina fijadora de Tiroxina* (TBPA) y *albúmina*. El principal transportador es la TBG, glucoproteína sintetizada en el hígado con una sola cadena polipeptídica, que contiene de seis a diez moléculas de ácido siálico terminales, y con una alta afinidad para T4 y T3 (Gershengorn et al., 1980). La desialinización parcial de la molécula de TBG aumenta, en al menos 10 veces, la tasa de aclaramiento de la misma por el hígado. Aunque las anomalías en el transportador pueden alterar la concentración total de hormonas circulantes no alteran la fisiología tiroidea, ya que sólo la hormona libre (no unida a proteínas) penetra en las células y pequeñas cantidades de

hormona libre son suficientes para activar el metabolismo. La regulación de la síntesis de TBG parece depender de un gen localizado en el cromosoma sexual (herencia ligada al cromosoma X) y se han descrito dos variantes genéticas de TBG, una con menor afinidad para unirse a las hormonas tiroideas y otra con mayor capacidad de unión a T4 que a T3 (Refetoff et al., 1972).

Si bien T4 es el compuesto yodado más abundante del plasma, la determinación de T3, rT3 y Tg puede servir de diagnóstico en ciertos estados patológicos. En una situación de deficiencia de yodo, T3 puede llegar a ser la principal hormona tiroidea y mantener un estado de eutiroidismo. En ocasiones se puede presentar una tirotoxicosis con T4 normal pero T3 elevada, otras veces los niveles de T3 pueden ser bajos en ausencia de signos clínicos de hipotiroidismo. En estas circunstancias, rT3 (o T3 inversa) suele estar elevada.

En condiciones normales, podemos encontrar pequeñas cantidades de Tg en sangre. Cuando la concentración de Tg sérica es elevada, refleja un aumento de la estimulación y actividad secretoria del tiroides o bien la existencia de patología tiroidea (las cifras más elevadas de Tg se han observado en sujetos con metástasis diferenciadas de carcinoma tiroideo no medular). Niveles bajos de Tg indican escasez de tejido tiroideo o supresión de la actividad glandular. La medición de Tg en RN hipotiroideos, permite diferenciar aquéllos con agenesia tiroidea completa de los hipotiroidismos de otras causas (DeGroot et al., 1984).

1.5. Metabolismo extratiroideo de las hormonas tiroideas

Desde mediados de los años 70 se conocen mejor los procesos bioquímicos implicados en el metabolismo periférico de las hormonas tiroideas (Gavin et al., 1977). Podemos considerar a la T4 como una “prohormona” que sufre un proceso de desyodación dando lugar a compuestos intermedios, hasta que finalmente queda sólo *tironina*. Normalmente, la T4 secretada se convierte a nivel periférico en T3 (hormona activa) mediante una monodesyodación del anillo fenólico externo (5’-desyodación). La desyodación del anillo interno (5-desyodación) da lugar a rT3 (inactiva). La T4 restante se metaliboliza sin intervención de desyodasas y se elimina vía biliar. Parece ser que la 5’-desyodación es un proceso de “activación”, mientras la 5-desyodación sería un proceso de “inactivación”. Todos los tejidos poseen capacidad desyodasa de T4.

En condiciones normales el hígado y el riñón son, en relación a su peso, las principales fuentes de T3 extratiroidea. Su desyodasa se denomina “5’-desyodasa tipo I”

y se inhibe por el antitiroideo propiltiouracilo (PTU) por un mecanismo no competitivo. Existe otra 5'-desyodasa, también llamada "tipo II", que se encuentra en la hipófisis anterior y el SNC, que no es inhibida por PTU. La actividad de la desyodasa tipo I está reducida en ciertos estados fisiológicos y patológicos (incluyendo la vida fetal, la deprivación de carbohidratos y enfermedades sistémicas graves no tiroideas) y por multitud de medicamentos. El resultado es una reducción de T3 y un aumento de rT3 a nivel sistémico. Sin embargo, en estas circunstancias no se produce un aumento de TSH gracias a que la actividad de la desyodasa tipo II no disminuye y se mantienen los niveles de T3 a nivel hipofisario. Esta diferente distribución de las desyodasas constituye, pues, un mecanismo de defensa que evita la deprivación hormonal cerebral. Cuando hay una enfermedad sistémica severa o una deprivación calórica, parece razonable que disminuya la hormona biológicamente activa, con el consiguiente ahorro del gasto energético. Por otro lado, en caso de hipotiroidismo el cerebro está protegido por generar su propia T3 a partir de la T4 circulante (Lim et al., 1984).

1.6. Acción de las hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas juegan un importante papel en el crecimiento, desarrollo y metabolismo de prácticamente todos los tejidos. Los efectos biológicos parecen ocurrir a nivel intracelular. Si bien existen receptores para la hormona tiroidea a nivel de la membrana, mitocondrias y núcleo de las células, sólo el receptor nuclear de T3 (NT_3R) del que se han identificado dos tipos (α y β), parece poseer las características necesarias para ser un inductor específico de la actividad biológica (Samuels 1983). Éstas son:

1) Alta afinidad.
2) Correlación entre actividad y potencia biológica.
3) Relación entre ocupación del receptor e intensidad de la respuesta biológica.
4) Saturación parcial a niveles biológicos de la hormona.
5) Presencia de receptores en los tejidos efectores, y
6) Modificación de la respuesta en presencia de alteración del receptor.

La T4 se une a los mismos receptores que T3, aunque con una afinidad 1:10 respecto a ésta. Los efectos de la hormona tiroidea dependen de la regulación de la síntesis de proteínas a nivel transcripcional, habiéndose demostrado un aumento de

mRNAs específicos en respuesta a la hormona tiroidea. Hay una relación paralela entre la cantidad de receptores ocupados, la inducción de secuencias específicas de mRNAs y la tasa de producción de las proteínas correspondientes. Incluso la respuesta calorigénica a la hormona tiroidea parece estar mediada por la unión al receptor nuclear, aunque puede depender también de la unión a los receptores mitocondriales. Otras veces lo que ocurre es una disminución en la expresión de ciertos genes. Por otra parte, algunos efectos de la hormona tiroidea dependen de la interacción con otras hormonas. Así, la hormona tiroidea y los glucocorticoides actúan conjuntamente en la regulación de la expresión del gen de la hormona de crecimiento. Los receptores de membrana parecen tener relación con el flujo catiónico y de sustratos a este nivel (Samuels 1983).

Las hormonas tiroideas han demostrado ser imprescindibles para un perfecto control metabólico y energético y son las principales reguladoras del crecimiento y maduración de todos los órganos y sistemas del organismo. Una insuficiente secreción de hormonas tiroideas pone en marcha el sistema de control hipotálamo-hipofisario, con el consiguiente aumento de TSH que provoca hipertrofia e hiperplasia folicular y, en último término, glandular, que es lo que conocemos como "*bocio"*.

1.7. Factores etiológicos del bocio

Hay múltiples factores etiológicos para el bocio y, en ocasiones, pueden asociarse:

a) Exceso o defecto del aporte yódico y/o aumento del aclaramiento renal de yodo.

b) Ingestión de bociógenos.

c) Defectos congénitos de la hormonogénesis tiroidea y,

d) Fenómenos inmunitarios.

De todos ellos el más fácil de controlar es el yodo. Una dieta suficiente en yodo puede evitar la acción de otros agentes externos. Los defectos congénitos en la hormonogénesis y los trastornos inmunitarios se escapan del tema de esta revisión, aunque se comentan en algún apartado por su posible influencia en la patogénesis del cretinismo. El motivo de este trabajo, no es otro que el de analizar los diferentes trastornos ocasionados por la falta de yodo en la dieta, entre ellos el bocio por falta de yodo o *bocio endémico*. Pero con ser éste importante, pues conocemos su asociación con problemas más graves como el *cretinismo endémico*, las consecuencias de la deficiencia de yodo van mucho más allá y pueden no ser tan visibles, aunque socavan la salud de los pueblos que la padecen.

2. IMPORTANCIA DEL YODO, DISTRIBUCIÓN Y DISPONIBILIDAD.

2.1. Introducción.

El yodo es un elemento "traza" presente en el cuerpo humano en cantidades muy pequeñas (15-20 mg). Su único papel conocido es su participación en la síntesis de hormonas tiroideas. La deficiencia de yodo, si es lo suficientemente intensa, dará lugar a una alteración en la hormonogénesis tiroidea, lo que estimula la producción y liberación de TSH por la hipófisis anterior. La TSH estimula todas las fases del metabolismo tiroideo, al tiempo que condiciona una hipertrofia e hiperplasia de la glándula.

Koutras, Matovinovic y Vought, hicieron una extensa revisión de la distribución del yodo en la naturaleza (Koutras et al., 1980). El yodo, presente en la corteza de la tierra originalmente, ha sido "lavado" paulatinamente por efecto de las lluvias, y transportado a los océanos. La evaporación del agua oceánica hace que se concentre en el agua de lluvia y vuelva a la tierra, reponiéndose en los suelos (ciclo del yodo en la naturaleza). Se estima que unas 400.000 toneladas de yodo escapan anualmente del océano por esta vía. Las aguas oceánicas contienen unos 5 μg/L de yodo. El aire atmosférico tiene 0,7 μg/L, aunque esta cantidad es mucho mayor cerca de la superficie del mar. El agua de lluvia contiene unos 5 μg/L. El contenido en yodo del suelo varía mucho de unos lugares a otros. Los terrenos superficiales son enriquecidos por las lluvias, aunque éstas tienen también un efecto adverso al provocar un lavado del yodo del terreno. El último periodo glacial, hace unos 8.000 a 18.000 años, fue crucial en este sentido: los terrenos ricos en yodo fueron reemplazados por otros pobres en yodo. Las regiones que sufrieron más intensamente las glaciaciones son las más afectadas por el bocio endémico. Los suelos muy antiguos (50.000 años o más) son más ricos en yodo que los más recientes (Merke, 1984).

También existe un ciclo o "turnover" de yodo dentro del organismo. El yodo orgánico es absorbido a nivel del intestino delgado proximal, sufriendo un proceso de hidrólisis en el tracto gastrointestinal, que es completada posteriormente a nivel del hígado y riñón, de forma que la mayor parte del contenido yódico del organismo ("pool" de yodo del líquido extracelular) lo es en forma de yoduro inorgánico. En condiciones de riqueza yódica, el "pool" de yodo puede llegar a ser de 1-1,5 μg/dl. El yoduro sanguíneo es captado por el tiroides, riñón, glándulas gástricas y salivales (y por la glándula

mamaria en la mujer lactante). El yoduro captado por las glándulas gástricas y salivales es reabsorbido y pasa a integrar el "pool" de yoduro. El "pool" intratiroideo de yodo es, con mucho, el más importante del organismo. En situaciones de riqueza yódica puede alcanzar los 8.000 μg, en su mayor parte en forma de aminoácidos yodados. En la práctica, la competencia por el yodo se establece sólo entre el riñón y el tiroides. El aclaramiento de yoduro por el tiroides es de unos 8 ml/min y varía según la situación funcional de la glándula (Bourdoux et al., 1986). El aclaramiento renal de yoduro es de unos 30-40 ml/min y no está relacionado con factores humorales ni con la concentración de yoduro, por lo que compite con el tiroides independientemente de las necesidades de la glándula. La eliminación de yodo se efectúa fundamentalmente por el riñón (una ingesta de 500 μg/día daría lugar a una eliminación de 488 μg por orina), siendo despreciable la eliminación fecal (Koutras et al., 1970).

2.2. Fuentes naturales de yodo

El agua de bebida y el aire atmosférico contribuyen poco a la ingesta de yodo. Aunque existe una relación inversa entre contenido yódico del agua y prevalencia de bocio, es una relación indirecta ya que depende del contenido yódico de los alimentos producidos localmente. El aire atmosférico, excepto cuando hay combustión de aceites fósiles, contiene muy poco yodo. La sal, incluso cuando se obtiene del mar, es pobre en yodo (a menos que se enriquezca en este elemento artificialmente).

El yodo entra en el organismo, principalmente, a través de los alimentos. Pero el contenido en yodo de éstos varía ampliamente, no sólo de unos alimentos a otros sino en un mismo alimento, dependiendo del lugar y de la estación del año. En general, los alimentos de origen animal, especialmente pescado marino, contienen más yodo que los vegetales (Koutras et al., 1970).

2.3. Contenido en yodo de los alimentos

Cuando se examinaron varios alimentos producidos en zonas con y sin deficiencia de yodo, se encontraron diferencias importantes. Así, en áreas sin deficiencia de yodo de Atenas, los huevos contenían 13,4 μg frente a 1,9 μg en una zona endémica cercana; la leche de Atenas tenía 4,15 μd/dl frente a los. 2,5 μg/dl de áreas endémicas. Los platos elaborados con carne de pollo (cuando se utilizaba harina de pescado en su

alimentación y yodóforos como desinfectantes del agua que tomaban) contenían mucho más yodo que los platos a base de pescado. También el pan (cuando se utilizaba yodato como estabilizante) tenía alta concentración de yodo. La eritrosina, colorante utilizado como aditivo en golosinas y en otros alimentos, tiene también alto contenido en yodo. En las islas británicas y en Finlandia, se halló que la leche de vaca contenía mucho más yodo en invierno que en verano, habiéndose relacionado con la utilización de piensos yodados (mayor en invierno que en verano) (Koutras, 1980).

En la **tabla 2** podemos ver el contenido en yodo de algunos alimentos en EE.UU. y en las **tablas 3 y 4** el de algunos alimentos españoles. Como podemos observar, en EEUU los alimentos precocinados tienen mucho más yodo que el pescado y la leche tiene prácticamente la misma cantidad que éste (debido al uso de yodóforos y la utilización de sal yodada en las industrias alimentarias para el ganado) (**tabla 2**).

Tabla 2. Contenido en yodo de algunos alimentos en Estados Unidos de América (1982-1989)

Alimento	**µg I / ración**
Cereales (precocinados)	87
Postres lácteos	70
Pescado	57
Leche	56
Productos lácteos en general	49
Huevos	27
Pan	27
Legumbres	17
Carne	16

Tomado de F. Escobar 1996 y Pennington &Young 1990.

Entre los alimentos españoles la leche tiene un nivel de yodo aceptable, el contenido en yodo del pescado es escaso (excepto en los mariscos, salazones y ahumados), es inexistente en la carne y variable en frutas, hortalizas y verduras, siendo en general bajo (Moreiras y col., 1996) (**tabla 3**). F. Escobar y G. Morreale han analizado el contenido en yodo de distintas marcas de leche consumidas en España (**tabla 4**). En general, el contenido medio de yodo ha sido más alto en las marcas de leche desnatada analizadas que en las de leche entera o semidesnatada, siendo superior a 100 µg/L en el 60% de las mismas (parte de los resultados de estos análisis se presentan en las figuras A y B). El 40% de las marcas de leche incluidas en este análisis contenían entre 100 y

150 μg/L y un 30% tenía incluso más de 150 μg/L (**figura A)**. En algunas de las marcas analizadas se hallaron concentraciones superiores a los 250 μg/L (**figura B**).

Tabla 3. Composición en yodo de alimentos españoles

Alimento	Contenido (μg/100g)
Cereales y derivados	
Harina de maíz	80
Otros cereales	0-2
Leche y derivados	
Leche de vaca (entera o desnatada)	90
Leche concentrada	180
Leche condensada	160
Leche en polvo	240
tras leches, quesos	0
Huevos	20
Verduras y hortalizas	
tomate	7
Zanahoria	9
Rábano	16
Cebolla, cebolleta, puerro y nabo	20
Judías verdes	32
Acelgas	35
Ajo	94
Leguminosas	
Habas secas	14
Judías blancas, lentejas	2
Frutas	
Piña	30
Plátano, cerezas, ciruelas	2
Carnes	-
Pescados	
Abadejo, bacaladilla	30
Arenque, sardina	16-20
Angula, anguila	10
Atún, bonito	8
Moluscos y crustáceos	
-Cigalas, langostinos, gambas y camarones	90
-Cangrejos, centollos, nécoras y similares	40
-Mejillones	35
Conservas de pescado	
Salazones y ahumados	
Pescados en aceite	60-100
Pescados en escabeche	8-16
Mejillones	6-10
	35

(Moreiras et al. 1996)

Un estudio riguroso del contenido en yodo de los alimentos es extremadamente difícil, por razones metodológicas. Los estudios de balance de yodo han demostrado que el adulto está en equilibrio con el yodo de su hábitat y que la eliminación fecal de yodo es despreciable (5 μg/día). Por lo tanto, la mayoría de las estimaciones del yodo de la dieta se basan en la medición de la excreción urinaria de yodo. El yodo urinario es

prácticamente equivalente al yodo ingerido, lo que ha hecho que la medición del yodo eliminado por la orina sea un elemento imprescindible cuando se quiere valorar el estado nutricional en yodo de las poblaciones (Malamos et al., 1967).

Tabla 4. Contenido en yodo de algunas marcas de leche españolas

MARCAS DE LECHE	n	MEDIA (µg/L)	SEM
TODAS	183	126±52	3,9
DESNATADA	73	133±55	6,5
SEMIDESNATADA	44	124±54	8,3
ENTERA	64	120±46	5,8

Datos cedidos por G. Morreale y F. Escobar (2000)

Figura A. Contenido en yodo de la leche (España) distribución de frecuencias (intervalos)

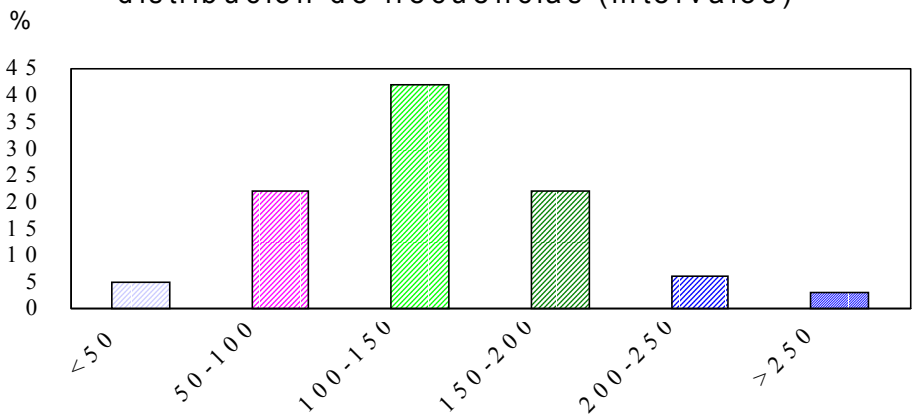
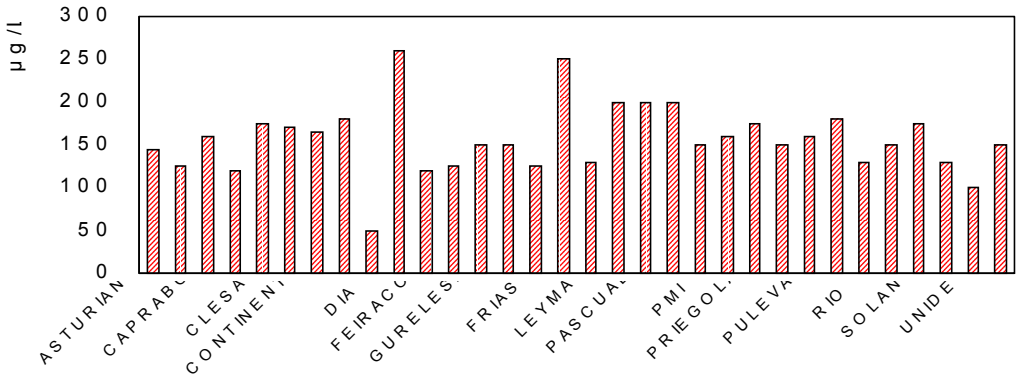


Figura B. Contenido en yodo de las marcas de leche analizadas



Diversas drogas contienen también yodo, por ejemplo el *Clioquinol* (utilizado como antidiarreico en países en vías de desarrollo), *Amiodarona* (antiarrítmico muy utilizado aún) y *Benciodarona* (uricosúrico). El efecto de éstas, aunque las tome sólo un segmento de la población, puede repercutir en la comunidad ya que su eliminación por orina hace que se impregnen los suelos y aumente el contenido en yodo de las plantas, así como en los productos de origen animal (sobre todo en los países que no disponen de buena canalización de las aguas residuales) (Koutras, 1980). Hay que destacar también que el uso de antisépticos yodados (*Betadine®)*, muy utilizados durante el parto y en recién nacidos (como desinfectante del cordón umbilical), puede provocar un "freno" tiroideo agudo y ocasionar cuadros de hipotiroidismo transitorio y/o bocio por yodo, tanto en el niño como en la madre.

2.4. Disponibilidad del yodo de los alimentos

A pesar del contenido en yodo de los alimentos en crudo, la cantidad presente en los platos cocinados va a depender del proceso de preparación. Así, al freír o asar el pescado se pierde hasta un 20% del yodo, mientras al hervirlo se pierde hasta un 58% (Harrison et al., 1965). Además, no todo el yodo ingerido se absorbe.

Los estudios de captación de yodo radiactivo sugieren que todo el yodo administrado vía oral se absorbe total y rápidamente. Sin embargo, no ocurre así cuando coincide con una malnutrición calórico-proteica. Por otro lado, lo que puede aplicarse al yodo inorgánico ingerido en ayunas, no lo es cuando se trata de yodo orgánico ingerido con alimentos (Koutras, 1980). Excepto en países como Japón, que incluyen en su dieta diaria pescados y algas marinas, o los países que han implementado la yodoprofilaxis, en la mayor parte del mundo existen zonas con déficit de yodo por falta de aporte dietético (Delange, 1991). De hecho, hace sólo cuatro décadas la deficiencia de yodo afectaba a casi 1.600 millones de personas en todo el mundo (**tabla 1**).

2.5. Recomendaciones de ingesta mínima diaria de yodo

Las recomendaciones de ingesta mínima diaria de yodo de 1989 (RDA 1989) cambiaron en 1992 (RDA 1993) a expensas, sobre todo, de un incremento en las cantidades recomendadas para niños, que pasaron a ser de 90 μg/día desde el

nacimiento hasta los 6 años de edad y en embarazadas, que pasaron de 175 a 200 µg/día (**tabla 5**).

Tabla 5. (RDA) Recomendaciones de ingesta mínima diaria de yodo

Grupo	Hasta 1989* (µg/día)	Desde 1992** (µg l /día)
Niños		
Prematuros	Sin definir	90
0-5 meses	30-40	90
5-12 meses	50	90
1-3 años	70	90
4-6 años	90	90
7-10 años	120	120
Adultos	150	150
Embarazadas	175	200
Mujeres Lactantes	200	200***

**National Academy of Science, Committee on Nutrition (1989), American Academy of Paediatrics(1974), European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPAGN) (1981).*
***Recommendations of the WHO/ICCIDD Workshop on Iodine Deficiency in Europe: A continuing Concern (1993).*
****Actualmente se propone una ingesta de yodo en la madre lactante entre 200 y 300 µg/día.*

2.6. Dimensión del déficit de yodo en el mundo

Existen extensas áreas geográficas en las que la ingesta diaria de yodo por la población, es inferior a la recomendada (Hetzel, Dunn & Stanbury 1987; Hetzel & Pandav 1994). Éstas son, generalmente, áreas montañosas en las que las glaciaciones del periodo cuaternario cubrieron largamente el suelo. Las áreas bociosas más importantes del mundo están en las grandes cordilleras del Himalaya y los Andes. No obstante, las tierras bajas y alejadas del mar, como la zona central de África o, en menor extensión, Europa también padecen deficiencia de yodo (Koutras et al., 1980).

Los trastornos ocasionados por la deficiencia de yodo representan un importante problema de salud pública. En 1996 (Merx & Lofti) se estimaba que 1572 millones de personas (28,9% de la población mundial) en 110 países, estaban en riesgo de padecer TDY (**tabla 1**). Datos más recientes (Dobson, 1998) indican que la situación no es

mucho mejor (750 millones de bociosos, 43 millones con discapacidad mental a consecuencia de la deficiencia de yodo y 5,7 millones de cretinos). Podemos decir, por lo tanto, que ésta es la causa de retraso intelectual más prevalente en el mundo en la actualidad. Cuando una población no llega a alcanzar los requerimientos fisiológicos de yodo, ocurren una serie de alteraciones funcionales y del desarrollo, y hacen su aparición el bocio y cretinismo endémicos (Stanbury & Hetzel, 1980), pero también alteraciones menos conocidas, como el descenso de la fertilidad y el aumento de la mortalidad perinatal e infantil, que constituyen un freno para el desarrollo de la población afectada (McMichael et al., 1980). Prácticamente todos los tejidos del organismo necesitan hormona tiroidea para un correcto funcionamiento pero, de un modo especial, el organismo en formación y, sobre todo, el cerebro. La carencia de yodo da lugar a una serie de trastornos que dependen de su intensidad y de la edad en la que incide (**tabla 6**). Aunque los trastornos que derivan de la deficiencia de yodo son fáciles de prevenir mediante una adecuada ingesta de yodo, siguen habiendo obstáculos (socioeconómicos, culturales y políticos) que impiden que se implementen los programas de yodación (Thilly & Hetzel, 1980).

Las más graves consecuencias (cretinismo y retraso mental endémico) son aquéllas que se producen durante la vida intrauterina y los dos años siguientes al nacimiento, cuando aún se está completando la mielinización del sistema nervioso central. Estas alteraciones son irreversibles al nacimiento y sólo se pueden prevenir mediante la corrección de la deficiencia de yodo de las madres, de manera que se enfrenten al embarazo con una cantidad de yodo suficiente en su organismo y se mantenga el aporte durante todo el embarazo y la lactancia. Las demás alteraciones derivadas de la falta de yodo (hipotiroidismo, bocio y sus complicaciones, así como el retraso del desarrollo somático) se pueden corregir mediante un aporte adecuado de hormonas tiroideas y/o yodo, aunque éste se inicie después del nacimiento (Morreale, 1993; Morreale y Escobar, 1996). Esta es la razón de que la Organización Mundial de la Salud, UNICEF y otros organismos encargados de la Salud Mundial y del Bienestar de la Infancia hayan conminado a todos los gobiernos para que se erradique la deficiencia de yodo antes del año 2000 (Resolution WHA 1986, Resolution WHA 1990, WHO Features 1990).

TABLA 6. Espectro de los Trastornos por déficit de yodo (TDY) (Iodine Deficiency Disorders [IDD])

PERIODO EN QUE SE PRODUCE LA DEFICIENCIA	CONSECUENCIAS PRINCIPALES
Feto	Mayor número de abortos y mortinatos Mayor número de anomalías congénitas Mayor mortalidad infantil Cretinismo neurológico Deficiencia mental Sordomudez Diplejía y tetraplejía espástica Estrabismo Cretinismo mixedematoso Enanismo Deficiencia mental Retraso mental endémico (población no cretina) Mayor susceptibilidad en caso de accidentes nucleares *.
Recién Nacido	Defectos del desarrollo neurológico y mental Bocio neonatal Hipotiroidismo neonatal Mayor susceptibilidad en caso de accidentes nucleares *
Niños y adolescentes	Bocio Hipotiroidismo juvenil, Deterioro de las facultades mentales Retraso en el desarrollo somático Mayor susceptibilidad en caso de accidentes nucleares *
Adultos	Bocio y sus complicaciones Hipotiroidismo Deterioro de las facultades mentales Hipotiroidismo por carencia de yodo Propensión al hipertiroidismo al instaurarse las medidas profilácticas Mayor susceptibilidad en caso de accidentes nucleares *

**Se debe a la mayor avidez de la glándula deficiente en yodo para concentrarlo, incluidos los isótopos radiactivos del mismo que son liberados en grandes cantidades tras accidentes nucleares.*(Tomado de Escobar del Rey 1987*).*

3. ADAPTACION TIROIDEA A LA DEFICIENCIA DE YODO

3.1. Introducción

Para diversos elementos como sodio, potasio, calcio y cloro, presentes en células y líquido extracelular (L.E.C.), el organismo posee mecanismos hormonales y renales para mantener sus niveles plasmáticos relativamente constantes, a pesar de que su ingesta varíe. Esto no ocurre con el yodo. Ya que el yodo es útil sólo en el tiroides, es más económico tener un mecanismo homeostático local, que uno general (Koutras, 1980).

La ingesta necesaria para mantener la formación de hormonas tiroideas depende del momento de la vida y varía entre 90 μg/día hasta los 6 años y 150 μg/día en adultos, siendo recomendable una ingesta de 175 y 200 μg/día en embarazo y lactancia, respectivamente (WHO/ICCIDD 1993). Una excreción urinaria menor de 100 μg/L implica, según múltiples estudios, una deficiencia de yodo. Los efectos de la deficiencia de yodo sobre el tiroides han sido estudiados extensamente y consisten en un aumento del estímulo tiroideo por TSH con aumento del aclaramiento tiroideo de yodo, mejor aprovechamiento del yodo por el tiroides, secreción preferencial de T3 y cambios en la regulación periférica.

3.2. Estímulo del tiroides por TSH

La formación de las hormonas tiroideas incorporadas a la molécula de tiroglobulina, permite tener una reserva de hormonas suficiente para algunas semanas aunque cese el aporte de yodo. Pero si éste es insuficiente de forma crónica y se agotan las reservas de la glándula, la consiguiente disminución en la producción de hormonas estimula la producción de TSH (feed-back negativo). El estímulo por TSH aumenta la avidez de la glándula por el yodo y aumenta el tamaño y número de las células foliculares, dando lugar a un aumento del volumen tiroideo o “bocio”. El bocio es pues, al menos en un primer momento, un mecanismo de adaptación a la falta de yodo. Si la carencia de yodo es leve, este aumento de tejido tiroideo puede ser suficiente para mantener una producción de hormonas que cubra las necesidades del organismo. Pero cuando la carencia es mayor, este mecanismo compensatorio es insuficiente y disminuye la cantidad de T4 que el tiroides puede secretar, al tiempo que aumenta la secreción de T3 en un intento por ahorrar yodo. El trabajo ya clásico de Stanbury en Argentina (Stanbury,

1954) reveló que el tiroides se adapta a la deficiencia severa de yodo por medio de varios mecanismos:

1) Aumentando la tasa de aclaramiento tiroideo de yodo
2) Incrementando la utilización del yodo en la síntesis hormonal
3) Aumentando la proporción de T3 respecto de la T4, y
4) Aumentando la desyodación periférica de T4 en T3.

3.2.1. Aumento del aclaramiento tiroideo de yodo

El aumento en la tasa de aclaramiento de yodo por el tiroides es el mecanismo clásico de adaptación a la deficiencia de yodo. Fue el primero en descubrirse y el más extensamente estudiado (Koutras, 1980). La tasa de aclaramiento de yodo por el tiroides puede calcularse a partir de la siguiente fórmula: **AIU = PII · ThCl**, donde: AIU = *Absolute Iodine Uptake*; PII = *Plasma Inorganic Iodine* y ThCl = *Thyroidal Iodine Clearance rate*.

Cuando fluctúa el yodo inorgánico del plasma (PII) la tasa de aclaramiento tiroideo (ThCl) lo hace de forma recíproca, de manera que la captación absoluta de yodo por el tiroides (AIU) se mantiene constante. La menor cantidad de yodo inorgánico en el plasma se refleja en la menor excreción de yodo por la orina y el mayor aclaramiento por el tiroides, como se demostró por una mayor captación de radioyodo (^{131}I) en sujetos yododeficientes (Stanbury, 1954). Cuando la deficiencia de yodo es severa, sin embargo, no puede aumentar lo suficiente la tasa de aclaramiento y la captación absoluta por el tiroides será inferior a la normal. El aumento en la tasa de aclaramiento de yodo por el tiroides se ha atribuido a un incremento en la estimulación por TSH. Sin embargo, en la deficiencia de yodo moderada la TSH puede ser normal. En estos casos, puede explicarse la mayor captación de yodo por dos mecanismos:

- Primero, el aumento de TSH es necesario para el desarrollo de bocio pero no para su mantenimiento. Una vez alcanzado el equilibrio a expensas de un aumento de la masa tiroidea, son suficientes niveles normales de TSH para mantener alta la ThCl. En la deficiencia severa de yodo el aumento de TSH es persistente, pero en la deficiencia de yodo moderada se produce una “compensación”, con lo que la TSH retorna a niveles normales. La presencia de niveles altos de TSH en RN en zonas de

deficiencia moderada de yodo mientras es normal en adultos, apoya la hipótesis de que la TSH sólo actúa en un principio.

- Una explicación alternativa es que la deficiencia de yodo, *per se*, puede incrementar el transporte tiroideo de yodo, incluso sin aumento de TSH. En este sentido, Barakat e Ingbar en 1965, sugirieron que esto ocurría en caso de una depleción aguda de yodo (autoregulación tiroidea).

Es probable que tanto la mayor estimulación por TSH como la autoregulación tiroidea, sean responsables del mayor aclaramiento de yodo y la mayor captación de ^{131}I por el tiroides deficiente en yodo (Koutras, 1980).

3.2.2. Mejor utilización del yodo

Normalmente, no todo el yodo captado por el tiroides se convierte en hormona. Se piensa que el tiroides se adapta a la deficiencia de yodo aumentando el aclaramiento "neto" en relación al aclaramiento "unidireccional". Esto es, aumentando la organificación del yodo captado. Stanbury encontró que, tras la administración de sal yodada, la captación absoluta de yodo por el tiroides (AIU) aumentaba más que los niveles de hormonas en sangre (Stanbury, 1954). Esto demostraba que antes de la administración de sal yodada, el proceso de síntesis de las hormonas tiroideas se realizaba en una forma más eficiente.

3.2.3. Secreción preferencial de T3

Si bien normalmente el tiroides secreta más cantidad de T4 que de T3, en situación de deficiencia de yodo la T4 sérica está disminuida y la T3 aumentada. No hay duda de que existe una síntesis y secreción preferencial de T3 por la glándula. La dilución del yodo en el tiroides agrandado condiciona que la molécula de Tg esté escasamente yodada y aumentan los compuestos con menos átomos de yodo (monoyodotirosina 'MIT' y triyodotironina 'T3') respecto a los más yodados (diyodotirosina 'DIT' y tetrayodotironina 'T4'), produciéndose un aumento de los cocientes MIT/DIT y T3/T4 y la secreción preferencial de T3. No hay duda sobre la finalidad "ahorradora de yodo" de este mecanismo de síntesis y secreción preferencial de T3 pues, mientras la T3 contiene un 25% menos de yodo que la T4, es cuatro veces más potente que ésta, en relación a su peso.

3.2.4. Regulación periférica

Sabemos que la T4 se convierte a nivel periférico, bien en la forma más activa T3 o en la forma inactiva rT3. La producción de T3 o rT3 parece ser un proceso adaptativo. Mientras durante el ayuno o enfermedades severas aumenta la producción de rT3 y disminuye a la de T3 (lo que supone un ahorro de energía), en caso de deficiencia de yodo, la producción de T3 (en vez de rT3) a partir de la T4 sérica podría contribuir a conservar toda la actividad metabólica, al tiempo que se ahorra yodo. La importancia de la intensa estimulación por TSH se ha por demostrado en estudios experimentales, por el aumento de las desyodasas tipo I y II en el tiroides (Ishii et al., 1983). Además, los cambios en la unión a proteínas transportadoras podrían jugar también un papel adicional. En situaciones de deficiencia de yodo, la concentración de TBG está aumentada, disminuyendo tras la administración de aceite yodado (Boukis et al., 1983). En resumen, la adaptación a la deficiencia de yodo se produce por dos mecanismos bien establecidos: 1. Aumenta el aclaramiento tiroideo de yodo manteniéndose la captación absoluta relativamente normal y 2. Se produce una síntesis y liberación preferencial de T3.

No se puede descartar que ocurran otros mecanismos intra o extratiroideos como, por ejemplo, el aumento de producción periférica de T3. La existencia de factores endógenos o exógenos que potencian el efecto de la deficiencia de yodo, no debe ser óbice para que se aporte una cantidad de yodo suficiente para todo el mundo. La deficiencia de yodo continúa siendo la causa principal del bocio endémico y el efecto de bociógenos exógenos como la mandioca, se revierte aportando suficiente yodo en la dieta. La adaptación a la deficiencia de yodo puede conseguirse con mínimo o ningún agrandamiento del tiroides. Los grandes bocios coloides hipofuncionantes deben considerarse como un fallo en los mecanismos de adaptación. Y, ya que no podemos controlar el tipo de respuesta, la solución práctica es aportar el yodo suficiente que evite el efecto de factores exógenos.

4. BOCIO ENDÉMICO COMO MALADAPTACIÓN A LA DEFICIENCIA DE YODO

Durante años se ha considerado la deficiencia de yodo como la única causa del bocio endémico. En 1952, Riggs expresó este concepto en los siguientes términos: "... la ingesta continuada de una dieta severamente deficiente en yodo causa inevitablemente el agrandamiento del tiroides..." (Stanbury, 1954). Esta aseveración sigue siendo cierta para la deficiencia grave de yodo. Sin embargo, en áreas de deficiencia moderada no todos los residentes son bociosos. Incluso la deficiencia de yodo severa, puede dar lugar a bocios de diferente tamaño (Koutras 1974). El hecho de que en una misma zona unos sujetos presenten bocio y otros no, estando sometidos a la misma deficiencia de yodo, no está todavía explicado. No parece que el bocio confiera ninguna ventaja y debe considerarse como una mala adaptación a la deficiencia de yodo. Obviamente, en áreas con deficiencia severa de yodo es necesario cierto grado de agrandamiento tiroideo para mantener alta la tasa de aclaramiento tiroideo de yodo, a pesar del descenso yódico del plasma. En estas circunstancias, la aparición de un pequeño bocio 'hiperplásico' es una adaptación "saludable". Sin embargo, algunas personas con el mismo grado de yododeficiencia, tienen grandes bocios multinodulares. En estas personas, durante un tiempo se produce un acumulo de coloide en los folículos y la histología es indicativa de hipofunción, más que de hiperfunción. Aparecen diversas alteraciones metabólicas, y pueden desarrollarse nódulos. Los nódulos coloideos "fríos" tienen menor capacidad para captar yodo que el tejido perinodular, por lo que contribuyen mucho a aumentar la masa glandular sin contribuir a un aumento proporcional de su capacidad funcional. Deben considerarse, pues, como manifestaciones de maladaptación. Los nódulos solitarios "calientes" (hiperfuncionantes) también son más prevalentes en las zonas yododeficientes. La diferente incidencia de bocio en las poblaciones yododeficientes, debe estar determinada por modificaciones de la respuesta de cada persona, debidas a diversos factores (Koutras, PAHO 1974):

1. **Factores exógenos:** a) bociógenos medio-ambientales; b) malnutrición calórico-proteica y c) factores geológicos.
2. **Factores endógenos:** a) variaciones genéticas; b) factores inmunológicos; c) factores de crecimiento y d) edad y sexo.

IV. UN CAMBIO CONCEPTUAL:

DEL CRETINISMO BOCIOSO ENDÉMICO A LOS TRASTORNOS RELACIONADOS CON LA DEFICIENCIA DE YODO (TDY) ("*IODINE DEFICIENCY DISORDERS*") (IDD).

MENU SALIR

1. Distintas acepciones para un mismo término

El cretinismo endémico es la manifestación más grave de las enfermedades por deficiencia de yodo. El término "cretino" no ha sido utilizado siempre con el mismo sentido, habiéndose aplicado indistintamente tanto a deficientes mentales con predominio de síntomas neurológicos procedentes de áreas de endemia bociosa, como a mixedematosos o hipotiroideos congénitos con alteraciones del desarrollo somático y psíquico, de zonas libres de endemia. A comienzos de la segunda mitad del s. XVIII, en la enciclopedia de Diderot y D´Alemberg (Sánchez Franco 1987) se decía de lo cretinos: "*ils sont sourds, muets, imbecilles... et portent des goetres jusqu'a la ceinture...*". A mediados del siglo pasado, sin embargo, el término "cretino" (reservado hasta entonces para deficientes mentales de zonas con endemia de bocio), era aplicado por Curling (1850) y Faggue (1871) a deficientes mentales hipotiroideos procedentes de áreas no bociosas. Algunos años después, las observaciones sobre mixedema de autores como Guld (1873) y Ord (1878), y las de Reverding (1882) y Kotcher (1883) sobre las consecuencias mixedematosas de la tiroidectomía, contribuyeron a que se asimilara el término "cretino" con el de hipotiroideo (no necesariamente deficiente en yodo).

Fue McCarrison quien recuperó el sentido original de "cretino" (según Diderot y D'Alemberg) a partir de sus trabajos realizados en 1908 entre las poblaciones bociosas de los valles Gilgit y Chitra, en la cordillera del Himalaya (McCarrison, 1908 y 1917). McCarrison distinguió dos tipos de cretinos: aquéllos con afectación del sistema nervioso central "*nervous cretins*" y los que mostraban síntomas hipotiroideos "*myxedematous cretins*". Señalaba ya, pues, la existencia de "cretinos endémicos" sin hipotiroidismo ni bocio. En los años 20 Marañón, conocedor de los trabajos de McCarrison y a partir de su propia experiencia en las Hurdes, distinguió en sus estudios dos tipos de afecciones: el cretinismo de zonas con bocio endémico, como las Hurdes, y el mixedema de aparición esporádica en zonas libres de la endemia. Definió, así mismo, diferentes grados de endemia: 1) bocio, 2) cretinismo y 3) sordomudez; señalando que "... *al hablar de bocio endémico, nos referimos a la totalidad de la endemia, en sus tres grados...*" (Marañón 1928)[anexo III].

Los estudios de De Quervain y Wegellin en los Alpes suizos (De Quervain & Wegellin, 1936) permitieron confirmar, una vez más, la existencia de cretinos neurológicos al lado de otros con predominio de síntomas hipotiroideos y mixedematosos. Sin embargo, persistía la idea de que cretinismo era equivalente a

hipotiroidismo congénito. La segunda guerra mundial impidió que los estudios y publicaciones sobre bocio endémico continuaran y, ya en los años sesenta, se publicaron varios trabajos referentes a las endemias de Zaire (Dumont et al., 1963), Nueva Guinea (McCullagh 1963; Choufoer et al,. 1965), Brasil (Lobo et al., 1963), la Cordillera Andina (Fierro-Benítez et al., 1969), el Himalaya (Ibbertson et al., 1971) y los Alpes italianos (Costa et al., 1964). En unas zonas se describía la existencia de cretinismo mixedematoso y en otras, fundamentalmente, de cretinismo neurológico.

2. Consenso internacional

No es hasta 1971 y 1972, durante las conferencias internacionales celebradas en Garoca, Nueva Guinea, y en California, EEUU, cuando el cretinismo endémico queda definido como una entidad asociada al bocio endémico y a la deficiencia grave de yodo. Caracterizado por retraso mental profundo, puede presentarse como dos cuadros clínicos diferentes: uno de predominio **neurológico**, consistente en defectos de la audición y de la emisión de la palabra hasta el grado máximo de la sordomudez, y alteraciones características de la bipedestación y de la marcha; y otro con predominio de **síntomas hipotiroideos** y disminución manifiesta de la talla.

En ambas conferencias se reconocía que en la mayor parte de las endemias graves predominaba uno u otro tipo de cretinismo mientras que en otras coexistían ambos e incluso, en algunos casos, se presentaban ambos en el mismo individuo. Diferentes estudios demostraron que una vez corregida la deficiencia de yodo dejaban de nacer niños cretinos de ambos tipos (Pharoah et al., 1971 y 1972; Thilly et al., 1977; Hetzel et al., 1980; García Rubio et al., 1987). Las características del cretinismo neurológico y mixedematoso, se resumen en la **tabla 7**.

En 1985 DeLong publicó los resultados de sus estudios en cretinos procedentes de dos zonas: una representativa del cretinismo neurológico (Ecuador) y otra del mixedematoso (Zaire). DeLong llamó la atención sobre la preponderancia del cretinismo mixedematoso en Zaire y la atribuyó a un factor añadido a la deficiencia de yodo: el consumo de *cassava*. Ésta era causante de una atrofia tiroidea en los niños, dando lugar a una clínica hipotiroidea y apariencia mixedematosa. Cuando la deficiencia de yodo estaba presente ya durante el primer trimestre del embarazo, resultaba en déficits neurológicos (sin hipotiroidismo).

Tabla 7. Características del cretinismo mixedematoso y neurológico

A) Cretinismo mixedematoso
Evidencia clínica (y bioquímica) de hipotiroidismo.
Retraso mental.
Alteración del crecimiento (enanismo) y retraso de la maduración ósea.
El tiroides no suele ser palpable.
De forma infrecuente se encuentra sordomudez y diplejía espástica.
B) Cretinismo Neurológico
Retraso de la maduración neuromuscular.
Sordomudez.
Retraso mental.
Lesión del tracto corticoespinal (reflejos osteotendinosos exaltados, diplejía espástica).
Disartria espástica y movimientos exagerados de la mandíbula que indicarían implicación bulbar.
Estrabismo.
Bocio frecuente con eutiroidismo o hipotiroidismo subclínico.
Estatura casi normal, con maduración ósea cercana a la población general.

(Tomado de Sánchez Franco et al., 1987).

El trabajo de Ferreiro Aláez y Escobar del Rey (1987)[anexo III] permite apreciar que el problema del bocio en España ha sido tema de preocupación para muchos médicos. Rubio y Gali confirmó la existencia de cretinismo endémico en Asturias a finales del siglo XIX (1899). En el primer cuarto del siglo XX, las comunicaciones sobre la existencia de la endemia en Cataluña (Sau, 1907; Portela, 1921), Madrid (Goyanes, 1918) y Aragón (García Guijarro, 1921) indicaban que existía un problema de salud importante. Sin embargo, el más conocido por la severidad de la afección es el caso de las Hurdes (Obermaier, 1921). Marañón fue el relevo de autores como Pulido Fernández (Congreso Nacional de Hurdanófilos, 1908) y sus trabajos describen la extensión de la enfermedad en la comarca extremeña (Marañón, 1927). Trabajos más recientes (Sánchez Franco et al., 1987) resumen las observaciones hechas durante los años 1968 al 1970 en Las Hurdes, y confirman la presencia de cretinismo en adultos, e incluso en algún niño, siendo predominantemente del tipo neurológico.

3. El bocio y cretinismo endémicos son sólo la punta del iceberg

En la actualidad, en la mayor parte de los países desarrollados ha desaparecido el cretinismo asociado a la deficiencia de yodo. Pero, el amplio conocimiento acumulado sobre esta deficiencia ha permitido conocer mejor las consecuencias de déficit menores de yodo en la alimentación. Por otra parte, hasta hace poco tiempo resultaba fácil entender fisiopatológicamente que la deficiencia de yodo se acompañara de bocio e hipotiroidismo, pero era difícil comprender que se asociara con la amplia gama de secuelas que con la que hoy se identifica. El descubrimiento de los receptores nucleares de las hormonas tiroideas, su localización ubicua (especialmente en numerosas partes del cerebro) desde fases muy tempranas del desarrollo y sus cambios ontogénicos, por una parte; el mejor conocimiento de la importancia de las hormonas tiroideas y de un adecuado aporte de yodo durante el embarazo y de las consecuencias de su déficit, por otra (Morreale de Escobar y Escobar del Rey, 1993) han permitido comprender la fisiopatología y ampliar la dimensión de los que hoy conocemos como Trastornos por deficiencia de Yodo (TDY) o *Iodine Deficiency Disorders* (IDD) (Hetzel, 1983).

Hoy es bien conocido que muchos de los problemas que la deficiencia de yodo puede ocasionar en el desarrollo del SNC se pueden producir sin la presencia de bocio o de hipotiroidismo. Sabemos que la deficiencia de yodo no es sólo un problema de remotos lugares o de aldeas rurales aisladas. Esta falsa creencia puede haberse desarrollado porque, es en los lugares más apartados donde la endemia se ha desarrollado con más intensidad y donde se han descrito los grandes bocios y el cretinismo, que durante muchos años identificaron la endemia. Sin embargo, el bocio y el cretinismo endémicos son sólo la punta del iceberg. Las consecuencias de la deficiencia de yodo pueden incluir efectos más solapados como bajos cocientes de inteligencia (IQ) (Bleichrodt, 1994; Tojo et al., 1987), incremento de la mortalidad neonatal e infantil (Thilly et al. 8th International Thyroid Congress, 1980; Hetzel, 1987; Thilly et al., 1994) o retrasos del crecimiento y defectos congénitos (Pharoah, 1971; DeLong, 1985; García et al., 1987; Morreale y Escobar del Rey, 1996). No obstante, pasaremos revista a los principales conceptos que han servido de guía a la hora de identificar las endemias de bocio y cretinismo endémico (PAHO 1986) durante muchos años y aún hoy, a pesar de la introducción de nuevas tecnologías.

4. Definición y clasificación del bocio.

Se entiende por bocio todo aumento de la glándula tiroides. Pérez y colaboradores (1961) definieron el bocio 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" (Delange et al., PAHO, 1986). Según recogen Ferreiro y Escobar en una revisión histórica publicada en 1987 (Anexo III), en los primeros trabajos realizados en España no se precisaba ni el procedimiento de exploración utilizado, ni el tamaño de los bocios hallados. Los autores citan la relevante aportación de Marañón que entendía que "*a ningún niño debe palpársele el tiroides y su palpación implica, por tanto, que éste está agrandado*". Durante el IV Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología, celebrado en Barcelona en 1980, se propuso la realización de un protocolo para el estudio del bocio endémico (Escobar del Rey, Mallol y Gómez Pan, 1981[Anexo III]) en el que se recomendaba la utilización de la clasificación de Pérez et al. (**tabla 8**). Esta iniciativa sirvió sin duda de estímulo para la realización de numerosos estudios epidemiológicos sobre bocio endémico en España, que han sido recogidos en diversos números monográficos de la revista *Endocrinología* (Anexo IV). Fruto de las constantes revisiones sobre el tema, la Organización Panamericana de la Salud (PAHO, 1986) propuso una nueva clasificación con vistas a unificar criterios en los estudios de campo sobre el bocio endémico (si bien, en esencia, es muy similar a la de Pérez et al.). La tasa total de bocio es la prevalencia de los estadios I, II y III, y la tasa de bocio visible es la prevalencia de los grados II y III (**tabla 9**).

Tabla 8. Clasificación del tamaño de bocio (Pérez el al. 1961).

Grados	***Descripción***
0A	No se considera bocio: tiroides no palpable o palpable, pero de tamaño menor que la falange terminal del pulgar de la persona explorada.
0B	Bocio detectable sólo por palpación, no visible ni siquiera con el cuello en extensión máxima.
I	Bocio palpable y visible sólo con el cuello en extensión (también incluye aquél tiroides en el que aparezcan nódulos, aún cuando sea de tamaño normal).
II	Bocio visible con el cuello en posición normal. La palpación no es necesaria para su diagnóstico.
III	Bocio muy grande que se puede reconocer a distancia.

Tabla 9. Clasificación del tamaño de bocio por inspección y palpación (PAHO 1986)

Grado	
0	No se considera bocio.
Ia	Bocio detectable sólo por palpación, no visible ni siquiera con el cuello en extensión.
Ib	Bocio palpable y visible con el cuello en extensión; también incluye cualquier tiroides con nódulos, aún cuando su tamaño sea normal.
II	Bocio visible ya con el cuello en posición normal. No necesita la palpación para su diagnóstico.
III	Bocio muy grande, que se puede reconocer a distancia.

Tanto en la literatura internacional como en los trabajos realizados en España, se pueden encontrar los resultados expresados de una u otra manera. Este hecho no contribuye a clarificar el tema cuando personas "no entendidas" intentan acercarse a él. A fin de facilitar los estudios de campo en áreas remotas donde no se dispone de otros medios, los Organismos Internacionales (OMS/UNICEF/ICCIDD, 1994) han propuesto una nueva clasificación en tres grados de bocio (**tabla 10**).

A pesar de que la nueva clasificación intenta facilitar el trabajo de campo en los lugares más aislados (en los que sería difícil realizar un buen entrenamiento de los investigadores), los resultados no se han hecho esperar. Peterson et al. (2000) han realizado un estudio comparando los nuevos criterios palpatorios y ecográficos con los de Pérez et al., utilizados hasta ahora, y han comprobado la escasa correlación entre unos y otros, como se comentará más extensamente (ver discusión).

Tabla 10. Clasificación del tamaño de bocio por inspección y palpación (OMS 1994).

Grados	***Definición***
0	Bocio no palpable ni visible.
1	Masa en el cuello, compatible con un agrandamiento del tiroides, palpable pero no visible con el cuello en posición neutral, y que se mueve cuando el individuo traga.
2	Abultamiento en el cuello visible con el cuello en posición neutral, y compatible con un agrandamiento del tiroides a la palpación.

5. Definición de Bocio Endémico.

En los estudios epidemiológicos, y de acuerdo con los criterios de la PAHO de 1986, se decía que un área era endémica respecto al bocio, si más del 10% de los niños de edades comprendidas entre los 6 y los 12 años tenía bocio. Se escogió la cifra de 10% porque una prevalencia mayor implica, generalmente, la presencia de un factor bociógeno ambiental mientras que una endemia menor es común, incluso cuando todos los factores medioambientales están controlados. En 1994, el comité consultor de la OMS/UNICEF/ICCIDD propuso descender el umbral al 5%, al tiempo que establecía los criterios para definir una zona como deficiente en yodo. Estableciendo que el carácter endémico no depende sólo de la presencia de bocio sino que se incluyen, además de los criterios ya clásicos de palpación y yoduria, criterios de tamaño tiroideo ecográfico (WHO/ICCIDD, 1997) y criterios bioquímicos como la mediana poblacional de Tg (Pezzino et al., 1978; Bourdoux, PAHO 1986; Dunn, 1989 y 1998) y niveles TSH en RN (Bourdoux et al., PAHO 1986; Sullivan et al., 1997), estableciendo tres grados de severidad (**tabla 11**).

Aunque los mecanismos de adaptación son básicamente los mismos, la deficiencia grave de yodo complicada con bocio y cretinismo endémicos se ve típicamente en áreas remotas y aisladas de países no industrializados, mientras la deficiencia ligera a moderada es más frecuente en Europa. En los tres grados de severidad de la deficiencia hay que hacer especial énfasis en los aspectos pediátricos. Los recién nacidos y niños pequeños constituyen la población diana, junto con las embarazadas, de las más graves complicaciones de esta deficiencia nutricional.

Tabla 11. Clasificación de la endemia según la severidad de la deficiencia de yodo.

Indicador	**Población diana**	**Gravedad del problema de Salud Pública**		
		Leve (grado I)	**Moderada (grado II)**	**Grave (grado III)**
% bocio (palpación)	Escolares*	5,0-19,9	20,0-29,9	≥ 30
% VT > P-97 (eco)	Escolares*	5,0-19,9	20,0-29,9	≥ 30
Yodo urinario (mediana µg/L)	Escolares*	50,0-99,9	20,0-49,9	< 20
% TSH > 5 mUI/L (sangre)	Neonatos	3,0-19,9	20,0-39,9	≥ 40
Tg sérica (mediana ng/ml)	Niños y adultos	10,0-19,9	20,0-39,9	≥ 40

WHO MDIS Working Paper nº 1 1993; WHO/UNICEF/ICCIDD 1993

En estudios epidemiológicos el método más riguroso de evaluar la prevalencia de bocio es examinar a toda la población del área estudiada. Sin embargo, esto puede ser difícil en ocasiones, por lo que se escoge un grupo representativo, generalmente la población escolar (6–14 años) (Delange et al., PAHO, 1986). La prevalencia de bocio está influenciada de manera crítica por el sexo y la edad. En endemias graves la enfermedad puede aparecer en el momento del nacimiento o en niños de corta edad. La incidencia aumenta con la edad, siendo mayor en las niñas entre los 12 y 18 años y en los niños entre los 9 y 13 años. A los 10 años la prevalencia suele ser mayor en niñas que en niños (PAHO 1986). En ambos sexos se produce un descenso en la edad adulta, si bien éste es menor en la mujer que en el varón favorecido, sobre todo, por el embarazo. El bocio nodular sigue el mismo patrón (Stanbury, 1954; Delange et al., 1986).

Desde un punto de vista sanitario, la deficiencia de yodo es un obstáculo al desarrollo de las naciones. Sus consecuencias más importantes, daño cerebral irreversible con retraso mental dependiente del fallo tiroideo durante la vida fetal y primeros años de la vida, son un alto precio que pagan las naciones por no tener solucionado el problema de la deficiencia de yodo (**tabla 6**). Aparte de las consecuencias individuales, cuando el déficit de yodo afecta a una persona está indicando que el país donde vive está sometido a una sobrecarga, no sólo desde el punto de vista sanitario, sino también económico. La productividad de una nación está directamente relacionada con el estado de salud de sus individuos. La mejora en el estado de salud, reduce las tasas de morbilidad y mortalidad. La mejora en la capacidad intelectual aumenta los niveles de educación, la calidad de vida, la cantidad y calidad de la mano de obra y en resumen la productividad, al tiempo que reduce las necesidades de los servicios de salud (Hershman et al., PAHO, 1986).

La tasa de **cretinismo**, además de relacionarse directamente con la disminución de la capacidad de trabajo del afecto, impone una carga extra a la familia ya que el cretino requiere de un cuidador permanente a su lado. **El hipotiroidismo infantil** afecta al desarrollo físico e intelectual **y el cretinismo juvenil**, reduce la productividad de un sector de población en “edad laboral”, del que depende directamente el porvenir de la nación. El **hipotiroidismo del adulto** conlleva la necesidad de recursos sanitarios de diagnóstico y tratamiento, pérdida de bienestar y de días trabajados y, en definitiva, reducción del “producto interior bruto” de la nación. Pero además, la mayor frecuencia de **complicaciones quirúrgicas** en los bocios de gran tamaño (obstrucción traqueal) y el

cáncer de tiroides, sobre todo el tipo papilar más maligno, más frecuente en zonas endémicas, va a aumentar la necesidad de recursos sanitarios. Si bien las consecuencias son mayores en los países en vías de desarrollo, pues no tienen la infraestructura necesaria para hacer frente a la mayoría de las complicaciones, en Europa estamos lejos de alcanzar el nivel de ingesta yódica aceptable, como demuestran los últimos estudios realizados (Delange et al., 1997).

6. Etiología del Bocio Endémico

6.1. Factores Exógenos

6.1.1. Deficiencia de yodo.

El principal factor determinante de la aparición del bocio endémico es la deficiencia de yodo en la dieta. Muchos trabajos realizados por estudiosos del tema lo han demostrado en múltiples ocasiones (Stanbury, 1954 y 1980; Beckers, 1980; Matovinovic, 1983; Boyages, 1993; Hetzel, 1983, 1987, 1988, 1989, 1990 y 1994; Delange, 1989 y 1994, por citar sólo unos pocos). Cuando se introduce una adecuada suplementación de yodo en un área endémica, la incidencia de bocio se reduce de forma marcada (Bürgi, 1990). De no ser así, hay que sospechar el papel adicional de un bociógeno natural (Gaitan, PAHO, 1989). Como ya se ha comentado, los alimentos que se producen en una zona deficiente en yodo suelen tener un escaso contenido en este elemento. El mayor contenido en yodo lo tienen los alimentos procedentes del mar (algas, mariscos y mamíferos marinos, sobre todo) siendo escaso en leche, huevos y carne. A su vez, el contenido en yodo de vegetales, frutas y hortalizas, así como el del agua de bebida, es bajo (Koutras, 1970; PAHO, 1986). Las necesidades fisiológicas de yodo se han estimado en un mínimo de 50 μg y un máximo de 1000 μg/día (estudios de balance y excreción en periodos de 24 horas) (Koutras, 1970; Bourdoux, 1986). Se acepta, en general, que para un adulto la ingesta diaria debe estar entre 100 y 300 μg/día. Podemos obtener datos representativos de la ingesta de yodo en una población si se analizan, al menos, 50 a 100 muestras de orina escogidas aleatoriamente de esa población. En áreas no endémicas la excreción diaria de yodo es de, al menos, 100 μg de yodo/día. En áreas endémicas, generalmente, la excreción es mucho menor y varía entre 3 y 45 μg/d, (Bourdoux et al., 1986). Una excreción urinaria de yodo entre 25 y 50 μg/L indica deficiencia de yodo moderada y, si es menor de 25 μg/L, endemia grave (**tabla 14**).

En muchas regiones se superpone el bocio endémico humano con bocio enzoótico, como ha sido demostrado en endemias de diversos países y también en España (Ortiz de Landázuri 1949, 1950 y 1954). Pero la deficiencia de yodo no es la única causa de bocio endémico. Se ha encontrado bocio endémico en regiones sin deficiencia de yodo (Delange, 1976), o incluso con exceso de yodo (Ma Tai, 1982). Por otro lado, hay regiones con una deficiencia de yodo extremadamente intensa donde no se observa la presencia de bocio endémico (WHO, 1991). Estos datos sugieren que, aparte de la deficiencia de yodo hay otros factores en la dieta o en el ambiente que pueden jugar un papel en la etiología del proceso (**tabla 12**).

6.1.2. Otros bociógenos medio-ambientales.

Diversas sustancias naturales pueden causar también bocio actuando, bien directamente sobre la glándula tiroides bien indirectamente, alterando sus mecanismos reguladores o el metabolismo periférico de las hormonas tiroideas. En 1986 la Organización Panamericana de Salud (PAHO) las clasificó en tres categorías (Gaitan, 1989): a) **Tiocianatos** y sustancias afines. b) **Tiourea** y sustancias afines. c) Otro grupo de sustancias, p.e.: **Yodo, litio**.

a) Los ***tiocianatos y sustancias afines*** parecen inhibir el mecanismo de *concentración del yodo*. El ***tiocianato*** es un potente agente bociógeno que actúa inhibiendo el transporte de yodo en el tiroides y que, a altas dosis, compite con el yodo en el proceso de la organificación. Su acción bociógena se puede evitar dando un mayor aporte de yodo. Los primeros bociógenos naturales se hallaron en vegetales del género *Brassica* (de la familia de las crucíferas) (Gmelin, 1960). Podemos incluir aquí también la col, coles de bruselas, coliflor, colza, semillas de colza, brócoli, rábano, berro y nabo. Su acción antitiroidea se debe a la presencia de ***tioglucósidos*** que, por la digestión, liberan tiocianato e isotiocianato. Los ***cianoglucósidos*** que se hallan en ciertos alimentos (mandioca, maíz, bambú, batatas, alubias) liberan ***cianida*** tras la digestión, que se convierte luego en tiocianato.

La ***mandioca***, alimento básico en zonas tropicales, ha demostrado tener propiedades bociógenas en la rata (Delange, 1982). Su papel en la génesis de bocio, asociado a la deficiencia de yodo, ha sido demostrado claramente en África, Malasia y Brasil. El consumo de mandioca poco detoxificada induce en los habitantes de estas áreas unas concentraciones de tiocianato en suero que, unido a la deficiencia de yodo,

dan lugar a una alteración de la función tiroidea caracterizada por hipotiroxinemia, hipertirotropinemia y bocio (Langer, 1977; Delange, 1982; Gaitan, 1986). El factor determinante de la acción bociógena de la mandioca, es el balance entre aporte dietético de yodo y el de tiocianato. Aparece bocio cuando la razón yodo/tiocianato en orina, desciende de un nivel crítico de 3 μg de yodo/gramo de tiocianato. Tanto niveles altos de tiocianato y bajos de yodo (TDY) como sobrecarga de tiocianato en ausencia de deficiencia de yodo, pueden llevar a esta situación (Delange, 1996). El aporte suplementario de yodo, revierte completamente el efecto bociógeno de la mandioca y de los demás bociógenos naturales de este grupo (Ermans, 1996). La mejora en el proceso de detoxificación de la mandioca, normaliza los niveles de tiocianato.

Los ***isotiocianatos*** actúan sobre el tiroides, principalmente, debido a su rápida conversión en tiocianatos. Sin embargo, también pueden reaccionar espontáneamente con grupos aminoácidos dando lugar a un derivado ***tiourea*** que produce una acción antitiroidea similar a ésta. Además, se ha demostrado un efecto aditivo entre el tiocianato, isotiocianato y goitrina (Delange, 1985).

b) Los bociógenos del grupo de la ***tiourea y tionamida*** interfieren con el proceso de organificación del yodo y acoplamiento de las yodotirosinas. Su acción no se puede evitar aportando yodo. El tioglucósido ***goitrina*** (L-5-vinil-2-tio-oxazolidina) es el principal representante de esta categoría. Se halla en ciertas crucíferas que crecen en los pastos de Finlandia y Tasmania y su potente efecto antitiroideo es similar al de ***tionamida***. El hombre puede ingerir goitrina a partir de la leche de los animales que pastan en estos lugares. Los ***bioflavoniodes*** son estructuras polihidroxiladas que parecen poseer actividad antitiroidea intrínseca (excepto ***hesperidina***, que es un potente inhibidor de la peroxidasa tiroidea, TPO). También el *resorcinol* actúa de ese modo (Gaitan 1986).

c) Los agentes de la tercera categoría interfieren con el proceso de proteolisis y liberación de las hormonas tiroideas. El representante de este grupo es el ***yodo*** (también el ***litio*** se incluye en esta categoría). Un exceso de yodo en la ingesta (definido arbitrariamente como 2 mg o más al día) inhibe la síntesis y liberación de las hormonas tiroideas y puede producir "*bocio por yodo"* e hipotiroidismo. Se ha descrito bocio por exceso de yodo en Japón ("bocio endémico de las costas"). En Trujillo (localidad con alta endemicidad de Venezuela) se encontraron altas concentraciones de litio en el agua (Ceballos, 1982).

Tabla 12. Bociógenos naturales.

Localidad	Fuente	vehículo	Principio activo
Europa			
Finlandia	pasto, hierbas	Leche	L-5-vinil-tiooxazolidina (goitrina)
Inglaterra (Sheffield)	pastos	Leche	
España (Navarra)	pastos	Leche	Tiocianato
España (Ávila)	nueces		-
ExChecoslovaquia	pasto (*Brassica sp)*	Leche	Goitrina
ExYugoslavia	pasto (*Brassica sp)*	Leche	Goitrina
Grecia	*Escherichia coli*	Agua	¿Anticuerpos antitiroideos?
América del Norte			
Virginia Oeste	*Escherichia coli*	Agua	-
Kentucky Oriental	Bacterias gram-negativas	Agua	¿derivados fenólicos?
América del sur			
Colombia	Petróleo, esquisto, carbón	Agua	Resorcinol y derivados
	Bacterias gram-negativas		ftalatos y disulfitos
Venezuela	Diversas rocas	Agua	Litio
Chile	Piñones	-	
Brasil	Dátiles		¿derivados fenólicos?
África			
Nigeria	Mandioca	Bociógenos similares a la tionamida	
Zaire	Mandioca	Cianoglucósidos (linamarín- tiocianato)	
Sudan	Mijo	Flavonoides y tiocianato	
Asia			
Líbano	Cebollas, ajo	-	
Japón	Algas	Yodato y polihidroxifenoles	
Malasia	Mandioca	Linamarin-tiocianato	
China	Algas	Yodato	
Oceanía			
Tasmania	Pastos y hierbas	Isotiocianato	

En: Delange F., Ermans A.M., 1996

6.1.3. Contaminación química o bacteriana del agua

Los pueblos más afectados por el bocio endémico están situados sobre terrenos rocosos con considerable erosión, y el agua de bebida procede de fuentes superficiales. Las aguas escasas en yodo contienen también escasa cantidad de otros elementos (Ca^{++}, Mg^{++}, K^{++}, y Na^{++}) y frecuentemente están contaminadas, aunque no se sabe aún si esto influye por sí mismo o al asociarse a la deficiencia de yodo (Gaitan, 1986). En la

zona Occidental de Colombia, se achacó el papel bociógeno al agua. Ésta contenía sustancias orgánicas con efecto similar a la ***tionamida***, en ausencia de contaminación industrial. Se estudiaron los terrenos por donde pasaba el agua y los resultados indicaban que las localidades cercanas a terrenos de rocas sedimentarias (basaltos, granito, esquistos, pizarras, lignito y carbón) ricas en materia orgánica, tenían mayor prevalencia de bocio. En Grecia se encontró alta contaminación del agua de bebida por *E. coli* y coliformes, en zonas con alta prevalencia de bocio (Malamos, 1967). Existen evidencias de que bacterias gram-negativas (*Klebsiella*) son capaces de degradar los ésteres de ftalato y, por lo tanto, eliminarían las sustancias bociógenas (la presencia de *K. Pneumoniae* en el agua se asocia con una menor prevalencia de bocio) (Keyser, 1976).

6.1.4. Estado nutricional

Cuando el estado nutricional es deficiente se asocia con un aumento del riesgo de padecer bocio, sobre todo en los grupos más susceptibles: RN, niños y mujeres embarazadas. Una dieta pobre en proteínas afecta al transporte tiroideo del yodo, disminuye su concentración en el tiroides y se acompaña de un agrandamiento de la glándula. En estas circunstancias el efecto de los bociógenos es mayor. La administración de proteínas revierte estas alteraciones y disminuye la acción de los agentes bociógenos. Frecuentemente coexisten el bocio endémico y la malnutrición calórico-proteica (PCM) (Gaitan, 1986). La relación entre PCM y bocio se ha sospechado durante mucho tiempo. Los sujetos peor nutridos son más susceptibles de desarrollar bocio, como se demostró el valle del Cauca (Medeiros-Neto et al., 1989).

6.2. Factores Endógenos

La importancia de los factores endógenos no se discute. Existen diferencias en la edad y sexo de la población afectada: las mujeres y los niños son los más afectados. Deben influir factores hereditarios puesto que la concordancia entre la tasa de bocio es mayor en gemelos monocigóticos que en el resto de la población. Incluso en el reino animal, una dieta deficiente en yodo puede provocar más bocio en unas especies que en otras. Se han implicado también factores inmunológicos. No cabe duda que factores endógenos, probablemente hereditarios, actúan y modifican la respuesta a la deficiencia de yodo, aunque no se sabe qué paso de la síntesis hormonal está afectado..

MENU SALIR

V. DIAGNOSTICO DE LA DEFICIENCIA DE YODO EN LA COMUNIDAD

MENU SALIR

1. Introducción

Una vez comprendida la dimensión de los trastornos por deficiencia de yodo, no podemos seguir considerando el bocio como la manifestación principal del problema. La falta de signos clínicos evidentes en los sujetos con deficiencia de yodo, ha sido la causa de que tanto clínicos como autoridades sanitarias asuman una nutrición adecuada en yodo en muchas de las poblaciones afectadas por el déficit. El término propuesto por Hetzel en 1983 "Trastornos por Deficiencia de Yodo" fue asumido en la 39ª Asamblea Mundial de la Salud de 1986 (Resolution WHA 1986), reconociéndose así la magnitud del problema. Hoy sabemos que muchos de los efectos de la deficiencia de yodo sobre el desarrollo del sistema nervioso central, pueden producirse en ausencia de bocio o cretinismo (Delange, 1981; DeLong, 1987).

Recientemente el ICCIDD evalúa los métodos de que disponemos actualmente para seguir de cerca el estado nutricional en yodo de una comunidad (Dunn, 1998). De gran valor es la determinación de la eliminación urinaria de yodo (una muestra aleatoria, de al menos 30 sujetos, sería representativa de la población estudiada). La exploración del tamaño tiroideo por palpación, y sobre todo por ecografía, es un método objetivo de conocer el tamaño tiroideo, especialmente en niños pequeños (si bien hay diferencias en los valores aportados por diferentes autores en distintas comunidades). Así mismo, los niveles de tiroglobulina en suero (mediana de tiroglobulina en la población estudiada) y los valores de TSH en sangre en el recién nacido (porcentaje de RN con TSH superior a 5 μUI/ml) reflejan adecuadamente el estado nutricional en yodo en una zona concreta. Otros parámetros como T4, T3 ó captación de yodo radiactivo por el tiroides serían menos específicos para valorar la yododeficiencia.

2. Inspección y palpación tiroidea

La identificación del tiroides aumentado de tamaño por palpación no ha sido siempre un criterio consensuado, como puso de manifiesto la revisión de Ferreiro Aláez y Escobar del Rey (1987).

Si bien la palpación e inspección del tiroides es el procedimiento "histórico" para evaluar la prevalencia de bocio, la falta de criterios uniformes ha motivado la multiplicidad de definiciones y clasificaciones encontradas en la literatura sobre el bocio endémico. Con el paso del tiempo se ha ido siendo cada vez más exigente en la identificación del

aumento de la glándula. Ya no basta con reconocer sólo los grandes bocios de la época del cretinismo. Durante años se ha seguido la clasificación de Pérez et al. (1961) (que es la utilizada en este trabajo). Si bien, como ya se ha comentado (y volveremos sobre el tema en la discusión), ha sido recientemente modificada por las agencias internacionales (OMS/ICCIDD, 1994) (**tabla 10**).

- **Técnica:**

A) Inspección del cuello. Situándose el explorador delante del sujeto explorado, examina el cuello de éste - primero en posición neutral y luego en extensión máxima - solicitando al mismo 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).

B) Palpación del cuello. Se realiza con las yemas de ambos pulgares si estamos situados frente al sujeto explorado, o con los dedos índice y medio si lo hacemos desde atrás. Podemos así delimitar los lóbulos tiroideos que se movilizan a la deglución, al tiempo que apreciamos la consistencia de la glándula y la existencia o no de nódulos.

Del conjunto de ambas valoraciones, se obtiene el tamaño del tiroides (0, Ia, Ib, II o III). Cuando hay duda entre dos evaluadores, se anota siempre el menor tamaño. Como ya se ha comentado, la clasificación de Pérez et al. ha sido modificada recientemente a fin de facilitar la evaluación durante el trabajo de campo, sobre todo en países menos desarrollados (la **tabla 13**, recoge las clasificaciones del tamaño tiroideo admitidas por la OMS en 1961 y en 1994). Si bien la nueva clasificación facilita el trabajo de campo, los resultados de su utilización no mejoran los obtenidos con la clasificación anterior, como ha demostrado el trabajo de Peterson (2000) o el de Foo (1999) (ver discusión).

Tabla 13. Evolución de la clasificación del tamaño del bocio por inspección y palpación.

Tamaño del tiroides	OMS 1961	OMS 1994
No palpable	0	0
Bocio detectable sólo a la palpación.	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 10m.	3	2

3. Determinación de la eliminación urinaria de yodo

La valoración de la ingesta diaria de yodo es muy difícil de realizar. La yoduria es un buen marcador del yodo de la ingesta, al existir un equilibrio a largo plazo 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 (Bourdoux et al., 1986). Estudios recientes han demostrado que en niños muy pequeños, sin embargo, la yoduria no representa la ingesta de yodo (Ares et al., 1994) pues no se ha producido aún la estabilización del "*pool*" corporal del yodo, condición necesaria para que la yoduria represente a la ingesta. La edad a la que se produce esta estabilización - o el ritmo con que se adquiere, en función de la edad - no está bien establecida.

En los estudios de campo medir la yoduria de 24 horas es realmente complicado, cuando no imposible (Bourdoux et al., 1986), por lo que es habitual corregir la yoduria de una muestra aislada por la concentración de creatinina en esa misma muestra. Esta corrección se ha utilizado durante muchos años asumiendo que la eliminación de creatinina es constante, no sólo entre distintos individuos sino también dentro de un mismo individuo a lo largo del día y en diferentes días. Jolín y Escobar (1965) demostraron que la relación yodo/creatinina en una muestra ocasional de orina, representaba muy bien la relación yodo/creatinina en orina de 24 horas, al menos en las condiciones por ellos estudiadas (en una población con una situación nutricional normal) (Jolín T., Escobar del Rey F., 1965)[anexo III]. Estudios posteriores del mismo grupo, sin embargo, han llamado la atención sobre aquellas situaciones en las que la excreción de creatinina puede estar baja (p.e., por desnutrición). En estos casos, una baja eliminación de creatinina en orina puede provocar cocientes yodo/creatinina (Y/C) que sobrerepresenten la eliminación real de yodo y, por tanto, la ingesta (Escobar et al., 1981). También Bourdoux había comprobado que la excreción de creatinina en chicas jóvenes de Zaire, era mucho menor que en chicas europeas y que la relación yodo/creatinina no era un buen estimador de la ingesta de yodo (PAHO, 1986). En estos casos es preferible utilizar sólo la yoduria que es, por otro lado, lo habitual en la mayoría de los estudios que sólo pretenden investigar la ingesta de yodo y hacer una panorámica poblacional (siempre que la muestra tenga al menos 50 muestras elegidas aleatoriamente) (Bourdoux 1986). Por otro lado, sabemos que hay una variabilidad aún para el mismo individuo en la excreción de creatinina urinaria a lo largo del día y en días

diferentes. Los trabajos de otros autores confirman la inconveniencia de la sustitución de la yoduria por el índice Y/C, basándose en las propiedades matemáticas de la interrelación entre ambas variables (Greenblatt et al., 1975, Fournée et al., 1993).

Los valores admitidos por la OMS en 1989 para clasificar la endemia en función de la eliminación urinaria de yodo se muestran en la **tabla 14** (Delange & Bürgi, 1989). La incorporación de la medición del yodo en una muestra ocasional de orina, supuso una revolución en el trabajo de campo para la investigación de los trastornos por deficiencia de yodo (TDY) en estudios poblacionales y, actualmente, la medición del yodo urinario está encontrando nuevas utilidades en el diagnóstico y la investigación clínica (por ejemplo, como prueba complementaria en los rastreos por cáncer de tiroides). En la práctica, se suele tomar una muestra aislada de orina (5-10 ml) en tubos de plástico que se congelan hasta que se realiza la determinación en el laboratorio de referencia. Existe una gran experiencia en la medición de la yoduria en poblaciones y ha sido usada a gran escala en muchos estudios (Malamos en Grecia; Delange en África central; Delange, Gutekunst, Langer y König en Europa, Escobar del Rey en España, entre otros). Hay diferentes métodos para valorar el yodo urinario, pero el más utilizado por los grupos que estudian la deficiencia de yodo en nuestro país es el de Zank, modificado por Benotti (Benotti & Benotti, 1963). Se utiliza la mediana y no la media, dado que ésta se puede influir más por los valores extremos que aquélla (**tabla 14**).

Tabla 14. Clasificación de la endemia en función de los niveles de yodo en orina

Grados	Yodo urinario medio en adultos (µg/día o µg/g creatinina)	Media de yodo urinario en RN (µg/L)
Grado 0 (no endemia)	>100	>50
Grado I (endemia ligera)	51-100	31-50
Grado II (endemia moderada)	25-50	15-30
Grado III (endemia severa)	<25	<15

Modificado de Delange F. & Bürgi H. (1989).

4. Ecografía tiroidea

La ecografía tiroidea ha despertado un gran interés como procedimiento que sustituya a la palpación del tiroides en la evaluación poblacional del bocio endémico, debido a que ésta es una exploración con baja sensibilidad que sobrestima la presencia

de bocio (Lisbôa et al., 1996). El cálculo del volumen tiroideo como una variable continua gracias a la exploración ecográfica permite, en teoría, una mayor precisión en el diagnóstico de bocio. En los últimos años diversos estudios han tratado de establecer estándares de normalidad para el volumen tiroideo tanto en niños como en adultos (Hegedus et al., 1984; Gutekunst et al., 1986; Ivarsson et al., 1989; Tajtakova et al., 1990; Ueda, 1990; Takalo et al., 1991; Gutekunst y Martin, 1993; Langer et al., 1994; Vitti et al., 1994; Klima et al., 1986; Delange et al., 1997 y Berghout et al., 1988, entre otros). Sin embargo, podemos observar divergencias en los valores considerados como normales por los diferentes autores.

Para el cálculo del volumen tiroideo se utilizan los tres diámetros de cada lóbulo (antero-posterior, longitudinal y transversal) y un factor de corrección que varía según el autor (pues depende de la figura geométrica que cada autor considere que representa mejor el lóbulo tiroideo): Brunn (1981) utiliza el factor 0,520; Vitti (1994) utiliza el factor $\pi/6$ (0,523); Delange (1997) utiliza el factor 0,479.

Los datos aportados por Ueda sobre volumen tiroideo (Japón, 1990), un país en el que la ingesta de yodo es elevada desde hace varias generaciones, son mayores que aquéllos propuestos por Gutekunst et al. (1993) en Estocolmo, y por Ivarsson et al. (1989), en Suecia, a pesar de que éstas son zonas bien replecionadas nutricionalmente de yodo. Los valores dados por Gutekunst y Martin a partir de un estudio realizado en Europa (1993) han sido cuestionados recientemente por Delange (1997).

Lisbôa et al. (1996) proponen como límite superior de la normalidad (ULN) el percentil 95 del cociente volumen tiroideo/superficie corporal (*Ecobody Index* $\geq$ 6,2 ml/m^2). Delange et al., han propuesto el percentil 97 de la distribución de volúmenes tiroideos ecográficos de niños con una ingesta normal de yodo (mediana de yoduria superior a 100 μg/L), ajustado por la edad y superficie corporal. Los resultados del estudio poblacional de Delange, que por otro lado han sido aceptados como valores de referencia por la OMS (WHO/ICCIDD, 1997), son similares a los publicados por otros autores en zonas sin deficiencia de yodo (Vitti et al., en Italia; Klima en Austria o Takalo en Finlandia). Los valores de referencia en función de la edad y de la superficie corporal, dados por Delange, se muestran en la **tabla 15**. Hasta la edad de 9 años los valores de volumen tiroideo ecográfico no son diferentes entre niñas y niños. A partir de esta edad, el volumen tiroideo es mayor en las niñas que en los niños (diferencia que desaparece a partir de los 15 años).

Tabla 15. Límite normal superior del volumen tiroideo ecográfico (ml) en niños y niñas europeos sin deficiencia nutricional de yodo, en función de la edad y la superficie corporal.

Edad	Límite Superior de Volumen Tiroideo		SC	Límite Superior de Volumen tiroideo	
(años)	Niños	Niñas	(m^2)	Niños	Niñas
6	5,4	5,0	0,8	4,7	4,8
7	5,7	5,9	0,9	5,3	5,9
8	6,1	6,9	1,0	6,0	5,9
9	6,8	8,0	1,1	7,0	8,3
10	7,8	9,2	1,2	8,0	9,5
11	9,0	10,4	1,3	9,3	10,7
12	10,4	11,7	1,4	10,7	11,9
13	12,0	13,1	1,5	12,2	13,1
14	13,9	14,6	1,6	14,0	14,3
15	16,0	16,1	1,7	15,8	15,3

Tomado de F. Delange et al., 1997.

5. TSH neonatal

En 1980 Burrow comprobó que la determinación de TSH en el recién nacido era un índice fiable de la ingesta de yodo en la madre. Cuando la ingesta de yodo materna decrece en suficiente cuantía también lo hace la síntesis de hormonas tiroideas, al tiempo que la TSH se eleva en un esfuerzo inicial por estimular la síntesis hormonal. Los niveles de TSH en el recién nacido reflejan, de forma indirecta, la adecuación de los niveles de hormonas tiroideas para el cerebro fetal (Delange 1989 y 1991). Desde hace algunos años, se ha generalizado en muchas partes del mundo la determinación sistemática de TSH neonatal (test de "*screening*" del hipotiroidismo congénito) en sangre completa. La utilización de técnicas micrométricas de alta sensibilidad, permite que éste sea un método muy fiable para valorar la función tiroidea (Tseng et al., 1985). La alta rentabilidad de estos 'cribajes' en la detección y tratamiento precoz del hipotiroidismo congénito, está suficientemente validada y justifica la extensión de su uso en todo el mundo. Al realizarse la determinación en grandes capas de la población de recién nacidos, nos permite su uso como "*screening*" 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 China (Rushworth 1989), en Polonia (Nordenberg 1994) y Eurasia (Sullivan 1997) por mencionar algunos de los últimos trabajos.

La TSH neonatal se modifica inversamente a la deficiencia de yodo (Dunn, 1998). Según el informe de la PAHO (1986), en áreas con un aporte de yodo suficiente el

hipotiroidismo se da en 1/4000 RN, aumentando los casos de hipotiroidismo neonatal a medida que aumenta la yododeficiencia. Bourdoux halló en Zaire una tasa de hipotiroidismo neonatal del 11% (Bourdoux et al., 1986). Datos más recientes indican que en poblaciones con una ingesta de yodo suficiente, la proporción de niños con TSH>5 mUI/L es menor del 3% (Nordenberg et al., 1992; WHO/UNICEF/ICCIDD, 1994). En Málaga, la tasa de hipotiroidismo neonatal está en 1/3000-3500 RN (Garriga M.J., comunicación personal). Los criterios para determinar la severidad la deficiencia poblacional de yodo en función de los niveles de TSH en RN (en sangre completa), se muestran en la **tabla 16**.

Tabla 16. Severidad de TDY según TSH neonatal

Severidad de la endemia	% TSH > 5mU/L
Leve	3-19,9
Moderada	20-39,9
Grave	> 40

Tomado de Gamberg 1996.

6. Tiroglobulina

En el informe de la PAHO de 1986, Bourdoux señalaba que, si bien no se le había prestado mucha atención a la Tg en los estudios de deficiencia de yodo, la asociación entre bocio endémico y niveles elevados de tiroglobulina hallada en Nueva Guinea (Van Herle et al., 1976) y en Sicilia (Pezzino et al., 1978) y confirmada más tarde en Vietnam por Hersman (1983), aportaba un nuevo dato para investigar la severidad de la endemia. En el mismo informe se aceptaba que los valores de tiroglobulina (Tg) pueden verse modificados en muchas circunstancias en las que hay una disfunción del tiroides.

La deficiencia de yodo va a provocar una elevación de la cifra de tiroglobulina en sangre debido, sobre todo, a que la hiperestimulación por TSH condiciona un acúmulo de tiroglobulina en los folículos que no puede ser utilizada en el proceso normal de síntesis hormonal (Bourdoux et al., 1986). Los niveles de tiroglobulina en suero varían paralelamente al tamaño del tiroides dando, por tanto, un índice representativo de la deficiencia de yodo en una comunidad (Dunn 1998). De ahí que las cifras de Tg se utilicen como criterio de "*screening*" para determinar si existe deficiencia de yodo en una

comunidad y el grado de severidad de la misma (Gamberg 1996). En la **tabla 17** se resumen los criterios de los Organismos Internacionales para identificar la deficiencia de yodo a partir de los valores de tiroglobulina (mediana de Tg en ng/ml) en la población que se estudia.

Tabla 17. Severidad de la endemia en función de la mediana de Tg (ng/ml)

Grado de Severidad de TDY	**Mediana de Tg (ng/ml)**
Leve	10-19,9
Moderada	20-39,9
Severa	> 40

Tomado de Gamberg (1996).

VI. CONSECUENCIAS DE LA DEFICIENCIA DE YODO SEVERA

MENU SALIR

1. EN ADULTOS

El bocio endémico es una enfermedad adaptativa que se produce en respuesta a un insuficiente aporte dietético de yodo. Este concepto ya clásico, establecido en 1954 por Stanbury y col., ha sido confirmado por un enorme número de observaciones clínicas y experimentales. Cuando la ingesta de yodo es insuficiente, todavía es posible conseguir una secreción adecuada de hormonas tiroideas modificando la actividad de la glándula. Este proceso adaptativo debido en principio a una mayor secreción de TSH, incluye la estimulación de todos los pasos del metabolismo del yodo (atrapamiento, oxidación y organificación) así como la síntesis y secreción preferencial de T3, como ya se ha comentado. La consecuencia es un cambio en la morfología de la glándula y el desarrollo de bocio. Teleológicamente, sin embargo, no podemos considerar el bocio como un proceso adaptativo, dado que disminuye la capacidad del tiroides para sintetizar hormonas tiroideas (Koutras, 1980).

1.1. Aumento de la estimulación por TSH

Si bien la deficiencia crónica de yodo produce un aumento de los niveles séricos de TSH, independientemente de la presencia o ausencia de bocio, existen muchas variaciones en los niveles de TSH en sujetos adultos que viven en el mismo área. La falta de correlación entre los niveles de TSH y la aparición de bocio sugiere que existen otros factores, además de la duración del estímulo por TSH o de la respuesta del tiroides al mismo. Las modificaciones que se producen en respuesta al estímulo del tiroides por TSH recogidas en el informe de la PAHO de 1986, fueron resumidas por Patel et al., en 1973, como sigue:

1.1.1. Aumento del atrapamiento de yodo

El mecanismo fundamental por el cual el tiroides se adapta a un aporte insuficiente de yodo, es el aumento del atrapamiento de yoduros. Esto se consigue, tanto por la mayor actividad de la bomba de yoduro, dependiente de TSH, como por un mecanismo de membrana independiente de TSH. Como consecuencia, se produce una acumulación de gran cantidad de yodo en la glándula procedente: por un lado, del yodo exógeno y por otro, de una más eficiente reutilización del yoduro liberado en la degradación intratiroidea de hormonas y yodotirosinas ("*turnover*" intratiroideo de yodo) (Stanbury, 1954).

Los marcadores del bocio endémico por deficiencia de yodo son el aumento de atrapamiento de ^{131}I por el tiroides y la reducción de la excreción urinaria de yodo. Hay una relación inversa entre ambos parámetros como demostró Stanbury en 1954, y se ha confirmado en un gran número de endemias. De esta forma, y a pesar de un descenso en las concentraciones de yodo sérico, tanto la captación de yodo por el tiroides como el 'pool' yodo del organismo permanecen normales, en términos absolutos. Tan pronto como el aporte de yodo desciende por debajo del umbral de los requerimientos fisiológicos (100 μg/día) se produce un incremento del atrapamiento de yoduro por la glándula. Sin embargo, cuando la ingesta de yodo es inferior a 50 μg/d, a pesar de posteriores incrementos de la tasa de aclaramiento la captación absoluta (ThCl) de yodo disminuye y el contenido de yodo tiroideo desciende. Pero a igual aporte de yodo la prevalencia de bocio varía de un área a otra (Choufoer et al., 1963).

Los estudios de Stanbury (1954) demostraron que, en áreas endémicas, la captación de ^{131}I aumentaba, tanto en sujetos bociosos como en no bociosos. E incluso, que la tasa de aclaramiento por unidad de masa era mayor en sujetos no bociosos. Éstos parecen ser capaces de incrementar su tasa de aclaramiento (ThCl) sin aumentar excesivamente el tamaño tiroideo. La falta de correlación entre niveles de TSH y crecimiento del tiroides, se ha intentado explicar por la presencia de otros factores (Delange & Ermans, 1996), entre otros, la hormona del crecimiento (GH), el factor de crecimiento epidérmico y fibroblástico, la insulina (insulin like factor 1), la guanosina monofosfato cíclico (GMPc) y la gonadotropina coriónica humana (que a altas concentraciones activa la cascada del AMPc y la proliferación de las células tiroideas). Sin embargo, el papel de estos factores en la patogénesis del bocio no está demostrado. Del mismo modo, el posible papel de factores autoinmunes en la patogénesis del bocio endémico, permanece sin dilucid*ar.*

1.1.2. Modificaciones del metabolismo intratiroideo del yodo

Los estudios realizados por Malamos en Grecia (1967) objetivaron que el test de descarga con perclorato era normal, tanto en bociosos como en no bociosos residentes en áreas con deficiencia de yodo. Esto podía significar que tanto en unos como en otros el yodo captado era rápidamente organificado. El test de yodo-perclorato, más sensible, demostró una mayor descarga de ^{131}I en bociosos que en no bociosos. Los sujetos

bociosos parecían ser endógenamente "propensos" al desarrollo del bocio, mientras los no bociosos serían "resistentes" al bocio (Koutras 1980).

En condiciones experimentales la estimulación por TSH provocada por la deficiencia de yodo, daba lugar a una aceleración en todos los pasos del metabolismo intratiroideo del yodo. Sin embargo, este patrón no se observaba en todos los sujetos bociosos que vivían en áreas endémicas sino sólo en un número restringido de ellos, generalmente niños y adolescentes (Delange 1985). En la mayoría de los sujetos bociosos, por el contrario, parecía como si el metabolismo en estas glándulas hiperestimuladas, estuviera en tasas "subnormales". Las principales características del metabolismo intratiroideo del yodo en el bocio endémico, parecen indicar que el nivel de yodación de la gran cantidad de tiroglobulina acumulada permanece muy bajo. La estructura anormal de la tiroglobulina resultante parece ser responsable de una reducción en la eficiencia de la síntesis de yodotironinas. Sólo una pequeña fracción de la gran cantidad de yodo almacenado, sigue los caminos normales de la síntesis y secreción de hormonas. Las glándulas bociosas se caracterizan por la acumulación de gran cantidad de coloide, posiblemente a causa de un defecto en la proteolisis de la molécula de tiroglobulina no bien conocido. Esto da lugar a diversas alteraciones secundarias (aumento de TSH, disminución de hormonas en sangre, formación de nódulos, etc.) (Koutras, 1980). Estudios experimentales realizados en ratas demuestran que la hiperplasia tiroidea inducida por la deficiencia de yodo se asocia a un patrón alterado en la distribución del trazador, con un incremento de los compuestos pobremente yodados (MIT y T3) y un descenso de los que tienen más yodo en su molécula (DIT y T4). El incremento de la razón MIT/DIT y T3/T4 está estrechamente relacionado con el grado de depleción de yodo de la glándula. En las glándulas deplecionadas de ratas deficientes en yodo hay una intensa reducción de la T4 tiroidea y un marcado aumento de la razón T3/T4 (Lamas y Morreale, 1972; Abrams, 1973). La información en humanos es más limitada pero, en bocios de larga evolución, la relación MIT/DIT está aumentada, al igual que la relación DIT/T4 en el bocio esporádico (Ermans 1963 y 1968), lo que sugiere que la deficiencia influye negativamente en el acoplamiento.

1.1.3. Niveles de hormonas circulantes

El patrón de las hormonas circulantes en sujetos adultos clínicamente eutiroideos que viven en áreas deficientes en yodo, se caracteriza por descenso de T4 o FrT4

sérica, TSH normal o elevada y T3 o FrT3 normal o elevada. El mecanismo responsable de este patrón no está claro, pero podría incluir la secreción de T4 y T3 en la proporción en que se encuentran en la glándula (Patel, 1973; Ermans, 1963 y 1968), la secreción preferencial de T3 ó un aumento de la conversión periférica de T4 en T3. El aumento en la secreción de T3 y en la relación T3/T4 sérica podría jugar un importante papel en la adaptación a la deficiencia de yodo, ya que la potencia metabólica de T3 es unas cuatro veces superior a la de T4 y requiere sólo un 75% del yodo para su síntesis (como ya se ha comentado). Sólo bajo condiciones de fallo tiroideo extremo, como las que se dan en cretinos endémicos mixedematosos de Nueva Guinea, se produce un descenso tanto de T3 como de T4, mientras la TSH está muy aumentada (Patel, 1973).

En áreas de bocio endémico severo existe una relación inversa entre los niveles séricos de T4 y TSH, pero esta relación no se halla para T3 (la más activa de las hormonas tiroideas). Este hallazgo se puede explicar en parte por el hecho de que el efecto supresor T4 sobre la secreción de TSH depende de la conversión de T4 en T3 a nivel hipofisario y la posterior unión de T3 al núcleo de las células tirotropas de la hipófisis. En otros tejidos, sin embargo, la T3 intracelular tiene su origen en la T3 circulante lo que permite al individuo un estado de eutiroidismo, a pesar de las bajas concentraciones de T4 en el torrente sanguíneo (Silva et al., 1978). En endemias menos severas, los niveles séricos de T3 y T4 se modifican ligeramente o permanecen normales. En estas condiciones tanto la TSH basal como la respuesta de TSH a la estimulación por TRH están a menudo exageradas, indicando que hay una reserva de TSH aumentada en la hipófisis, lo que se conoce como "***hipotiroidismo subclínico***" (Koutras 1980). La concentración de TBG es normal en el bocio endémico, a menos que disminuya su síntesis por la presencia concomitante de malnutrición proteica (Ingenbleeck, 1980). La tiroglobulina (Tg) sérica está elevada (incluso muy elevada) y se correlaciona con la cifra de TSH (Fenzi et al., 1985) pero no es mayor en sujetos bociosos que en no bociosos. Finalmente, la prevalencia de anticuerpos antimicrosomales (TPOAb) y anti-tiroglobulina es muy baja, aunque puede aumentar después de la profilaxis yódica (Boukis et al., 1983).

1.1.4. Cambios morfológicos

Los cambios morfológicos observados en sujetos de áreas endémicas son debidos, principalmente, el aumento nodular de la glándula con gran heterogeneidad

macro y microscópica (Studer et al., 1989). El ***agrandamiento difuso*** de la glándula, sin embargo, es raro y sólo se observa en las áreas de deficiencia severa y en sujetos jóvenes. En este estadio de hiperplasia el parénquima es abundante, el epitelio folicular alto y el coloide escaso. Un estadio posterior es la ***formación de nódulos*** de diferente tamaño y consistencia, que disecan la anatomía de la glándula. La mayor parte de la glándula, está ocupada por vesículas extremadamente distendidas, llenas de coloide y con epitelio plano (folículos hipofuncionantes), si bien unos pocos folículos pueden mostrar el patrón de hiperestimulación.

1.1.5. Clínica y Diagnóstico

Los ***síntomas físicos*** del bocio endémico no difieren de los del bocio esporádico no tóxico. El diagnóstico diferencial se establece, principalmente, por criterios epidemiológicos. Se pueden observar todos los grados de agrandamiento, desde nódulos pequeños solitarios sin hiperplasia apreciable del resto de la glándula a grandes bocios multinodulares. Los **datos biológicos** muestran que en sujetos eutiroideos que viven en áreas endémicas, las concentraciones de T4 en suero son a menudo bajas mientras las de TSH están elevadas y la captación de yodo radiactivo está aumentada (>50% en 24 horas). La **gammagrafía** muestra gran heterogeneidad y, con frecuencia, nódulos fríos o calientes (Koutras, 1980). La presencia de nódulos sólidos, duros, puede sugerir el diagnóstico de ***cáncer***.

Las ***complicaciones*** son las descritas para el bocio esporádico. Las más comunes son **locales**: desviación y compresión de la tráquea, distensión venosa y desarrollo de circulación colateral a nivel del cuello. El hipotiroidismo por secreción insuficiente de hormona tiroidea, es difícil de demostrar en los estudios de campo. La **mortalidad** por cáncer tiroideo en zonas endémicas está aumentada, tanto por el retraso en el diagnóstico como por la mayor frecuencia relativa de cánceres agresivos (folicular, carcinomas anaplásicos y sarcomas) en las zonas con deficiencia de yodo respecto a áreas no endémicas (Delange & Ermans, 1996). Además (como se comentará en otro apartado) la frecuencia de cáncer tiroideo aumenta en zonas con deficiencia de yodo expuestas a radiaciones ionizantes (como parece haber ocurrido tras el accidente nuclear de Chernobyl).

2. EDAD PEDIATRICA.

2.1. Desarrollo secuencial de los mecanismos de adaptación a la deficiencia de yodo durante el crecimiento.

El patrón metabólico observado en adultos que viven en zonas con deficiencia grave de yodo, representa el estadio final de un proceso de adaptación que está influenciado críticamente por la edad. La captación de yodo radiactivo fue sistemáticamente mayor en bociosos que en no bociosos residentes en un área endémica de Zaire (Delange 1985, Malvaux 1985). Este estudio demostró que la cantidad de radioyodo captada por el tiroides alcanza su valor máximo en los primeros años de la vida, infancia y adolescencia, para luego descender progresivamente (el '*pool*' de yodo hormonal intercambiable en adultos de la misma zona era 4 a 10 veces menor que en adultos de áreas no endémicas).

2.2. Cambios en los mecanismos de regulación de la TSH relacionados con la edad.

El estudio de las concentraciones de TSH, T4 y T3 en sujetos clínicamente eutiroideos de áreas muy deficientes en yodo de Ubangi, Zaire, indicaba que los valores más altos de TSH se obtenían en los sujetos más jóvenes, a pesar de que tenían también los valores más elevados de T4. Para un valor dado de T4 el valor de TSH era dos veces mayor en el grupo de individuos de 4 a 15 años, que en el grupo de 16 a 20 años (Delange, 1974). Estas variaciones en la relación TSH/T4 en función de la edad podían interpretarse como cambios en el metabolismo glandular, o bien como modificaciones en la sensibilidad del tiroides a la TSH relacionados con la edad (Malvaux, 1985).

2.3. Función tiroidea en los primeros años de vida.

Uno de los mayores logros de los últimos años es la aplicación del "screening" tiroideo sistemático a los recién nacidos de áreas con deficiencia de yodo, para descartar hipotiroidismo congénito. Estos estudios muestran que la alteración en la función tiroidea de los recién nacidos es mucho más frecuente y grave que en adultos. La situación más extrema se ha encontrado en Zaire, donde el fallo tiroideo de los recién nacidos depende de la acción combinada de la deficiencia de yodo y la sobrecarga de tiocianato durante la

vida fetal (Delange et al., 1976 y 1978; Thilly et al., 1987). El análisis de la sangre del cordón de los recién nacidos de esta zona reveló que el 11% de RN tenía tanto niveles de TSH superiores a 100 μUI/ml como niveles de T4 inferiores a 40 nmol/L, lo que indicaba hipotiroidismo congénito grave (en los países occidentales éste se presentaba sólo en el 0,025% de RN) (Delange et al., 1980). En niños pequeños del mismo área la frecuencia de hipotiroidismo era similar, lo que indicaba que el aumento de TSH no se debía a factores inespecíficos como el estrés del parto. Los estudios realizados tras la introducción de medidas profilácticas indicaron que, cuando se corrige la deficiencia de yodo en las madres antes o durante el embarazo se previenen las alteraciones de la función tiroidea en el RN (Thilly et al., 1983).

2.4. Complicaciones de la deficiencia grave de yodo en la edad pediátrica

Además de las complicaciones mecánicas del bocio y el aumento de la tasa de mortalidad por cáncer tiroideo, la principal complicación de la deficiencia de yodo en la edad pediátrica es el daño cerebral producido por la falta de hormonas tiroideas a nivel celular, durante el periodo crítico del desarrollo cerebral (Delange 1989). En zonas con bocio endémico severo un número elevado de sujetos tiene alteraciones irreversibles del desarrollo intelectual junto con alteraciones físicas. Estas alteraciones son extraordinariamente polimorfas, y se agrupan bajo la denominación de ***cretinismo endémico***. La enfermedad puede llegar a afectar del 5 al 14% de la población de la zona. Ésta es, con mucho, la complicación más grave del bocio endémico y representa una carga, tanto médica como social, para los países que la sufren (Pharoah et al. 1980). Además del cretinismo manifiesto (neurológico o mixedematoso) los habitantes de zonas con deficiencia grave de yodo presentan un retraso de las facultades intelectuales (**retraso mental endémico**). En zonas donde hay deficiencia de yodo y selenio combinadas se produce otro cuadro que se ha denominado por algunos autores como el tercer tipo de cretinismo (**enfermedad de Kashin-Beck**). A continuación se describen cada uno de ellos.

a) Cretinismo Endémico:

En 1986 un grupo de estudio de la Organización Panamericana de Salud (PAHO), formuló las siguientes premisas: Se define el cretinismo endémico en base a tres criterios:

a) Epidemiológico: se asocia con el bocio endémico y con la deficiencia grave de yodo.

b) Clínico: incluye deficiencia mental y uno de los siguientes cuadros: un síndrome predominantemente neurológico con defectos de la audición y del habla, así como con trastornos característicos de la estática y de la marcha en diferente grado; o un cuadro predominantemente hipotiroideo con retraso del crecimiento. Aunque puede predominar uno de los dos tipos, en algunas regiones se puede dar una mezcla de ambos.

c) Prevención: En las áreas donde se ha corregido la deficiencia de yodo, dejan de nacer cretinos.

La etiopatogenia del cretinismo endémico se entiende sólo en parte. El diagnóstico es sólo descriptivo y basado en estudios epidemiológicos. Se ha sugerido que el hipotiroidismo congénito permanente de las áreas con deficiencia grave de yodo comienza en la época perinatal y es responsable del cuadro de cretinismo endémico de tipo mixedematoso, mientras el hipotiroidismo transitorio que acaece en el periodo crítico del desarrollo cerebral, es el responsable del retraso mental endémico que se observa con frecuencia en niños clínicamente eutiroideos, de áreas con un déficit de yodo severo (Delange, 1985; Ermans, 1996).

b) Retraso Mental Endémico:

En áreas con bocio endémico severo y cretinismo los sujetos no cretinos presentan alteraciones intelectuales y neuromotoras. Estas alteraciones pueden presentarse sin que sea evidente ninguno de los otros signos de cretinismo endémico. Un metanálisis publicado en 1994 por Bleichrodt sobre 21 estudios realizados en diferentes parte del mundo, ha mostrado claramente que hay un descenso medio de 13,5 puntos del IQ en los niños con deficiencia de yodo. Por otro lado, estudios epidemiológicos y experimentales realizados en nuestro país por el grupo de F. Escobar del Rey y G. Morreale, sobre todo en las Hurdes, han aportado suficiente información sobre la importancia de una adecuada repleción yodada durante el desarrollo (Escobar et al. 1968, 1973, 1981, 1993; Sánchez-Franco et al. 1987, García et al. 1987, Tojo et al. 1987).

Cuando se instaura un cuadro hipotiroideo permanente postnatal se produce el cuadro de cretinismo endémico mixedematoso, mientras que el hipotiroidismo transitorio

en el periodo crítico del desarrollo cerebral es el responsable del retraso mental endémico que se observa en niños eutiroideos de áreas con endemia grave. Así pues, el cretinismo endémico constituye sólo el extremo del amplio espectro de manifestaciones físicas e intelectuales y de la capacidad funcional de la glándula, que pueden aparecer en áreas con deficiencia de yodo.

c) Enfermedad de Kashin-Beck, ¿El tercer tipo de cretinismo?

Históricamente, la literatura médica no ha hecho una distinción clara entre el cretinismo endémico y el esporádico e, incluso, entre el cretinismo y otras enfermedades que causan retraso mental y deformidades físicas como el mongolismo o la acondroplasia (Benda, 1949). En 1995, Foster divide el cretinismo endémico en tres subtipos. El más común, ***cretinismo neurológico*** (tipo 1) se produce cuando la deficiencia de yodo severa afecta al feto, especialmente durante el segundo trimestre. El sujeto puede tener una estatura normal y no mostrar signos obvios de hipotiroidismo. En el ***cretinismo mixedematoso*** (tipo 2) concurren deficiencias tanto de T4 como de T3 durante la etapa final de desarrollo fetal y comienzo de la vida postnatal, dando un cuadro hipotiroideo con disminución de la talla. En la ***enfermedad de Kashin-Beck*** (tipo 3) hay una disminución de T3 sérica. Este cuadro se concentra en una zona geográfica de deficiencia de selenio que atraviesa China desde el noreste al suroeste. Algunas regiones de este cinturón geográfico son deficientes en yodo, otras no. El cuadro incluye enanismo, retraso mental, necrosis del cartílago articular y distrofia de los músculos esqueléticos. La disponibilidad de selenio puede regular la abundancia relativa de T4 y T3 dando lugar a alteraciones físicas con diversos grados de alteraciones neurológicas.

2.4.1. Epidemiología, aspectos clínicos y datos de laboratorio en el cretinismo

Las características clínicas del cretinismo endémico resumidas en la definición de la PAHO (1986) se corresponden con las descritas por McCarrison en 1908 y reconocidas en múltiples endemias después de él. El tipo **neurológico** es el que describió originariamente DeLong en Ecuador (1985). Conlleva un retraso mental profundo y la mayoría de los afectados llevan una existencia "vegetativa". Casi todos padecen sordomudez y padecen además otros defectos neurológicos: *a)Alteraciones del sistema motor voluntario*, con paresia o parálisis de origen piramidal, hipertonía, clonus y

reflejo plantar en extensión (Babinsky); *b)Signos extrapiramidales* por afectación de los ganglios basales, con marcha espástica o atáxica, que puede llegar a imposibilitar la marcha y hasta la estática, y *c)Estrabismo.* La prevalencia de bocio en el cretino neurológico es similar a la de la población no cretina de la misma zona y, clínicamente, son eutiroideos. La función tiroidea suele ser normal, pero puede haber un hipotiroidismo subclínico con niveles elevados de TSH o una respuesta exagerada de TSH a la estimulación por TRH.

El cretinismo **mixedematoso** se describió en la endemia de Zaire (Bastenie, 1962) y en la isla Idjwi (Delange, 1972). Este tipo de cretino presenta menos retardo mental que el cretino neurológico y, a menudo, es capaz de realizar labores manuales simples. Todos muestran signos de hipotiroidismo de larga evolución: enanismo, mixedema, piel seca, pelo escaso y uñas quebradizas, pubertad retrasada, retraso de la maduración ósea y de la configuración nasoorbital. La prevalencia de bocio en el cretino mixedematoso es mucho menor que en la población no cretina del mismo área. En muchos de ellos no se palpa el tiroides, aunque la gammagrafía muestra restos de tejido tiroideo de localización normal, lo que descarta una disgenesia tiroidea como causa del hipotiroidismo. El diagnóstico de hipotiroidismo se confirma bioquímicamente: tanto T3 como T4 son indetectables mientras los niveles de TSH están muy elevados. Aunque puede predominar uno u otro, también es frecuente hallar un cuadro de cretinismo que es una mezcla de los dos extremos descritos. Ibbertson, estudiando los cretinos del Himalaya encontró que la única manifestación del cretinismo puede ser la sordera (Ibbertson, 1971 y 1972).

2.4.2. Etiología del Cretinismo Endémico.

a) Deficiencia de yodo:

La etiología fundamental del cretinismo endémico es la deficiencia de yodo. Esta aseveración se basa en la correlación entre el grado de deficiencia de yodo y la frecuencia de cretinismo (Pharoah, 1971 y 1980; Delange, 1989), en la acción profiláctica del yodo sobre la incidencia de cretinismo (Marine, 1917; Kimball, 1937; Pharoah, 1972 y 1987; Thilly, 1977; Hetzel, 1980 y 1987; Bürgi, 1990; Escobar del Rey, 1994) y en el resurgimiento del cuadro en una población tras la supresión de las medidas profilácticas. Finalmente, la deficiencia de yodo durante la gestación en animales de experimentación,

da lugar al nacimiento de cretinos que reproducen las características del cretinismo mixedematoso. No se ha podido reproducir el cretinismo de tipo neurológico.

b) Otros bociógenos naturales:

La sobrecarga de tiocianato por el consumo crónico de mandioca poco detoxificada, juega un papel adicional en la etiología del cretinismo mixedematoso. La acción del tiocianato se debe al agravamiento de la deficiencia de yodo, lo que conduce a hipotiroidismo fetal (Gaitan 1986 y 1994). El tiocianato pasa la placenta y se han hallado concentraciones elevadas en sangre del cordón. En los hijos de las embarazadas gravemente deficientes en yodo con valores altos de tiocianato en orina, se comprueba un aumento de TSH y un descenso de T4 en sangre del cordón del RN (Delange 1994). El tiocianato interfiere en el mecanismo de atrapamiento del yodo por la placenta y por el tiroides del feto. Así mismo, la sobrecarga de tiocianato después del nacimiento (debido a la introducción de mandioca en la alimentación del niño precozmente) explica la aparición de hipotiroidismo y la mayor frecuencia de cretinismo mixedematoso en estas áreas (Moreno-Reyes, 1993).

c) Anticuerpos antitiroideos (autoinmunidad)

Algunos estudios experimentales demostraron que la fracción purificada de la Ig G de pacientes con cretinismo endémico mixedematoso inhibía la síntesis de TSH inducida por DNA, así como el crecimiento tiroideo, en tiroides de cobayas. Por otra parte, las Ig G de sujetos eutiroideos o de cretinos neurológicos de la misma zona no tenían este efecto bloqueante (Boyages y col., 1989). Los autores llegaron a la conclusión de que esas Ig G identificadas eran responsables de la inhibición del crecimiento tiroideo en el cretino mixedematoso. Se les llamó **inmunoglobulinas bloqueantes del crecimiento tiroideo** *Thyroid Growth Blocking Inmunoglobulins* (TGBI) y son similares a las encontradas por los mismos autores en el hipotiroidismo congénito esporádico. Sin embargo, otros autores no han encontrado estas inmunoglobulinas en el hipotiroidismo congénito esporádico. No se conoce el antígeno que estimula su aparición, ni el momento en que aparecen (vida fetal o posnatal) (Medeiros-Neto et al., 1989; Brown et al., 1990).

d) Elementos traza. Deficiencias combinadas de yodo y selenio

El selenio es un elemento presente en el tiroides normal en altas concentraciones (0,72 μg/g). Forma parte de la *glutatión peroxidasa*, de la *superóxido dismutasa* catalizando la degradación del peróxido de hidrógeno (H_2O_2), y de la 5'-desyodasa tipo I o periférica (Corvilain 1993). En Zaire, se intenta explicar la frecuencia de cretinismo mixedematoso y la rareza del cretinismo neurológico por la deficiencia conjunta de ambos elementos. La deficiencia de yodo produce una estimulación del tiroides por TSH con el resultado de una mayor producción de peróxido de hidrógeno dentro de las células, que no se puede degradar por la falta de selenio. La deficiencia conjunta de yodo y selenio puede provocar la destrucción celular y, finalmente, la fibrosis y atrofia tiroidea que condiciona el cuadro de cretinismo mixedematoso o hipotiroideo. Por otra parte, la deficiencia de selenio en la embarazada condiciona una menor degradación de T4 en T3 a nivel periférico, por una disfunción de la desyodasa tipo I. El cerebro fetal está protegido ya dispone de T4 y la desyodasa tipo II no está afectada, con lo que la T3 cerebral no disminuye, evitando así el cretinismo neurológico debido a hipotiroxinemia en los primeros estadios de la gestación.

Como ya se ha comentado, en ciertas regiones de China, Corea y Siberia con deficiencia endémica de selenio, es endémica también la enfermedad de Kashin-Beck, una osteoartropatía de causa desconocida que deforma las articulaciones y produce una disminución de la movilidad articular. Las manifestaciones comienzan entre los 5 y 15 años. En su forma más severa produce necrosis de los cartílagos articulares y de crecimiento, con disminución de la estatura (Sokoloff 1989). En un estudio de Moreno-Reyes et al. (1998) en un área donde es endémica la enfermedad de Kashin-Beck se comprobó que cuando coincidían la deficiencia de yodo y selenio junto a malnutrición calórico-proteica, aumentaba el riesgo de aparición de la osteoartropatía. El hipotiroidismo secundario a la deficiencia de yodo, por un lado, y la baja concentración de globulina transportadora de tiroxina secundaria a la hipoproteinemia, por otro, condicionan una disminución de la osificación encondral, contribuyendo a las manifestaciones clínicas de la enfermedad en los sujetos afectados. Para algunos autores, el retraso mental es menos severo en el cretinismo mixedematoso que en el neurológico, mientras para otros las diferencias son inexistentes.

En zonas geográficas deficientes tanto en yodo como en selenio, se produce una deficiencia combinada de T3 y T4. Por otro lado, la deficiencia de T3 aislada se asocia

con áreas deficientes en selenio, pero no en yodo. Para aumentar la confusión, el exceso de yodo (y posiblemente de selenio) puede hacer disminuir la secreción de hormonas tiroideas, dando lugar a una patología que semeja la deficiencia de yodo y selenio.

2.4.3. Patogénesis del Cretinismo Endémico

Se ha propuesto que el mecanismo patogénico del cretinismo endémico es el hipotiroidismo fetal, el hipotiroidismo materno o una combinación de ambos.

a) Hipotiroidismo fetal.

Se ha demostrado claramente que el cretinismo endémico de tipo mixedematoso depende de un fallo tiroideo durante la vida fetal o primeros años de vida posnatal. En regiones con deficiencia severa de yodo y cretinismo mixedematoso de China, existe hipotiroidismo fetal desde el cuarto mes de gestación (Delange, 1989; DeLong, 1989). Estudios realizados en Zaire (Thilly, 1987), India (Ibbertson, 1971) e incluso en ciertas áreas de Europa como Sicilia (Sava, 1984), han evidenciado la existencia de hipotiroidismo neonatal por deficiencia de yodo en zonas con cretinismo endémico. Además, cerca de un 10% de los niños menores de 12 años de Ubangi, Zaire, son clínicamente hipotiroideos y casi la mitad tienen retraso en la maduración ósea, lo que se correlaciona directamente con los niveles de TSH en suero, e inversamente con los niveles de T4. También hay una correlación directa entre el retraso mental y la talla baja o el retraso en la maduración ósea, lo que indica que el hipotiroidismo presente en los primeros años de vida puede ser el causante de la deficiencia mental y del enanismo (Dumont, 1963).

En algunos niños de Ubangi los signos bioquímicos de hipotiroidismo desaparecen espontáneamente a las 6 a 10 semanas (Delange, 1974). Se ha sugerido que cuando el fallo tiroideo posnatal permanece se produce el cuadro de cretinismo mixedematoso, mientras que la hipotiroxinemia transitoria durante el periodo crítico del desarrollo cerebral podría explicar, al menos en parte, el retraso mental endémico observado en individuos no cretinos de la misma población (Delange, 1985; Malvaux, 1985). Por el contrario, no hay evidencias de hipotiroidismo fetal en el cretinismo endémico de tipo neurológico. La corrección de la deficiencia de yodo en las embarazadas, mediante administración intramuscular de aceite yodado a la mujer (antes del embarazo) da lugar

a una normalización de los niveles de hormonas y de los signos neurológicos en RN y niños. La acción preventiva de la corrección de la deficiencia de yodo en la madre sobre la incidencia de cretinismo endémico, indica que la función tiroidea materna juega un importante papel en la patogénesis del cretinismo endémico (Thilly, 1983).

b) Hipotiroidismo materno

La hipotiroxinemia materna (rara en áreas no endémicas) puede dar lugar a una alteración del desarrollo intelectual del niño. Sin embargo, en áreas endémicas la hipotiroxinemia materna es extraordinariamente frecuente y se asocia a un aumento de la mortalidad y morbilidad del recién nacido (Pharoah, 1971 y 1976). Estudios experimentales en ratas demuestran que la hipotiroxinemia materna debida a deficiencia de yodo condiciona una falta de hormonas tiroideas en los tejidos fetales durante las primeras fases del embarazo, antes de que comience a funcionar el tiroides fetal y también después, durante el desarrollo fetal tardío. En los embriotrofoblastos (11 días de gestación) de estas ratas deficientes en yodo, la T4 era indetectable mientras la T3 era normal (Morreale, 1984). En ratas alimentadas con una dieta deficiente en yodo durante la preñez, se produce una disminución de T4 y T3 en suero y tejidos de mayor intensidad que si la dieta aporta una cantidad adecuada de yodo (Escobar de Rey, 1986; Ruiz Oña et al., 1988). Durante el periodo de desarrollo fetal aumenta la actividad de las diferentes isoenzimas de la 5' desyodasa (5'D), tanto la tipo I (hígado) como la tipo II (cerebro). En fetos de madres deficientes en yodo la 5'D-II aumenta aún más que en fetos de madres "normales". A pesar de todo, la T3 cerebral de estos fetos es mucho más baja ya que falta el sustrato (T4 materna). Esto indica que hay una transferencia de hormona tiroidea de la madre al feto desde el comienzo de la gestación, que juega un papel esencial en el desarrollo fetal, especialmente del cerebro (Calvo et al. 1990; Morreale, 1986 y 1993; Morreale y Escobar del Rey, 1996).

El concepto clásico de que hay sólo una transferencia mínima de T4 ha cambiado recientemente por la observación de que los niños con agenesia tiroidea o con dishormonogénesis (que no son capaces de sintetizar hormona tiroidea), tienen niveles detectables de T4 en sangre del cordón que descienden tras el parto (Hetzel, 1990). Por tanto, el cuadro clínico del cretinismo endémico resultaría de dos hechos, consecuencia ambos de la deficiencia de yodo: el primero, el hipotiroidismo materno y/o fetal. Éste se produce en todos los cretinos y es el responsable de las características neurológicas del

cuadro. El segundo, el hipotiroidismo postnatal que no se produce en todos los cretinos y que depende de la capacidad funcional del tiroides en el recién nacido. El hipotiroidismo posnatal es el responsable del retraso mental, del retraso del crecimiento y del retraso del desarrollo sexual, así como de la apariencia mixedematosa del cretino. Sin embargo, esta hipótesis no puede explicar todos los cuadros posibles. Así, por ejemplo, el hipotiroidismo materno y/o fetal es mucho más severo y frecuente en áreas donde predomina el tipo mixedematoso (Zaire) que en áreas donde predomina el tipo neurológico (Delange, 1974).

2.4.4. Tratamiento del Cretinismo Endémico

No hay un tratamiento específico para el cretinismo endémico de tipo neurológico. Son pacientes que necesitan *rehabilitación*, como los pacientes afectos de parálisis cerebral. En los cretinos mixedematosos menores de 4 años, podemos mejorar la función tiroidea con *suplementos de yodo*. Estos suplementos no sirven en niños mayores, lo que indica que en este tipo de cretinismo el tiroides atrófico pierde progresivamente su capacidad funcional (Boyages, 1990). La terapia sustitutiva con *L-tiroxina* revierte los efectos del hipotiroidismo, como en el hipotiroidismo congénito esporádico, pero no corrige las secuelas neurológicas. El *aceite yodado* administrado antes de que comience del embarazo, previene el hipotiroidismo del recién nacido. Este efecto se mantiene hasta los 2-3 años de vida, según se comprobó en Zaire (Thilly, 1977 y 1983; Hetzel, 1980). El hecho de que el hipotiroidismo comience en algunos niños a partir de esta edad apoya la hipótesis de Cosling y col. (1977) "... *los pacientes hipotiroideos de áreas con bocio endémico, no tienen por qué tener retraso mental irreversible*...". Y con los de Boyages y col. (1988) "... *los cretinos con fallo tiroideo pueden tener sólo un retraso moderado de la maduración ósea y de la talla, si se tratan precozmente*".

3. DEFICIENCIA DE YODO Y EMBARAZO

3.1. Introducción

La importancia de prevenir la deficiencia de yodo en las madres para evitar el daño al feto y recién nacido, ha sido destacada por muchos autores, así como por los Organismos Internacionales. Las últimas recomendaciones de la OMS sobre cantidades

mínimas recomendadas (ESPGAN, 1981; RDA, 1993) aconsejan aumentar la ingesta de yodo durante el embarazo y lactancia (**tabla 5**).

No fue hasta los años 70 cuando se demostró que el cretinismo neurológico es la consecuencia de la deficiencia de yodo severa en la madre y que la única manera de prevenirlo era la corrección de la misma al principio de la gestación o antes de que ésta comience. La corrección de la yododeficiencia en el tercer trimestre de embarazo no previene las lesiones neurológicas, aunque sí puede mitigar la aparición del cretinismo mixedematoso debido a hipotiroidismo congénito (DeLong, 1998). Muchas de las lesiones anatómicas ocurren durante las primeras etapas de la vida intrauterina (DeLong, 1989; Morreale y Escobar del Rey, 1996), cuando el tiroides fetal aún no ha entrado en funcionamiento. El desarrollo de estructuras tan importantes como cara, ojos y cuerpo calloso, comienza en el primer mes de gestación. Estructuras como la cóclea o la corteza cerebral se están desarrollando desde el segundo mes de gestación. Una yododeficiencia severa en la madre va a condicionar hipotiroxinemia materna y daño cerebral en el feto irreversible al nacimiento. Siguiendo a Gabriela Morreale (1996) "... *los niños con hipotiroidismo congénito 'esporádico' nacidos de madres sin deficiencia de yodo, tendrán un déficit de hormonas después del nacimiento, y no serán mentalmente retrasados si podemos darles hormona tiroidea, precozmente*...". La Dra. Morreale ha comparado las características del hipotiroidismo congénito y del cretinismo neurológico endémico y destaca que la diferencia principal entre uno y otro está en el ambiente hormonal de la madre durante la gestación (Escobar del Rey y Morreale, 1996) (**tabla 18**). Actualmente se acepta que las manifestaciones neurológicas del cretinismo endémico dependen de hipotiroxinemia materna y fetal combinadas y no de la falta de yodo en sí misma.

3.2. Hormonas tiroideas en la embarazada deficiente en yodo

En el embarazo normal, la T4 circulante aumenta durante la gestación hasta alcanzar los 14 μg/dl en el tercer trimestre. Sin embargo, en áreas donde predomina el cretinismo neurológico (ingesta de yodo < 25 μg/día), hasta el 50% de las embarazadas tienen valores de T4 inferiores a los 6 μg/dl en el mismo periodo (Chouffoer, 1965; Pharoah, 1976). En estas mujeres no suele haber signos ni síntomas evidentes de hipotiroidismo. Los niveles de T3 en sangre suelen ser normales, aunque la TSH está elevada. Cuando tanto los niveles de T3 como los de T4 en sangre son bajos, es

frecuente la pérdida del feto (Morreale y Escobar del Rey, 1996). Estudios recientes demuestran que durante el embarazo se produce una alteración de la función tiroidea asociada a la deficiencia de yodo consistente, principalmente, en un descenso de T4 y un aumento de TSH (Shi, 1998). Este aumento de TSH no se produce en zonas sin déficit de yodo.

Tabla 18. Comparación de los hallazgos de cretinos neurológicos por deficiencia grave de yodo y de hipotiroideos congénitos.

Características	**Cretinismo Neurológico**	**Hipotiroideo congénito**
Daño SNC	Irreversible al nacimiento	Evitable con T4 al nacimiento
Función tiroidea fetal	Alterada (falta yodo)	Alterada (anomalías bioquímicas o anatómicas)
Estado hormonal fetal	T4 baja, TSH alta, T3 baja	T4 baja, TSH alta, T3 baja
Función tiroidea posnatal	Normal para la ingesta de yodo. Totalmente normal cuando ésta es adecuada	Alterada de forma permanente
Estado hormonal posnatal	"Eutiroideo" (T3 sérica normal). Totalmente normal, cuando la ingesta de yodo es adecuada.	Hipotiroideo permanente, a menos que se haga tratamiento sustitutivo.
Función tiroidea materna T4 T3 TSH	Alterada por falta de yodo Muy baja Normal Alta	Normal Normal Normal Normal
Clínica (función tiroidea materna)	"Eutiroideo" (T3 sérica normal)	Eutiroidea

Tomado de Morreale de Escobar G. y Escobar del Rey F. (1996).

3.3. Transferencia materno-fetal de hormonas tiroideas

Diversas observaciones en áreas de cretinismo endémico y en animales de experimentación, ponen de relieve el importante papel de las hormonas maternas en el desarrollo del cerebro fetal. Estudios en ratas han permitido hallar T4 en las cavidades embrionarias desde el primer trimestre y su concentración depende directamente de los niveles de T4 materna (Contempré, 1993). Los receptores nucleares de T3 se pueden detectar en el embrión antes de que comience la función tiroidea fetal (Morreale, 1993, 1994 y 1996; Hetzel, 1988). La presencia de T3 es esencial para la normal diferenciación de las estructuras cerebrales, pero el feto es incapaz de utilizar la T3 materna: necesita T4 que luego transformará en T3 gracias a la 5'D-II. Cuando comienza a funcionar el

tiroides fetal (mitad del segundo trimestre) no cesa la transferencia materno-fetal de hormonas tiroideas, aunque predominan las de origen fetal. En el hipotiroidismo congénito (sin deficiencia de yodo) el embrión recibe un aporte normal de T4 materna antes de que se produzca el fallo de su tiroides, suficiente para proteger el cerebro fetal hasta el nacimiento (Vulsma, 1989; Morreale y Escobar, 1996; Calvo, 1990).

VII. DEFICIENCIA DE YODO LIGERA A MODERADA: SITUACION EN EUROPA.

MENU SALIR

1. Epidemiología

En Europa se han venido comunicado casos de bocio endémico, complicados en ocasiones con cretinismo, hasta fechas recientes. La deficiencia severa afectaba, sobre todo, áreas remotas y aisladas de la Europa central incluyendo Suiza, Austria, Norte de Italia, Bulgaria, Polonia, antigua Checoslovaquia y España. En 1983, Hetzel comunicó que el problema de los trastornos causados por la deficiencia de yodo había sido erradicado por completo en Suiza, gracias a la implementación y monitorización del programa de yodación de la sal - lo que ha sido confirmado después por Bürgi - (Bürgi, 1990). Debido probablemente al impacto de este programa, el mundo médico pensó que los TDY iban a dejar de considerarse un problema de salud pública en Europa (Delange, 1994). Sin embargo, a mediados de los 80 se llevó a cabo una reevaluación de la situación, bajo el auspicio de la Asociación Europea de Tiroides (*Report of the Subcommitee for the study of endemic goiter and iodine deficiency of the European Thyroid Association*, 1985). En este trabajo se mencionaba el nacimiento de algún cretino en España, así como la menor capacidad intelectual de escolares residentes en zonas deficientes en yodo (Las Hurdes y Galicia) (Morreale de Escobar y Escobar del Rey, 1985), que fue comprobada poco después por otros investigadores (Sánchez-Franco, 1987; García, 1987; Tojo, 1987).

Un estudio realizado por Delange en 1986, demostró (a partir de la determinación de la eliminación urinaria de yodo en niños y adultos, así como del análisis del contenido en yodo en leche materna), que persistía un grado moderado de deficiencia en general, con zonas definidas de deficiencia grave. Así, en el sur de la RFA los valores de yodo en leche materna fueron tan bajos como los hallados en Zaire (12 μg/L). Así mismo, se comprobó que el aumento en el aporte de yodo a la población adulta se acompañaba de cambios paralelos en el contenido en yodo de la leche materna y de la orina de recién nacidos. En ese mismo año la Oficina Europea de la OMS (**anexo I**) instó a todos los países europeos a establecer, apoyar y crear un comité nacional con "alto nivel" de acceso al gobierno, que se encargara del problema de la deficiencia de yodo y en el que hubiera representantes de medicina, nutrición, legislación, salud pública, medios de comunicación, industria de la sal e instituciones de investigación; poner en marcha la legislación adecuada para asegurar la disponibilidad de sal yodada y, entre tanto, monitorizar la ingesta de yodo, especialmente en la embarazada, mujeres lactantes y niños pequeños para prevenir el hipotiroidismo neonatal y el consiguiente daño cerebral

del niño en crecimiento, la consecuencia más importante de la deficiencia de yodo. En 1989 se llevó a cabo un nuevo estudio (Delange & Bürgi, 1989) en el que los autores hacían un resumen del estado del bocio endémico y de la deficiencia de yodo en Europa, al tiempo que evaluaban los posibles cambios en el estado nutricional en yodo tras las recomendaciones dadas por la OMS. Se recogieron muestras ocasionales de orina de RN (5º día posnatal) en catorce ciudades de Europa y Toronto (Canadá). El yodo urinario fue más alto en los países del Norte de Europa, en los que se suplementaba el pienso de las vacas con yodo (Rotterdam, 148 μg/L; Helsinki, 162 μg/L; Estocolmo, 110 μg/L). En las ciudades del centro y sur de Alemania se hallaron los valores más bajos (todos menores de 50 μg/L) (**tabla 19**). Excepto en la mayoría de los países escandinavos, Austria y Suiza, la mayoría de los países europeos o al menos ciertas áreas, especialmente en el sur del continente, estaban todavía afectadas (Gutekunst & Scriba, 1989).

A principios de los 90, un grupo de investigadores reevaluaron el estado nutricional en yodo de todos los países europeos, incluyendo los países del Este (Delange, Dunn and Glinoer, 1992). La deficiencia de yodo estaba bajo control sólo en cinco países: Austria, Finlandia, Noruega, Suecia y Suiza. Había deficiencia marginal de yodo en Bélgica, las Repúblicas Checa y Eslovaca, Dinamarca, Francia, Hungría, Irlanda, Portugal y Reino Unido y había recurrido, después de una resolución transitoria, en Croacia, los Países Bajos y en algunos países del Este europeo. En 1997 se ha realizado un nuevo estudio incluyendo 12 países europeos (Países Bajos, Bélgica, Luxemburgo, Francia, Alemania, Austria, Italia, Polonia, Repúblicas Checa y Eslovaca, Hungría y Rumania) (Delange et al., 1997). En esta ocasión 11 endocrinólogos, representando a cada uno de los países estudiados, han revisado la situación del bocio endémico en Europa. Una unidad móvil equipada con un ecógrafo y el equipo necesario para la recolección de las muestras de orina, visitó los 12 países. Atendiendo a las recomendaciones de la OMS/UNICEF/ICCIDD (1994) se estudiaron escolares de edades comprendidas entre los 6 y 15 años, en los que se determinó el volumen tiroideo a partir de una ecografía y la concentración de yodo en orina. Tanto los estudios ecográficos como la medición del yodo urinario fueron realizados por los mismos investigadores. Se realizaron ecografías en 7.599 escolares (7-15 años) y en 5.709 de ellos se midió la concentración de yodo en orina.

Tabla 19. Concentración de yodo urinario en niños sanos al 5º día de vida en 14 ciudades de Europa y en Toronto (Canadá)

Ciudad	Nº de niños	Concentración media de yodo en orina (µg/L)	Determinaciones (%) < 5 µg/L
Toronto	81	148	11,9
Rotterdam	64	162	15,3
Helsinki	39	112	12,8
Estocolmo	52	110	5,9
Catania	14	71	38,4
Zürich	62	62	34,4
Lille	82	58	37,2
Bruselas	196	48	53,2
Roma	114	47	53,5
Toulouse	37	29	69,4
Berlín	87	28	69,7
Göttingen	81	15	91,3
Heidelberg	39	13	98,8
Freiburg	41	11	100,0
Jena	54	8	100,0

(Delange et al. 1989)

Este estudio representa un intento de aunar criterios al evaluar el estado nutricional en yodo de los países europeos y utiliza métodos estandarizados para determinar las dos variables principales que definen el grado de deficiencia de yodo en escolares, esto es, volumen tiroideo medido ecográficamente y concentración de yodo en orina. Según los autores, el estado nutricional en yodo ha mejorado notablemente en muchos países europeos y actualmente es normal en Holanda, Francia y República Eslovaca. En otros como Bélgica, no han habido cambios. Los resultados de este estudio indican que, en los escolares europeos, hay una relación inversa entre el yodo en orina y el volumen tiroideo. El bocio aparece tan pronto como el yodo urinario baja de un dintel crítico de 100 µg/L (en algunas zonas remotas de Europa la prevalencia de bocio es del 10 al 40%) (Delange et al., 1997).

Los valores de volumen tiroideo ecográfico en niños con aporte adecuado de yodo, aportados por Delange en este estudio, son parecidos a los hallados por Vitti en niños prepúberes de un área de Italia con deficiencia ligera de yodo (Vitti et al., 1994). Aunque

son mucho mayores que los hallados por Gutekunst en Estocolmo (Gutekunst et al., 1986), y por Ivarsson en Malmo, Suecia (Ivarsson et al., 1989), poblaciones con ingesta de yodo adecuada. La explicación puede ser que la corrección de la deficiencia de yodo en los niños estudiados por Delange es demasiado reciente para haber permitido que se normalice el volumen tiroideo pues, posiblemente, eran moderadamente deficientes en yodo durante su primera infancia y niñez, como apuntaban Langer (Langer, 1994) y Tajtakova (Tajtakova, 1990). Sin embargo, los valores hallados por Delange son similares a los aportados por Klima en niños de 7 a 11 años en Austria (Klima et al., 1986), y por Takalo en niños de 13 años en Finlandia (Takalo et al., 1991), donde el aporte de yodo ha sido adecuado durante décadas. También son similares, o incluso más bajos que los aportados por Ueda en niños de Japón, donde la ingesta de yodo ha sido elevada durante varias generaciones (Ueda, 1990). Ciertamente se necesitan más estudios sobre el volumen tiroideo ecográfico "normal" en otras áreas del mundo. Mientras tanto, los valores aportados por Delange apoyan la idea de que la prevalencia de bocio en escolares sin deficiencia de yodo (mediana de yoduria superior a 100 μg/L) es menor del 5% y han sido adoptados como valores de referencia por la OMS (WHO/ICCIDD, 1997). No obstante, aunque incluye un importante número de países, el estudio comentado no da una visión de la totalidad del continente europeo al limitarse a unos pocos lugares dentro de cada país. Así, por ejemplo, por los datos aportados en este trabajo, parece que en Alemania hay una ingesta de yodo normal, mientras otros autores (Hampel, 1995) han comunicado una deficiencia moderada de yodo en algunas zonas del país. En cambio, los datos de los tres lugares examinados en Polonia (pertenecientes a una zona afectada de bocio endémico en el pasado) indican que persiste la deficiencia severa de yodo, si bien un estudio de ámbito nacional (Szybinski, 1993) pone en evidencia que existen diferencias entre las distintas partes del país.

Este trabajo muestra que, en 1997, Europa no ha conseguido erradicar todavía los TDY. Países como Bélgica siguen teniendo deficiencia de yodo a pesar del esfuerzo continuo de su Comité Nacional de IDD, por no haber unas bases legales de carácter nacional y, en otros países europeos, a pesar de la existencia de programas nacionales, la deficiencia no ha sido totalmente corregida. En la **Tabla 20** se resumen los datos de yoduria de diferentes países europeos (Delange et al., 1997). Sólo en tres (Holanda, República Eslovaca y Alemania) se recogieron valores de yodo en orina superiores a 100 μg/L (aunque con las limitaciones comentadas de no representar a todo el territorio).

Los cambios respecto a la situación anterior son debidos, probablemente, a la implementación de programas de yodación y el consumo de sal yodada. En los países en los que los programas no se han aplicado, los cambios podrían ser secundarios a las mejoras de los hábitos nutricionales o a la utilización de yodóforos en la industria alimentaria ("yodación silente"). Se pone de manifiesto, una vez más, la dificultad de hablar de prevalencias nacionales a partir del estudio de unas pocas localidades. El estudio de Delange indica, una vez más, que debe alcanzarse la implementación de programas profilácticos de cobertura nacional, con la participación activa de las autoridades (no siempre fácil de conseguir). Mientras tanto, debe hacerse una suplementación profiláctica en yodo, especialmente en los grupos diana, esto es, en embarazadas, mujeres en periodo de lactancia y niños pequeños.

Tabla 20. Rango de la media de yodo en orina en ciudades europeas.

PAIS	Nº de muestreos	Yoduria µg/L (rango de la mediana)
Holanda	3	140,1-160,3
Eslovaquia	4	130,0-140,3
Alemania	2	100,3-130,6
Austria	4	90,8-120,0
Francia	15	80,5-130,1
Luxemburgo	1	90,0
República Checa	2	80,5-80,7
Italia	2	50,4-80,4
Hungría	3	50,2-110,5
Bélgica	3	50,0-50,8
Rumania	7	30,4-140,0
Polonia	3	20,0-30,2

(Delange et al. 1997)

Los últimos cinco años se han caracterizado por la implementación masiva de programas de yodación de sal, no sólo en Europa sino también en Asia, África y Sudamérica (UNICEF, 1995). Muchos de estos programas han sido eficaces, pero se necesita un seguimiento clínico y biológico para garantizar la eliminación de los TDY sin que aparezcan efectos adversos secundarios.

2. Trastornos tiroideos en una comunidad europea con deficiencia moderada de yodo.

Al sur de Italia (Pescopagano), en una zona yododeficiente en la que nunca se ha hecho yodoprofilaxis, se ha estudiado una muestra de 1411 individuos (Aghini-Lombardi et al., 1999). La muestra incluía 419 niños de 1 a 14 años (51,3% niños y 48,7% niñas) y 992 adultos (15 años o más) (57,8% hombres y 42,2% mujeres). Se analizó la excreción de yodo en orina (μg/L) y el volumen tiroideo ecográfico; se realizaron pruebas de función tiroidea (FT4, T3, TSH, anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa) y se realizó un cuestionario para investigar la frecuencia de enfermedades tiroideas, tratamientos antitiroideos, cirugía y el uso de medicamentos con yodo o sal yodada en la población.

La yoduria media fue de 55 μg/L (deficiencia leve a moderada). La prevalencia de bocio aumentó con la edad (16% a los 6-8 años, 17% en el grupo de 9 años, 37,6% en el de 14 años y 59,8% en adultos), con una frecuencia similar en hombres y mujeres. La mayor prevalencia en los adultos puede ser debida a una yododeficiencia de larga evolución, mientras la profilaxis "silenciosa" (mejoras socioeconómicas) hace que sea menor en los niños. El bocio nodular apenas afectaba al grupo de 15 a 25 años, detectándose en el 28,5% de los sujetos de 56 a 65 años. Aunque datos previos de la misma zona hablan de mayor tasa de bocio nodular, puede deberse a cambios en los criterios (en éste estudio sólo se valoran los nódulos > 10 mm mientras estudios previos incluían los nódulos de 3 a 10 mm).

El volumen tiroideo ecográfico se consideró grande (bocio) cuando era mayor de 18,1 ml en varones y 13 ml en mujeres. El aumento del tamaño tiroideo fue moderado en el 62,3%, (≤ 30 ml), grande en el 30,2% (30-60 ml) y muy grande en el 7,5% (≥ 60 ml) de los casos. Había síntomas de compresión en 14,3% de los adultos con bocio.

La incidencia de hipertiroidismo fue doble que la comunicada a mediados de los 70 (Tunbridge, 1977). La mayoría incidía en sujetos con bocios nodulares (a diferencia de lo que ocurre en áreas con aporte suficiente de yodo, donde la mayoría de los hipertiroidismos se deben a bocio difuso).

Los bocios nodulares tóxicos afectaron sobre todo a ancianos, en su mayoría mujeres. La prevalencia de nódulos autónomos (FT4 y T3 normales con TSH baja) aumentó con la edad (0,7% en niños; 6,4% en adultos y 15,4% en los mayores de 75 años) y fue mucho mayor que en áreas sin yododeficiencia de Reino Unido (Phillips, 1998).

En el 3,8% de los adultos había hipotiroidismo subclínico (TSH>3,7 mUI/L) y se hallaron títulos altos de anticuerpos (TgAb y TPOAb) en el 3,5% (en su mayoría mujeres mayores de 45 años). La mayoría estaban clínica y bioquímicamente eutiroideos, aunque casi la mitad tenían aumento del volumen tiroideo. Esta mayor frecuencia de anticuerpos antitiroideos con la edad en mujeres con bocio, se ha hallado también en otras zonas con yododeficiencia (Mariotti et al., 1992; Ayala et al. 1999), lo que apoya la idea de que la deficiencia de yodo puede condicionar una mayor exposición del sistema inmune a los antígenos tiroideos.

En este trabajo podemos comprobar que se han sustituido los criterios palpatorios por los ecográficos, a la hora de hablar de prevalencia de bocio. Los volúmenes tiroideos se han obtenido con una fórmula ligeramente diferente a la utilizada por Delange en su estudio (factor 0,52 vs. 0,479). Esta falta de consenso en cuanto al tamaño tiroideo ecográfico normal de una comunidad, motiva que sea difícil aún comparar datos procedentes de diferentes estudios, como se comentará más adelante (ver discusión).

MENU SALIR

VIII. CONSECUENCIAS PARA LA SALUD PÚBLICA DE LA DEFICIENCIA MODERADA DE YODO

MENU SALIR

1. ADULTOS

La frecuencia de bocio simple es elevada en la mayoría de los países europeos y el coste del tratamiento de los problemas tiroideos dependientes de la deficiencia de yodo, es enorme. Así por ejemplo, en Alemania el coste del diagnóstico y tratamiento del bocio en 1986 se calculó en 700 millones de dólares, mientras la prevención con sal yodada hubiera costado sólo 2-8 céntimos por persona y año (Pfannenstiel, 1989). El coste económico de la deficiencia de yodo ha sido analizado en múltiples ocasiones (PAHO, 1986; Hetzel, 1994; Pandav, 1998). Aparte del coste tangible en "gastos" hay que considerar un coste por absentismo laboral y algo que no es mensurable: el sufrimiento humano. Las principales complicaciones de la deficiencia de yodo en adultos son las recogidas en la **tabla 6.**

2. ADOLESCENTES Y NIÑOS

El bocio puberal eutiroideo es especialmente frecuente en adolescentes europeos pudiendo requerir, en ocasiones, tratamiento con L-tiroxina o con yoduro. Incluso los escolares clínicamente eutiroideos que nacen y viven en áreas deficientes en yodo, pueden tener defectos neuro-intelectuales solapados o incluso, evidentes (Sánchez-Franco, 1977 y 1987; Alonso, 1982; Bleichrodt, 1985[AnexoIII]; García, 1987; Tojo, 1980 y 1987; Vermiglio, 1990). Los tests de inteligencia y la capacidad de aprendizaje de estos niños están disminuidos respecto a niños de la misma zona, etnia, estado nutricional o socioeconómico, pero no expuestos a deficiencia de yodo. Estos déficits pueden ser el resultado de un fallo tiroideo transitorio durante la vida fetal o primeros años de vida posnatal, esto es, en la época crítica del desarrollo cerebral.

En Europa es raro encontrar regiones con deficiencia severa de yodo, en las que se presentarían las alteraciones enumeradas en la **tabla 6**, pero muchas de las consecuencias de la deficiencia de yodo se presentan, incluso, cuando la deficiencia es moderada o ligera. Vitti en 1992 y Chiovato en 1994, encontraron pérdida de la capacidad auditiva en niños europeos con deficiencia moderada de yodo (30% de los individuos tenían bocio y una excreción urinaria de yodo de 81 μg/L). Los datos del estudio de Muñoz Márquez en Teruel (1993), son similares a los de Chiovato (como se comenta más adelante). Estos déficits auditivos podrían tener relación (aún por demostrar) con la capacidad intelectual de los niños.

La experiencia de Chernobyl demuestra que los niños son más propensos a sufrir los efectos cancerígenos del yodo radiactivo, cuando el tiroides está deplecionado en yodo (como se comenta más extensamente en otro apartado).

3. RECIEN NACIDOS

Las alteraciones de la función tiroidea por déficit de yodo en Europa ocurren, con más frecuencia, en los recién nacidos y niños pequeños (hipotiroidismo transitorio, bajo peso al nacer y mayor tasa de mortalidad y morbilidad, por deficiencia de yodo durante el embarazo). El ***hipotiroidismo transitorio primario*** es casi ocho veces más frecuente en Europa que en América del Norte (Delange et al., 1980; Glinoer et al., 1990). La concentración de yodo en orina y los niveles de TSH (> 5 mUI/L) al 5º día de vida, se utilizan como un índice del estado nutricional en yodo, junto al "screening" de hipotiroidismo congénito, y se emplean también para valorar los efectos de la yodoprofilaxis en una población (Delange y Ermans, 1996). El papel específico de la deficiencia de yodo en este tipo de hipotiroidismo se demuestra por la desaparición del fallo tiroideo neonatal en prematuros de Bélgica desde que, sistemáticamente, se les administran 30 μg/día de yoduro potásico. El riesgo de hipotiroidismo transitorio en recién nacidos, aumenta con el grado de prematuridad (De Vries et al., 1986; Lucas et al., 1988). El cuadro dura unas semanas y requiere tratamiento sustitutivo (Fisher y Delange, 1998). Delange y col., revisaron diferentes estudios realizados en Dinamarca sobre la ingesta de yodo en RN y hallaron que ésta era menor a la recomendada (20-30 μg/Kg/día) (Delange et al., 1988). Nohr y col., hallaron una concordancia entre el yodo urinario en el RN y el contenido yódico en leche materna en Dinamarca (Nohr et al., 1994). La administración de 200 μg/día de yoduro potásico (IK) a las madres, durante el embarazo, disminuía el tamaño tiroideo y la Tg sérica, tanto en la madre como en sangre del cordón del RN. Cuando la ingesta de yodo es menor de esta cantidad y la concentración de yodo urinario en el RN es inferior a 50 μg/L, aumentan los casos de hipotiroidismo. En este entorno, la causa principal del hipotiroidismo transitorio es el uso de desinfectantes yodados durante el parto (*Wolff-Chaikoff* agudo). El ***bajo peso al nacer*** (<2500 g) es más frecuente también en los RN con TSH> 5 mUI/L y se correlaciona con las yodurias bajas en las madres (Sullivan et al., 1997). Así mismo, la ***mortalidad y morbilidad en RN y niños*** es mayor cuando las madres son deficientes en yodo. Un estudio realizado en Indonesia encuentra que la administración de aceite

yodado oral a los niños de 6-10 semanas, se traduce en una disminución de la mortalidad en RN y lactantes (Cobra et al., 1997).

En un libro recientemente publicado por el ICCIDD ("Yodo y embarazo") se confirma la importancia del transporte materno-fetal, tanto de tiroxina como de yodo, a lo largo del periodo gestacional (Fisher y Delange, 1998) y se enfatiza la necesidad de asegurar una adecuada ingesta de yodo durante el periodo crítico del desarrollo cerebral (desde la concepción hasta el tercer año de vida). Las recomendaciones de la OMS y ICCIDD a este respecto, proponen el enriquecimiento de las fórmulas para lactantes de forma que aporten 15 μg/Kg/día (100 μg/L) en RN a término y 30 μg/Kg/día (200 μg/L) en prematuros. Así mismo, se destaca también la importancia del tratamiento precoz del hipotiroidismo congénito con tiroxina y la necesidad de un aporte suplementario de yodo en las madres lactantes, que asegure la ingesta adecuada de yodo en el recién nacido. Los resultados de un estudio realizado en España en el que se analizan las determinaciones de TSH en RN de la CC.AA. de Aragón indican, no sólo que persiste el déficit de yodo, sino que éste ha aumentado respecto a estudios previos (las cifras de 1997 daban un 11,1% de RN con TSH>5 μUI/ml mientras que en 1998 había un 13,8% de RN en esta situación) (Mayayo, 1999).

4. EMBARAZO

La función tiroidea en adultos europeos varones suele ser normal, mientras está alterada con frecuencia en la mujer embarazada. Durante el embarazo la glándula tiroidea sufre una estimulación por tres mecanismos:

1) Estímulo directo por Gonadotropina Coriónica (HCG)
2) Estimulación por retroalimentación debida al incremento de TBG y a la menor concentración de hormonas libres y
3) Estímulo por la pérdida adicional de yodo debida tanto al mayor aclaramiento renal como a la transferencia materno-fetal (Glinoer, 1990, 1993 y 1995).

4.1. Transferencia materno-fetal de yodo y hormonas tiroideas. Función tiroidea fetal en la embarazada con deficiencia moderada de yodo

En un estudio sobre 115 mujeres valoradas cada trimestre, se halló un ***aumento en la excreción renal de yodo*** desde el primer trimestre hasta después del parto. El balance negativo de yodo condiciona una depleción del "pool" tiroideo - de hasta el 40% - en los 280 días de embarazo (Smyth et al., 1997). La relación entre ingesta de yodo en la embarazada y función tiroidea fetal se comprueba porque, cuando la ingesta de yodo es suficiente en la madre la TSH del recién nacido suele ser < 5 mUI/L mientras que la proporción de RN con TSH > 5 mUI/L aumenta a medida que desciende la eliminación de yodo en orina de la embarazada (Shi et al., 1998).

Las ***elevaciones transitorias de TSH en el recién nacido*** constituyen un índice fiable de la nutrición en yodo de una comunidad (IDD Newsletter 15 (3): 37, 1999). La ingesta de yodo "límite" (situación en Europa) ***disminuye los niveles de tiroxina materna*** e influye negativamente en la maduración del sistema nervioso central del feto. Pero, además, el tiroides fetal no va a producir suficiente cantidad de tiroxina - lo que se refleja en un aumento de TSH fácilmente detectable al nacer y que, de no corregirse, conlleva un retraso mental irreversible -. En un estudio realizado en Suiza, se pudo comprobar que, incluso un aumento relativamente pequeño de la ingesta de yodo que cambie el grado de deficiencia de grave a moderada, es suficiente para evitar el nacimiento de cretinos con el más profundo daño neurológico (Bürgi y Supersaxo, 1990). En 1993, Glinoer et al. realizaron un estudio sobre 2.000 embarazadas de Bélgica con una ingesta media de yodo de 50-60 μg/día. El 85% de las embarazadas tenía yodurias inferiores a 100 μg/L. Un tercio de las madres estaban en "hipotiroxinemia relativa" después de 10 semanas de gestación y tenían niveles elevados de TSH al final del embarazo (Glinoer et al., 1993). Este estado de ***hiperestimulación por TSH*** da lugar a un ***aumento el volumen tiroideo durante el embarazo*** en un 10% de las embarazadas (y este aumento fue sólo parcialmente reversible en el posparto) y a un ***aumento progresivo de la concentración de tiroglobulina en suero*** (Smyth et al., 1994 y 1997).

El embarazo en condiciones de ingesta de yodo "límite" explica, al menos en parte, la mayor frecuencia de problemas tiroideos en la mujer que en el hombre. Suplementos de 300 μg/día de IK en la embarazada se traducen en un aumento de la yoduria en los

recién nacidos, sin evidencia de hipo o hipertiroidismo en las madres ni en los niños, ni modificación en los niveles de autoanticuerpos (TPOAb) tras la administración del yodo. También disminuyeron los niveles de Tg y el volumen tiroideo en el RN (Liesenkotter et al., 1996). Por tanto, no podemos seguir dudando de los beneficios de aumentar la ingesta de yodo en las embarazadas en los casos de deficiencia moderada o ligera como la que afecta a Europa. La ausencia de efectos colaterales está ampliamente documentada y los beneficios son cada vez más evidentes.

Los últimos datos recogidos en el área de Madrid (España) sobre deficiencia de yodo y función tiroidea en la embarazada indican que la deficiencia de yodo es más prevalente en el embarazo. La eliminación de yodo en orina en las embarazadas "normales" estudiadas, siempre estuvo por debajo de los 100 μg/L (cuando debería ser de 160 μg/L para una ingesta de 240 μg/día como recomienda la OMS) (De Santiago et al., 1999). Las embarazadas en las que se aconsejó la toma de un complejo vitamínico-mineral (V-M) con 150 μg de yodo/tableta dos veces al día, tuvieron yodurias de 200 μg/L en el tercer trimestre de embarazo frente a 94 μg/L en las que no tomaron el complejo (**tabla 21**). Los niveles de T4 libre también fueron más bajos (los tres trimestres) en las embarazadas que no tomaron el complejo V-M (C-), lo que puede tener efectos muy negativos sobre el desarrollo del sistema nervioso central del feto. El volumen tiroideo de las embarazadas que no tomaron el complejo V-M (C-) fue mayor que el de aquéllas que sí lo tomaron (15,1±6,6 ml vs. 9,6±1,4 ml). Pero éstas no son cifras aisladas. En una reciente comunicación sobre ingesta de yodo en embarazadas de diversas comunidades de España, se ha hallado que "*una importante proporción de embarazadas no ingiere ni la mitad de las cantidades de yodo recomendadas (RDA) para ellas*" (Escobar del Rey y Morreale de Escobar, comunicación personal) (**tabla 22**).

Tabla 21. Niveles de yodo en orina y FT4 en el embarazo. Comparación entre embarazadas con y sin suplementos de yodo.

Trimestre de Embarazo	Yoduria (μg/L)		FT4 (pmol/L)	
	C-	C+	C-	C+
1	80	111 *	16,6	19,7 *
2	90	190 *	12,9	15,4 *
3	94	200 *	12,7	15,5 *

**(P<0,001). C- (embarazadas que no tomaron el complejo), C+ (embarazadas que tomaron el complejo vitamínico) (*De Santiago et al. 1999).

Tabla 22. Ingesta de yodo en embarazadas (España).

	n < 240 µg/día		% < 120 µg/día	Mediana yoduria
	n	% (RDA)*	(1/2 RDA)*	µg/día
Elche	50	72	32%	195
Zaragoza	47	83	28%	180
Granada	48	93	59%	96
Alcalá de Henares	78	80	49%	126
Madrid	45	96	42%	141
Las Hurdes Altas	95	81	47%	148
C. A. de Madrid	452	90	53%	112

**la ingesta diaria se ha calculado a partir de la yoduria, asumiendo una diuresis media de 1,5 L/día.* (Datos cedidos por Escobar del Rey y Morreale de Escobar, 1999).

4.2. Deficiencia de yodo y volumen tiroideo en el embarazo

Berghout y Wierssinga, miembros del ICCIDD, hacen una revisión de 15 publicaciones sobre cambios del volumen tiroideo en el embarazo, y encuentran una relación entre el volumen tiroideo ecográfico y la ingesta de yodo en la embarazada (Berghout y Wierssinga, 1998). Según sus hallazgos, la deficiencia de yodo conlleva un aumento del tamaño tiroideo en la embarazada que no se produce cuando se administra yodo durante el embarazo. El trabajo de Smyth et al., (1997) ya comentado, demostró que el aumento de volumen era mayor en multíparas que en primíparas. Además, el volumen tiroideo permanecía aumentado tras el parto en la cuarta parte de las mujeres (tanto en unas como en otras).

En nuestro país De Santiago et al. (ya comentado) encuentran un aumento del volumen tiroideo en embarazadas que ingieren una cantidad de yodo menor a la recomendada (15,1±6,6 vs. 9,6±1,4 ml), que no se produce cuando hay un aporte suplementario de yodo (complejo vitamínico-mineral con 150 µg de yodo/tableta). Las más graves consecuencias de la deficiencia de yodo, como se comenta en repetidas ocasiones en este trabajo, las sufre la descendencia. El mayor riesgo de hipotiroidismo (transitorio y permanente), la mayor tasa de mortalidad neonatal e infantil, el aumento de malformaciones y, en fin, los cuadros de cretinismo (tanto neurológico como mixedematoso) son la consecuencia directa del déficit de yodo cuando éste está presente durante la etapa de desarrollo fetal.

5. PREMATURO

El tiroides de los niños "a término" contiene unos 100 μg de yodo. El papel fisiológico de la transferencia continua materno-fetal de hormonas tiroideas podría ser el de aportar suficiente T4 para cubrir las necesidades fetales. Tanto la transferencia de yodo como la de hormonas tiroideas, queda interrumpida en el prematuro antes de que pueda cubrir por sí mismo sus necesidades. El tiroides fetal del niño "pretérmino" se encuentra con un aumento de la demanda de hormonas, sin haber podido acumular suficiente cantidad de éstas en sus folículos tiroideos (Morreale de Escobar y Escobar del Rey, 1996). Incluso si la ingesta de yodo ha sido adecuada durante el embarazo, el prematuro constituye una población en riesgo de padecer alteraciones del desarrollo por falta de yodo, especialmente si se alimenta con las actuales fórmulas infantiles (Ares et al., 1994). Se ha observado que los prematuros que toman una cantidad inferior a la mínima recomendada antes de 1992 (40 μg/día) tienen niveles circulantes de T4 y T3 más bajos y niveles de TSH y tiroglobulina más elevados, que los prematuros que ingieren la cantidad adecuada de yodo (Morreale de Escobar y Escobar del Rey, 1996). De ahí que las recomendaciones actuales (**tabla 5**) sean de un mínimo de 90 μg/día para todos los recién nacidos, incluyendo los prematuros. Las alteraciones de la función tiroidea en prematuros (niveles bajos de T4 o T3) se han asociado con una alteración en la maduración neural, evidenciable por la menor velocidad de conducción nerviosa (De Vries, 1986) y por los menores valores alcanzados en las escalas de capacidad mental y motora de Bayley (Lucas et al., 1988).

6. DEFICIENCIA DE YODO Y ACCIDENTES NUCLEARES

Los estudios de función tiroidea demuestran que la captación de yodo radiactivo por el tiroides varía mucho de un país europeo a otro y está inversamente relacionada con la ingesta de yodo. La avidez del tiroides por el yodo, debida a la deficiencia de yodo, agrava el riesgo de irradiación tiroidea y la aparición de cáncer tiroideo en caso de accidente nuclear, como se pudo comprobar tras el accidente nuclear de Chernobyl (Kazakov, 1992; Furmanchuck, 1992; Ron, 1995; y Williams 1996). Accidentes nucleares como el de Chernobyl, pueden liberar cantidades enormes de yodo radiactivo, principalmente ^{131}I a la atmósfera. La administración de yoduro potásico puede bloquear la captación tiroidea del yodo radiactivo y prevenir sus efectos sobre el tiroides, como

demostrara Delange en 1990 (Delange, 1990). La mejor profilaxis de la irradiación tiroidea en caso de accidente nuclear, es aumentar la ingesta basal de yodo en la población (Delange, 1996).

El 26 de Abril de 1986 (1:30 AM de Moscú), el reactor nº 4 de la central nuclear de Chernobyl (norte de Ukrania) explotó liberando enormes cantidades de radiación a la atmósfera. La nube radiactiva cubrió los cielos de Bielorrusia y la península escandinava, antes de dirigirse al sur, afectando extensas áreas de Europa. Se detectaron trazas de radiactividad en una gran extensión (estimadas en 3 x 10^{18} Becquerels), incluyendo una gran cantidad de yodo radiactivo (^{131}I) (Williams, 1996). Cuatro años después del accidente los pediatras de centros situados en Minsk (Bielorrusia) y Kiev (norte de Ukrania), notificaron un incremento en la frecuencia de cáncer de tiroides en niños de estas regiones. Las observaciones iniciales fueron acogidas con escepticismo (Kazakov et al., 1992). La comunidad científica pensó que la mayor incidencia observada se debía a los programas de "screening" y que bien podían ser pequeños carcinomas sin importancia clínica. No obstante, los hallazgos de los patólogos del oeste coincidían con los de sus colegas de Ukrania y Bielorrusia. Los tumores eran casi exclusivamente carcinomas papilares y muchos eran sólidos y de estructura folicular. No se hallaron microcarcinomas papilares “ocultos”, relativamente frecuentes en adultos (Furmanchuk et al., 1992). Al comparar estos datos con los de un estudio realizado en Reino Unido sobre carcinoma tiroideo en niños en un periodo de 30 años (Harach y Williams, 1995), se observó que en UK. la frecuencia de carcinomas no papilares era del 32% frente al 5% de Ukrania y Bielorrusia. Por el contrario, la proporción de carcinomas papilares de arquitectura sólida/folicular, era mucho mayor en los niños de Ukrania y Bielorrusia y la edad de diagnóstico (9 años) era menor, lo que interpretaron los autores como una mayor susceptibilidad de los niños a los efectos carcinogénicos del yodo radiactivo, dependiente de la edad. Aunque no se llegó a probar que se debiera a la exposición a yodo radiactivo, la falta de comunicaciones sobre el aumento de otros procesos malignos, sugería que un agente ‘tiroides-específico’ debía ser el responsable. Si bien se han realizado estudios que parecen demostrar la ausencia de carcinogénesis por radioyodo en humanos con enfermedad de Graves (Holm et al., 1980), es bien sabido que el radioyodo es carcinogénico tiroideo en animales. La evidencia de Chernobyl, sugiere que también lo es para el tiroides de niños. Ron et al., (1995) tras revisar siete estudios, llega a la conclusión de que los niños son más sensibles a estos efectos que los adultos.

Los acontecimientos que han seguido al desastre de Chernobyl, deben alertarnos del riesgo de un aumento de cáncer tiroideo en niños tras exposición al "escape" radiactivo. Cuando el tiroides está ávido de yodo, por estar sometido a una deficiencia de yodo previa, este riesgo es mucho mayor. Después de Chernobyl, se administraron unos 17 millones de dosis de KI a la población (adultos, embarazadas, adolescentes y niños) (Zanzonico y Becker, 1998).

7. DEFICIENCIA DE YODO Y CÁNCER DE MAMA

En una publicación aparecida en *IDD Newsletter* los autores, después de realizar diversos estudios, tanto en animales como en clínica, parecen haber encontrado una relación entre la deficiencia de yodo y el cáncer de mama (Eskin y Funahashi, 1998). Japón, que hasta ahora ha tenido una ingesta suficiente de yodo, ha visto disminuir la ingesta de este microelemento con la incorporación de la dieta occidental. Parece ser que en mujeres con menor ingesta de yodo hay un aumento de atipias y cáncer de mama. Otro hallazgo de los mismos autores, es que la enfermedad benigna de la mama (*atipia precancerosa*), se reduce tras el tratamiento con yodo. No cabe duda, de que se abre un nuevo campo de investigación y un posible nuevo efecto, a los ya numerosos "Trastornos por Deficiencia de Yodo".

8. DEFICIENCIA DE YODO Y ACIDOS GRASOS.

La existencia de alteraciones en la composición de ácidos grasos, en poblaciones deficientes en yodo, fue estudiada hace varias décadas por Soriguer y col. (Las Hurdes, 1975). Estudiando la composición en ácidos grasos del tejido adiposo en habitantes de Las Hurdes, los autores encontraron diferencias con otras comunidades consistentes, fundamentalmente, en un aumento de ácido esteárico y disminución de linoleico. La alteración en los parámetros lipídicos (colesterol, LDL-colesterol, HDL-colesterol y triglicéridos) es conocida también en otras comunidades con deficiencia de yodo (Ronnefarth et al., 1996). En un estudio sobre la composición de ácidos grasos en niños de una comunidad de Sudáfrica en la que la deficiencia de yodo afecta al 90% de la población (yodo urinario<10 μg/L) y donde el 26% de los niños tenían bocio palpable, el análisis cromatográfico de los ácidos grasos del suero en 289 niños y demostró que, los niños con bocio visible tienen una concentración más baja en ácido palmitoleico (C16:

1ω7) y oleico (C18: 1ω9), que los niños sin bocio (Tichelaar et al., 1995). Este hecho sugiere una menor actividad de la Δ9-desaturasa. Así mismo, los autores hallaron una menor concentración en ácido araquidónico y mayores cantidades en ácido linoleico (C18: 2ω6) y docosatreinoico (C22: 4ω6), lo que sugeriría que también está afectada la Δ5-desaturasa. Según los autores, la inhibición de la Δ9-desaturasa podría ser un efecto primario de la deficiencia de yodo sobre el metabolismo de los ácidos grasos, mientras la inhibición de la Δ5-desaturasa sería un efecto secundario. La deficiencia de yodo, pues, podría afectar indirectamente a la producción de prostaglandinas en la membrana celular.

A partir de estos datos se podría deducir que la deficiencia de yodo aumenta la necesidad de un aporte nutricional de ácidos grasos específicos como el ácido araquidónico, tan necesario en épocas de crecimiento y en el curso de distintas enfermedades que implican la puesta en marcha de los mecanismos defensivos tisulares (p. e. infección-inflamación).

9. DEFICIENCIA DE YODO Y CAPACIDAD AUDITIVA

9.1. Bocio y sordera

En el año 1896, en la revista Lancet, Pendred escribió: ...” la curiosa asociación entre sordomudez y bocio, ocurrida en dos miembros de una gran familia, es lo que me ha inducido a publicar estos casos. ¿Por que esta asociación?. Quizás algún lector de Lancet sea capaz de arrojar alguna luz sobre las causas de esa asociación entre las dos enfermedades”. La cuestión planteada por Pendred sigue aún vigente.

La asociación de sordera y sordomudez con el cretinismo, se conoce desde hace más de un siglo. Fue comprobada a principios de siglo por McCarrison (en las zonas con bocio endémico severo del Himalaya) en cretinos con afectación neurológica (McCarrison, 1908). También en La India se halló una asociación entre bocio, sordomudez y retraso mental en individuos no cretinos residentes en áreas con deficiencia grave de yodo (Raman et al., 1959). Por otra parte, la presencia de defectos de audición se ha descrito tanto en el hipotiroidismo congénito (Debruyne et al., 1983; François et al., 1994), como en el hipotiroidismo adquirido (Annand, 1989). La pérdida auditiva es independiente de la severidad del hipotiroidismo (Bathia et al., 1977).

Los escasos estudios audiológicos en zonas deficientes en yodo han sido realizados en zonas endémicas con deficiencia severa, p.e. en Los Apeninos (Donatti et al., 1988). Pero la pérdida de audición bilateral, atribuible a daño neurológico, también se ha encontrado en zonas de Europa con carencia de yodo moderada (Chiovato et al., 1994; Vitti et al., 1992). Wang y Yang, en un estudio publicado en 1985, demostraron que tras tres años de yodoprofilaxis en una zona afecta de bocio endémico en China, mejoraban notablemente los tests audiométricos al tiempo que se normalizaba la función tiroidea. Estos resultados sugieren una estrecha y reversible asociación entre el hipotiroidismo asociado a la deficiencia de yodo y los problemas de audición. En nuestro país, en un estudio sobre bocio endémico en población escolar de Teruel con una prevalencia de bocio del 30% y en la que el 60% de los niños excretaban menos de 100 μg/L de orina, entre el 3,8% y el 5,5% de los niños tenían hipoacusia y necesitaban más de 40 dB en algunas de las frecuencias. Entre el 25% y el 38% de los niños necesitaban una intensidad mayor de 20 dB para responder a la señal y la proporción de niños que necesitaron más de 25 dB a 1000 Hz fue mayor entre aquellos que tenían bocio que en los que no lo tenían (44,9% vs. 25,7%) (Muñoz Márquez, 1993). En un estudio realizado en Francia sobre 1222 niños de 10 meses a 4 años de edad, se halló que la capacidad auditiva era peor en aquellos niños con una excreción urinaria de yodo inferior a 10 μg/dl (se exploraron las frecuencias de 500, 1000, 2000 y 4000 Hz). Aunque la muestra no era homogénea, pues había niños pertenecientes a 5 comunidades étnicas distintas y algunos eran de corta edad, este estudio es probablemente el primero que demuestra una asociación entre yoduria y capacidad auditiva, en un país desarrollado sin endemia bociosa severa (Valeix et al., 1994).

9.2. Bases genéticas y moleculares de la asociación entre bocio y defectos auditivos

El mejor conocimiento de los receptores de las hormonas tiroideas, las recientes aportaciones sobre el síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas, la vieja lección revisada del síndrome de Pendred y las últimas publicaciones sobre contaminantes y función tiroidea y auditiva, nos permiten intuir las bases genéticas de las interrelaciones entre función auditiva y TDY.

9.2.1. Receptores de hormonas tiroideas en el sistema auditivo

Las hormonas tiroideas son necesarias para la maduración del sistema auditivo. Aunque los mecanismos están aún lejos de estar aclarados, es necesaria la interacción Hormona-Receptor (H-R) a nivel nuclear. M.S. Deol (1973) demostró la aparición de deformidades cocleares en ratas convertidas en hipotiroideas con propiltiouracilo (PTU). Otros estudios en ratas, parecen demostrar que las hormonas tiroideas pueden ser imprescindibles para la maduración, no sólo de la cóclea, sino también de las zonas centrales de referencia auditiva (Ruiz Marcos et al., 1983). También se ha demostrado experimentalmente que la inducción de hipotiroidismo durante la gestación provoca en la cría un retraso de la maduración, o incluso una degeneración, del epitelio sensitivo del oído interno, una distorsión de la membrana tectorial y la presencia de precipitados acidófilos en el ductus coclear (Kohonen et al., 1971; Ritter, 1976; Meyerhoff, 1979; Uziel, 1981). Estudios de hibridación en ratas, han demostrado la presencia de los dos tipos de receptores de hormonas tiroideas (α y β) en las células auditivas. Se puede hipotetizar que una insuficiente presencia de T3 durante un periodo crítico del desarrollo fetal o neonatal, podría hacer que no se activara el programa transcripcional a nivel de la cóclea y, posiblemente, de otras estructuras auditivas. La extrapolación de los estudios en ratas sugiere que este periodo crítico podría corresponder en el hombre al que va entre el final del primer trimestre del embarazo y el final del primer mes de vida (Morreale de Escobar, 1987; Burrow, 1994).

9.2.2. Síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas y audición.

Se trata de un trastorno genético conocido desde hace poco tiempo, asociado a un defecto en el gen del receptor β de las hormonas tiroideas. Cursa con hormonas tiroideas elevadas en sangre y una clínica heterogénea dependiente de una resistencia tisular (hipófisis y órganos periféricos) a la acción de las mismas (Brucker-Davis et al. 1996). Puede presentarse con bocio o sin él y con diferente grado de disfunción clínica, incluyendo dificultad de aprendizaje y talla baja. No se había descrito hasta ahora la asociación con sordera; sin embargo, estudios recientes parecen haber encontrado una pérdida de audición (Bradley et al., 1994). Se ha demostrado que las dos formas del receptor de hormonas tiroideas (α y β) no se distribuyen homogéneamente en las estructuras del oído interno. Mientras el receptor β queda restringido a la cóclea, el

receptor α es ubicuo. Esto sugiere un papel decisivo de los receptores beta y su interacción con la hormona (H-Rβ) en el desarrollo y diferenciación coclear.

Un estudio de una amplia serie de pacientes con síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas, ha demostrado la asociación del mismo con defectos de la audición (Bruker-Davis et al.,1996). El 21% de los pacientes presentaron pérdida de la capacidad auditiva (necesidad de una intensidad mayor de 20 dB en frecuencias conversacionales). Se constató así mismo, mayor frecuencia de anomalías en la timpanometría y anormalidad de los reflejos acústicos, así como disfunción coclear, en el 50% de los casos. En un 50-60% de los pacientes la pérdida auditiva podía estar producida por una patología del oído medio, aunque no había diferencia significativa en la frecuencia de infecciones óticas entre el grupo de afectos y controles (familiares no afectados). Este estudio confirma que los problemas de audición son frecuentes en los pacientes con síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas. Tanto aquellos relacionados con la conducción (en relación, probablemente, con infecciones a este nivel) como los debidos a déficit sensitivoneural.

Las razones por las que las infecciones óticas son más frecuentes en estos pacientes no se conocen, si bien podrían estar en relación con anomalías anatómicas o funcionales asociadas al defecto. Por otra parte, en un artículo de N. Fabris (1973) se comenta una relación entre tiroidectomía y déficits inmunológicos, en ratas. Los defectos inmunológicos estaban perfectamente establecidos cuando las ratas eran tiroidectomizadas en el periodo perinatal precoz mientras que, si se realizaba en animales jóvenes, había un periodo de latencia de 45 a 60 días antes de que aparecieran los defectos. Por otro lado, tanto en el hipotiroidismo congénito como en el adquirido, se ha descrito una sordera de conducción que puede ser reversible tras el tratamiento con T4, al menos en la forma adquirida (Bathia, 1977; Annand, 1989). Además, en ambos tipos de hipotiroidismo se han encontrado defectos sensitivo-neurales como causa de pérdida auditiva (Bombill et al., 1994).

9.2.3. Síndrome de Pendred.

Este es sin duda, una de las más antiguas causas conocidas de bocio y sordera (como se ha comentado) y también una de las causas más frecuentes de sordera hereditaria en niños (herencia recesiva). La sordera de estos sujetos es de tipo sensorial y, en ocasiones, se asocia con malformaciones cocleares. A pesar de acompañarse de

bocio, las hormonas tiroideas suelen ser normales o casi normales, por lo que la sordera no puede achacarse al hipotiroidismo.

La base bioquímica del síndrome reside en un defecto enzimático que impide la correcta organificación del yodo en la tiroglobulina, condicionando el acúmulo de gran cantidad de yodo en la glándula. Todavía no se entiende bien cómo un defecto enzimático a nivel tiroideo puede ser causa de sordera. Se ha especulado con la posibilidad de un defecto en dos genes distintos, situados en la misma región del cromosoma 7 (Forrest, 1996).

9.2.4. Contaminantes que interfieren con la función auditiva y tiroidea.

Una cuarta y más reciente aproximación a las relaciones entre función tiroidea y auditiva, es la observación de que ciertos contaminantes pueden interferir con ambas funciones. Los Bifenoles Policlóricos (PCBs) son contaminantes que tienen similitudes estructurales con las hormonas tiroideas y que pueden interferir con el sistema endocrino. Estudios en ratas han demostrado que la exposición embrionaria y postnatal a PCBs, puede reducir los niveles de hormonas tiroideas y afectar la función auditiva (Goldey et al., 1995). La alteración afecta únicamente a las frecuencias bajas, lo que sugiere que la región apical de la cóclea es más sensible al daño de los PCBs. Aunque la disminución auditiva podría ser secundaria al hipotiroidismo, la posibilidad de un efecto directo de los contaminantes sobre las estructuras del oído, no está descartada.

IX. YODO EN LA EVOLUCION DEL HOMBRE

MENU SALIR

1. Introducción

Un trabajo que ha llegado a mis manos en la búsqueda de información sobre el tema que nos ocupa, es un interesante artículo (*The Iodine in Health and Evolution*) en el que se destaca el papel crucial que pudo jugar el yodo en la evolución del hombre (Dobson, 1988). Dada la originalidad y lo novedoso de este punto de vista, me he permitido hacer un extenso resumen del mismo.

"*No hay dos razas de hombre moderno que sean tan distintas como las clásicas Neanderthal y Sapiens. Y tenemos la certeza de que las diferencias son mucho más que superficiales... . Debemos admitir que la diferencia estimada a partir del grado de diferencias morfológicas entre el Neanderthal y Sapiens son insuficientes*" (Mayr 1963). Según Dobson, el yodo parece explicar estas diferencias superficiales. El esqueleto del *Neanderthal* recuerda al del cretino mucho más que al del hombre sano moderno. Y a la inversa, el esqueleto del cretino recuerda al del *Neanderthal* más que al del hombre sano moderno. Una comparación entre los esqueletos neandertales y cretinos indica que existen similitudes evidentes. Las proporciones del cuerpo, cráneo y algunos huesos individuales (fémur y pelvis) se describen en términos idénticos (Finkbeiner, 1923). Una característica diferencial del *Neanderthal* son las cejas, que se describen como fuertes y prominentes y podemos apreciar que las cejas de los cretinos son prominentes en muchas fotografías.

El hombre *Neanderthal* era extremadamente musculoso incluso en la infancia, una condición que recuerda el KDS o "síndrome de los músculos grandes" observado en cretinos. El KDS se define como "un síndrome muscular difuso... aparente hipertrofia muscular en niños... una apariencia 'hercúlea'... . Los trastornos asociados pueden incluir retardo en el desarrollo físico y mental, retraso en la dentición,... cara de aspecto peculiar,... y aumento de la masa muscular" (Jablonski, 1991). El KDS afecta tanto a niños como a adultos con cretinismo (Magalini y Scrascia, 1981). El síndrome específico de cretinismo incluye también el infantilismo de Brissaud. El infantilismo de Brissaud se define como "deficiencia mental, enanismo con longitud desproporcionada entre el tronco y las piernas y disgenesia ósea epifisaria: ...cabeza grande con cierre retardado de fontanelas, nariz ancha con amplias ventanas nasales, boca abierta, cara tosca... abdomen protruyente... retraso en la caída de la primera dentición, mandíbulas hipodesarrolladas, sobre todo la inferior, y lengua agrandada, protruyente y provocando maloclusión" (Jablonski 1991).

Los huesos del adulto con cretinismo son extremadamente densos, con epífisis disgenéticas en los huesos largos de brazos y piernas, que detienen el crecimiento lineal durante la adolescencia, mientras permiten el crecimiento a lo ancho. A menudo se producen artritis y otras enfermedades de las articulaciones. A pesar de su inusual grosor, los huesos del cretino se han descrito erróneamente como raquíticos (*International Dictionary of Medicine and Biology,* 1986), probablemente por su curvatura más que por su densidad. No obstante, Finkbeiner (1923) sugirió que ambas enfermedades coincidían en algunos individuos ya que, una dieta deficiente en yodo puede ser deficiente también en otros muchos nutrientes conduciendo a otras enfermedades (beri-beri, pelagra, escorbuto, queratomalacia y anemia). Ciertos huesos, especialmente la tibia y fémur, son prácticamente idénticos entre cretinos y neandertales (Finkbeiner, 1923). Stringer y Gamble (1993) se refieren a la alta incidencia de "enfermedades articulares degenerativas" entre los neandertales. Erik Trinkaus, en 1983, encontró enfermedades degenerativas en la cabeza, brazos, piernas y pies de los neandertales en la colección Cave; y Marcellin Boule (1909) encontró enfermedades articulares degenerativas en el cráneo, mandíbula, columna vertebral, cadera y pies del "hombre viejo" de La Chapelle-aux-Saints, Francia. Anatómicamente, los hombres de *Cro-Magnon* pueden considerarse hombres modernos. En los yacimientos del paleolítico superior, desde los Pirineos a la Rusia central, hay cientos de estatuillas con forma femenina conocidas como "Venus del *Cro-Magnon*", que datan en su mayoría del 27.000 al 22.000 a.C. Se ha creído que representan al prototipo de la Madre Tierra. La mayoría son obesas, con mamas péndulas y vientres grandes que indican un estado de preñez. Esta combinación de características, ha llevado a muchos investigadores a sugerir que servían de símbolos de fertilidad. "... No podemos especificar cómo se usaban las figuras de la Venus, o por qué tallaban siempre mujeres, o incluso por qué algunas de ellas muestran constantemente proporciones enormes" (Stringer and Gamble, 1993). Las características de estas estatuillas, sin embargo, son marcadamente coincidentes con numerosas características del cretinismo descrito por Benda (Benda, 1949): "El tronco es corto, pero relativamente largo comparado con las extremidades. La brevedad del tronco se acentúa por la laxitud de la columna, que se curva al ponerse de pie... . Los pechos son pequeños e infantiles hasta la edad de 20 o 30 años. Algunas mujeres conservan este rasgo infantil pero, la mayoría, suelen tener mamas péndulas y abdomen prominente. Los órganos sexuales externos tienen poco vello en el pubis, las extremidades son cortas y gruesas, las manos son gordas, los dedos cortos y en forma

de cono". Sin duda, los artistas del *Cro-Magnon* conocían las formas cretinas por convivir con ellas. Tanto el cretinismo endémico como el esporádico aparecerían en esta época, como ocurriría en tiempos remotos y en la Europa de comienzos del siglo XX (Zivanovic, 1982; Merk, 1984).

Los dientes merecen atención especial por su papel en la diferenciación e identificación de las especies en los primeros homínidos. Los dientes del *Neanderthal* se describen como "incisivos en pala", mientras los dientes del cretino se describen como "poco formados". Uno de los cinco cráneos con dientes de Galler, presenta incisivos en pala, idénticos a la forma de los incisivos no descendidos ("poco formados" si los observamos en el contexto de la Europa actual). Por otra parte, la dentición retrasada es común entre los cretinos y coincide con los hallazgos de Virchow en un *Neanderthal* de la República Checa (Trinkaus y Shipman, 1993). La deficiencia de yodo puede explicar estos dientes de dos formas. Primero, la falta de yodo provoca una predisposición a la erosión del esmalte (Nizel, 1960). Segundo, una característica peculiar del cretinismo es una lengua grande "cubierta de queratina y seca". La hiperqueratosis de la lengua condicionaría una agresión en la superficie exterior de los dientes donde la acción lubrificante de la saliva es menos efectiva... . La lengua de los cretinos está aumentada, no por líquido, sino por un exceso de tejido conectivo que la hace inusualmente resistente. Esto puede llegar a producir abrasión de los dientes como la observada en los neandertales (Benda, 1949).

2. Reemplazamiento versus continuidad

La transición desde el hombre de *Neanderthal* hasta el de *Cro-Magnon* es materia de discusión en la literatura antropológica. Las opiniones van desde el reemplazamiento hasta la continuidad genética (Brauer & Smith, 1992). Hallazgos recientes sugieren que los neandertales eran una especie de ancestro del humano moderno que vivió entre 550.000-690.000 a.C., que se extinguió. La extracción y amplificación del DNA mitocondrial de algunos especímenes de neandertales, aportan hallazgos que parecen apoyar la teoría del reemplazamiento sobre la continuidad (Lindahl, 1997). Al mismo tiempo, el número y calidad de las similitudes morfológicas entre cretinos y neandertales, apoya al yodo como factor clave en el control de la morfología del *Neanderthal*.

La deficiencia de yodo (biológica o patológica) podría explicar la aparente facilidad con que el nuevo *Cro-Magnon* reemplazó a su predecesor *Neanderthal*. En el caso más

extremo, prácticamente todas las diferencias físicas entre los últimos neandertales y primeros *Cro-Magnon* podrían deberse a un cretinismo endémico masivo. En cualquier caso, el cretinismo puede explicar la total desaparición de ciertas características de los neandertales en poblaciones siguientes. La asimilación del yodo por los tejidos humanos (a través de complejas adaptaciones que alteraron la bioquímica de las glándulas tiroides y pituitaria) estimuló la hormona tiroidea y del crecimiento, afectó los músculos y huesos y, en último término, provocó una morfología humana más grácil. La adaptación debe haber tenido lugar en un ambiente rico en yodo, posiblemente un ambiente costero. La única alteración genética debió ser una mejora en la capacidad del tiroides del hombre moderno para extraer y utilizar el yodo. Esta explicación es relativamente simple, si la comparamos con las numerosas alteraciones genéticas necesarias para un reemplazamiento. Y, además, coincide con lo que ya conocemos sobre los efectos de la deficiencia de yodo en la anatomía humana.

3. El aislamiento geográfico de las fuentes costeras de yodo

La incidencia de cretinismo puede servir como un indicador del aislamiento geográfico, asociado con la glaciación y las fluctuaciones del nivel del mar, durante la era glacial del Pleistoceno. Incluso hoy, los suelos del interior de los continentes son muy deficientes en yodo y los grandes bocios se identifican con las regiones montañosas y/o antiguas regiones de glaciales (Merke, 1984; International Dictionary, 1986). Benda clarifica este aspecto de la influencia de la geografía en el bocio: "... el bocio aumenta en proporción a la distancia del mar o, más exactamente, con la distancia vertical al nivel del mar. El plano del terreno que bordea los océanos tiene poco cretinismo. Dondequiera que emerge una montaña de más de 1.400 m, cerca o lejos del océano, aumenta el cretinismo. Donde las montañas están cerca del mar (en ciertas partes de Italia, Sur de Francia, Chile y California) aparece el cretinismo relativamente cerca del mar..." (Benda, 1949).

Las sociedades primitivas probablemente no entendían la importancia del yodo. La población costera adquiriría un abundante suplemento fortuitamente de fuentes naturales. El aislamiento o interacción con una región costera es crucial en la evolución (Howell, 1951). Si los neandertales eran una especia adaptada a un ambiente pobre en yodo, la evolución requeriría un largo periodo de aislamiento del mar y de otras gentes en contacto con el mar. Si, por el contrario, los neandertales padecían patologías como

el cretinismo, habría una alta tasa de mortalidad, lo que significa que la población superviviente pudo haberse mantenido sólo mediante frecuentes o continuos contactos con áreas costeras cálidas. Unos pocos asentamientos neandertales se localizan relativamente cerca de las costas Atlánticas, Mediterráneas y del Mar Negro. El de *Forbes's Quary*, en Gibraltar, tiene yacimientos de esqueletos que se han identificado como neandertales. En cualquier caso, las costas actuales, deben haber estado alejadas del mar en el pasado. "...El acceso a las costas y la posibilidad de acceder a las fuentes costeras, no deben haber sido constantes durante la era glacial pleistocénica, la época *Neanderthal*" (Benda, 1949). La ocupación *Neanderthal* se extendió entre el 230.000 y 30.000 a.C. La ocupación *Cro-Magnon* de Europa empezó, aproximadamente, el 40.000 a.C. Todos los yacimientos de "hombres modernos" están cerca del mar. El único indicio de evolución en el interior del continente antes del 40.000 a. C. está en Etiopía y data de épocas tan remotas como el 130.000 a. C. (*Homo erectus*) (Stringer y Gamble, 1993).

4. El paso gradual del Neandertal clásico al progresivo

El territorio *Neanderthal* puede describirse como cuatro zonas de intensidad decreciente, las tres primeras (*Neanderthal clásico*) están en Europa (suroeste de Francia; norte de Alemania, y zona occidental de Hungría). El *Neanderthal progresivo*, que tiene rasgos intermedios entre el *Neanderthal clásico* y el *Homo sapiens sapiens*, se ha encontrado tan al Este como Uzbekistán y tan al sur como Israel. La existencia de gradientes hace dudar sobre el aislamiento geográfico y genético de dos especies separadas, a menos que los rasgos diferenciales del *Neanderthal* clásico se debieran en gran parte a otros factores causales, como la deficiencia de yodo. Stephen Jay Gould, llama al gradiente entre el *Neanderthal* progresivo y el clásico "variabilidad geográfica", y establece la "teoría climática" de que el *Neanderthal* estaba adaptado el frío (Gould, 1994). La misma distribución geográfica, sin embargo, soportaría una hipótesis alternativa: los emigrantes sanos – *Homo neanderthalensis, Homo sapiens neanderthalensis u Homo sapiens* – se convirtieron cada vez más en cretinos, a medida que eran forzados, generación tras generación, a vivir cada vez más cerca de los frentes glaciales, aislados de las fuentes costeras de yodo. El número de asentamientos neandertales crece, de hecho, con la proximidad a los glaciales, pero ninguno está en el mismo frente (Merke, 1984). La ocupación del Levante por el *Neanderthal* progresivo y los primeros 'hombres modernos', va a favor de la hipótesis de la deficiencia de yodo

(Stringer y Gamble, 1993). La subida del mar provocó, sin duda, una gran presión poblacional en las zonas costeras. Muchos individuos perderían en la competición por los lugares costeros y estos hombres modernos sanos se harían cretinos en las montañas, al no tener acceso directo al mar.

5. Patología Neandertal

El DNA mitocondrial no revela nada de la fisiología o morfología, pero es posible que el *Neanderthal* sano fuera muy similar al *Cro-Magnon* sano y que su salud mejorara con el enriquecimiento de la dieta o con el aumento en la eficacia del tiroides para extraer el yodo. Existen evidencias de que el paso de *Neanderthal* a *Cro-Magnon* se produce dentro de una misma especie –*Homo neanderthalensis, Homo sapiens neanderthalensis u Homo sapiens sapiens* – y la cuestión no puede resolverse con el mtDNA (Kahn & Gibbons, 1997). Si la secuencia del mtDNA del *Cro-Magnon* está muy cerca de la del hombre moderno, serviría como una última confirmación de que el *Neanderthal* es una especie distinta. Si la secuencia del mtDNA del *Cro-Magnon* se parece a la del *Neanderthal*, apoyaría la interpretación puramente patológica. La distribución regional del *Cro-Magnon* es prácticamente idéntica a las tres zonas descritas para el *Neanderthal* clásico, excepto en los lugares del Paleolítico Superior de Inglaterra y al sur de los Balcanes. La rapidez con que desaparecieron los neandertales y aparecieron los hombres modernos, en las mismas áreas, nos hace pensar que la simple evolución no puede explicar la transición, porque el cambio fue demasiado rápido. Tanto la distribución similar como la rápida transición, apoyan la teoría patológica dentro de la misma especie (Dobson, 1998).

Si algunos o todos los rasgos diferenciales del *Neanderthal* se debieron a cretinismo endémico, se pudo producir un cambio morfológico de forma rápida. La introducción del yodo pudo dar lugar a cambios esqueléticos, incluso durante la vida de un individuo. La mejora de las facultades mentales ocurriría en la primera generación de neandertales que ingirieron la suficiente cantidad de yodo. Los cambios culturales ocurrirían en pocas generaciones. Una población predominantemente cretina debió ser "no autosuficiente" durante largos periodos de tiempo. Los cretinos endémicos severos, tendrían capacidad para hacer pocas cosas más que cubrir sus necesidades más básicas (el *Neanderthal* evidentemente, hacía túmulos y cazaba o, al menos, "pastaban"), actividades que no exigían planificación u organización social compleja. Las

construcciones y enterramientos del *Neanderthal* debieron haber sido realizados por los que llegaban o por los que tenían síntomas menos severos (Binford, 1989). El hallazgo de dos concentraciones separadas de utensilios y huesos en Francia, sugiere a Binford que un segmento de la población pudo residir en "cuevas", usar simples piedras y depender de los recursos locales; mientras el otro, ampliamente distribuido, empleaba utensilios más sofisticados, e importaba comida y materiales de lugares distantes. Él sugiere que el grupo sedentario debió estar constituido por mujeres y el "móvil" por hombres. La división en función de la severidad de la deficiencia de yodo, ofrece una explicación suplementaria, "las mujeres estaban mucho más afectadas que los hombres, en relación 1:6" (Binford, 1989).

Los huesos neandertales recuperados que sobreviven proceden de cuevas o rocas resguardadas y apoyan la teoría de un cretinismo severo, ya que serían muy sensibles al frío e incapaces de construir refugios para ellos mismos. La mayoría proceden de Europa central, unos pocos de las Montañas de Asia central y un número importante de las costas de Israel. Esto está en concordancia con el hecho de que el cretinismo se iría haciendo cada vez más severo, generación tras generación (Stringer y Gamble, 1993). Hace unos 40.000 años, los emigrantes debieron comenzar a tomar yodo o elementos que lo contenían. El aumento de yodo en la dieta del paleolítico superior debió resultar de la mayor movilidad, o intercambios entre grupos, que conectaban lugares de interior con una o más regiones costeras (donde el pescado de mar, mariscos y algas abundaban). También es posible que el *Cro-Magnon* aprendiera a explotar una o más fuentes de yodo que fueran desconocidas por los neandertales.

6. El Debate Neandertal Original

En el milenio actual, es fácil olvidar un debate fundamental que comenzó tras el descubrimiento del primer esqueleto *Neanderthal* y duró unas dos décadas. Cuando se presentaron los huesos por primera vez (Conferencia Científica de 1857), Johann Karl Fuhlroth y Herman Schaaffhausen proclamaron que representaban una forma primitiva de humano evolucionario (Dobson, 1998). August Franz Mayer argumentó que las características diferenciales del esqueleto, especialmente el fémur arqueado, debían ser consecuencia de un exceso de montar a caballo y raquitismo, y que las cejas abultadas serían provocadas por una excesiva tensión de ciertos músculos faciales. Más tarde, Rudolf Virchow coincidió con el diagnóstico de raquitismo dado por Mayer, aunque

insistió en que las características del cráneo dependían de una deformidad congénita y que ciertas características diferenciales de las articulaciones se debían a artritis (Trinkaus y Shipman, 1993). Ambos estaban equivocados. La hipótesis de Mayer era fácilmente rechazable y todavía es un misterio cómo Virchow pudo equivocarse al diagnosticar que el fémur sólo podía ser resultado del raquitismo, habiendo descrito las características del mismo un año antes (1856). El raquitismo hace al fémur curvarse, pues los huesos raquíticos son porosos y a menudo delgados, precisamente lo opuesto al fémur grueso y pesado del *Neanderthal*. Sólo cuando se combina con la deficiencia de yodo, puede el raquitismo dar lugar a unos huesos gruesos y curvados. Tanto Mayer como Virchow afirmaron erróneamente que los restos eran recientes.

Cuando en los últimos años de las décadas de los 80 y 90 se hallaron numerosos esqueletos en Apy, Bélgica, las tres teorías de Virchow – deformidad congénita, raquitismo y artritis - se hicieron insostenibles. Su opinión se cita a menudo como una anécdota en el debate de la evolución el hombre, con el comentario de que todavía es respetado en patología a pesar de sus errores relativos al *Neanderthal*. El consenso entre antropólogos es que el fémur arqueado del *Neanderthal* no pueden explicarse por el raquitismo. Erik Trinkaus y Pat Shipman (1993) contrastan la robustez del hueso del *Neanderthal* con "la debilidad y delgadez de los huesos 'subdesarrollados', de los raquíticos". Cabe preguntarse, cómo no ha surgido antes la evidencia de la deficiencia de yodo en la evolución del hombre.

¿Hay alguna patología que pueda explicar las características fisiológicas de los neandertales, que pueda haber sido endémica, y que pueda haber existido en la era prehistórica?. La deficiencia de yodo parece ser un candidato lógico. Pero entonces,... *¿Cómo y por qué se ha omitido este diagnóstico del debate del Neanderthal?.* Actualmente el cretinismo está prácticamente erradicado de la educación y formación de los médicos, incluyendo los patólogos. Los especialistas en la enfermedad escasean, pocos han examinado algún paciente con los síntomas clásicos y muy pocos están todavía involucrados en la investigación antropológica de *Neanderthals* o *Cro-Magnons*. En la segunda mitad de los 80, sin embargo, la enfermedad era frecuente, y muchos especialistas como Virchow, hacían el papel de anatómico-forenses y antropólogos físicos, entonces... *¿Por qué no diagnosticó el cretinismo en los restos hallados?.* Aparentemente, la posibilidad de que el *Neanderthal* sufriera de cretinismo nunca se le ocurrió a Virchow (1856-1858). ¿Cómo pudo escapársele algo tan obvio?. Para Benda existen algunas explicaciones (Benda 1949):

- En primer lugar, Virchow propuso la teoría de que todos los tumores del cuerpo eran provocados por sustancias irritativas; esto es, por la presencia, y no por la ausencia, de una sustancia. Bajo este punto de vista, ni el bocio, por ser algo que crecía, ni el cretinismo asociado al bocio, podían ser el resultado de una deficiencia de ningún tipo.
- Segundo, en 1904, W. Weygandt reexaminó la prueba de Virchow y concluyó que el sujeto padecía acondroplasia, erróneamente diagnosticada como cretinismo. De ahí que la errónea concepción del cretinismo por Virchow, pudo llevarle a pasar por alto la deficiencia de yodo como candidata para los fósiles neandertales, también.
- En tercer lugar, pudo ser que los neandertales sufrieran una forma de deficiencia endémica de yodo que los patólogos no reconocieran, incluso en el siglo XVIII cuando el cretinismo era tan frecuente. Peter Pharoah y otros (Pharoah, 1980), han sugerido que el cretinismo endémico era peor en cada generación. Alcanzando toda su severidad en la cuarta o quinta generación de persistir la deficiencia.
- En cuarto lugar, y más posiblemente, la variedad de síntomas identificados entonces como cretinismo severo, además de las deficiencias mentales y deformidades físicas, pueden haber oscurecido la gama de síntomas específicos que realmente caracterizan el cretinismo endémico severo.

Cuando Charles Darwin publicó su “Origen de las especies” (1859) y “El descenso del hombre” (1871), el esqueleto del Valle Neander era prácticamente el único espécimen de un homínido extinguido. El *Neanderthal* se convirtió en una causa de lucha. Aquéllos que creían en la evolución del hombre, lo aceptaron como parte del árbol familiar. Los que no creían en la evolución, naturalmente, renegaban del *Neanderthal*. El debate estuvo vigente durante tres décadas, un lapso de tiempo en el que la hipótesis del yodo pudo haber marcado diferencias. Desde 1886 hasta 1890, se descubrieron numerosos neandertales y Eugene Dubois descubre el *Pithecanthropus erectus (Homo erectus)* en 1891, retornando la teoría de la evolución del hombre. A medida que la teoría de Darwin se hacía más popular, hipótesis alternativas como las de Mayer y Virchow, fueron desacreditadas por los últimos descubrimientos (Dobson, 1998). Sin embargo, Finkbeiner, un médico en prácticas que escribió un libro sobre cretinismo en 1923, notó las similitudes e incluyó una extensa discusión de su relación con el hombre de *Neanderthal* (1923). Finkbeiner estableció que las características del *Neanderthal* estaban ausentes en caso de ausencia del tiroides –cretinismo esporádico- pero

presentes en todos los demás casos (cretinismo endémico). Y fue el primer autor, y quizás el único, en clasificar el cretinismo endémico en masivo y grácil. Él comparó el húmero, radio, fémur y tibia de los antiguos *Neanderthals* y *Cro-Magnon* con los de pigmeos contemporáneos, cretinismo endémico masivo, cretinismo endémico leve, y personas que padecen condrodisplasia y raquitismo. Las semejanzas entre neandertales y cretinismo endémico masivo son evidentes y convincentes. La tibia del cretinismo endémico masivo es casi idéntica a la del *Neanderthal* de *Spy*, incluso el retorcimiento de la meseta tibial que provocó controversia acerca de la postura del *Neanderthal* (Trinkaus y Shipman, 1993).

El autor de este artículo que se comenta llega a las siguientes conclusiones: Las estatuillas de las *Venus de Cro-Magnon* pueden representar un estado patológico (cretinismo endémico o esporádico) y los *Neanderthal* pueden haber padecido cretinismo endémico masivo. Muchas de las características distintivas del esqueleto *Neanderthal* son idénticas a las características del esqueleto del cretino. En cualquier caso, la población no cretina pudo aparecer en Europa entre el 40.000 y el 30.000 a. C., porque alguna innovación, posiblemente el comercio con los asentamientos costeros, introdujo el yodo en las zonas deficientes. La deficiencia de yodo ofrece cinco nuevas alternativas a la "teoría de la transición" entre el hombre de *Neanderthal* y *Cro-Magnon* en Europa:

1. La deficiencia de yodo en los neandertales puede explicar por qué fueron reemplazados tan fácilmente por los *Cro-Magnon*;
2. La importación de yodo que comenzó hace unos 40.000 años, puede explicar por qué ciertas características neandertales no persistieron, mientras persistían los mismos genes en la población europea;
3. Los neandertales debieron adaptarse biológicamente a un ambiente pobre en yodo de la Europa del Pleistoceno;
4. Por el contrario, los neandertales deben haber sido menos tolerantes al ambiente pobre en yodo que sus sucesores los *Cro-Magnon*; y
5. Los neandertales pueden haber sido anatómicamente "humanos modernos" que estaban afectados patológicamente por un cretinismo extremo de larga evolución.

Para Dobson, el yodo parece haber sido un factor más importante en la evolución humana de lo que se ha creído hasta ahora. La dependencia humana del yodo sugiere que la evolución responsable de las más importantes diferencias fisiológicas entre el

Homo sapiens sapiens y otros primates, debe haber ocurrido en un ambiente rico en yodo, probablemente costero. Por tanto, para el autor, lo más importante en el tema de la evolución en el último millón de años o más, parece haber sido la asimilación gradual del yodo. El aumento de T4 y T3 en las estructuras del cuerpo daría lugar a un "humano" más grácil e inteligente. La deficiencia de yodo provoca en cada individuo la vuelta, no hacia una réplica de las primitivas formas robustas, pero sí hacia una forma cretina que exagera precisamente las características esqueléticas de los huesos que se han convertido en más gráciles en el curso de la evolución. Morfológicamente, el *Neanderthal* puede ser la *imagen interior* de la evolución del hombre que estaba teniendo lugar en las costas. El *Homo sapiens* debe haber existido, al menos, desde que apareció el primer *Neanderthal* hace unos 230.000 años, aproximadamente dos veces el tiempo que se estimaba hasta ahora, y casi la mitad de los 500.000 años que sugiere el mtDNA. En el enigma del origen del hombre moderno, quizás el yodo pueda ser la piedra angular.

MENU SALIR

X. DEFICIENCIA DE YODO EN ESPAÑA.

MENU SALIR

1. INFORME DE LA OMS (1961)

En ésta época, el bocio era muy abundante en toda España, especialmente en las zonas montañosas (Kelly y Snedden, 1961). Las fuentes de información consultadas para el informe de la OMS (1961) fueron: 1) el informe de la Comisión de Investigaciones sobre el Bocio, establecida en 1921 bajo la dirección de Marañón; 2) los trabajos de Cañadell (1950) endocrinólogo de Barcelona, en colaboración con los investigadores suizos Eugster y Dieterle (1952); 3) las investigaciones de Ortiz de Landázuri, de la Facultad de Medicina de Granada (1947-1959) y 4) los trabajos de Rivero Fontán en Sevilla (1954).

Las zonas afectadas por la afección bociosa, según recoge la 44ª Monografía de la OMS son una franja norte, otra central, otra oriental y otra al sur: Al norte, la franja se extendía desde Cataluña a Galicia pasando por los Pirineos, la Cordillera Cantábrica y la provincia de Asturias. En Gerona afectaba sobre todo el noroeste (comarcas de Ribas de Fresser y Camprodón). En Barcelona, el bocio era muy abundante en la región del Montseny (conocida como "la pequeña Suiza") y el valle de Llusanés. En Lérida afectaba sobre todo el valle de Arán. En Huesca, los valles septentrionales del río Cinca y sus afluentes. La endemia pasaba por Navarra y Vizcaya, Santander y Asturias, León y los valles gallegos. En los altos valles de los Pirineos, se observaban frecuentes casos de cretinismo y sordomudez. También en Asturias eran frecuentes los casos de cretinismo. En el centro de España afectaba la sierra de Gredos (entre Ávila y Madrid), los ríos Tormes y Alberche y el valle del Tiétar. Hacia el oeste, en la sierra de Gata (al norte de la provincia de Cáceres) estaba el foco más importante, las Hurdes. "*En esta zona abundan los cretinos y son frecuentes los casos de idiocia, sordomudez, infantilismo y enanismo... Ningún hombre de esta comarca es apto para el servicio militar*" (Marañón 1922). Cerca del Mediterráneo eran zonas bociosas la provincia de Castellón de la Plana (especialmente el Alto Maestrazgo) y gran parte de la provincia de Valencia. Al sur destacaban las Alpujarras en Granada, la comarca de Constantina en Sevilla, la Sierra de Algodonales entre Sevilla y Cádiz y la serranía de Ronda entre Cádiz y Málaga. En 1954 se inició la profilaxis con sal yodada en las Alpujarras Granadinas. Ortiz de Landázuri comunicó un descenso del índice bociosos del 60% al 33%, tras 16 meses de profilaxis con sal yodada en proporción 1:50000. No hubo ningún problema de tipo administrativo, ni se comunicaron efectos adversos.

2. 100 AÑOS DE LITERATURA SOBRE BOCIO ENDÉMICO EN ESPAÑA (1885-1985)

Los estudios históricos realizados por autores españoles sobre bocio endémico en España, han sido escasos. En el año 1987, la revista española *Endocrinología*, publicó un trabajo de Ferreiro Aláez y Escobar del Rey, en el que realizan una extensa revisión de la bibliografía española sobre bocio endémico, publicada entre 1885 y 1985. Aunque, como los mismos autores reconocen, la revisión no pretende ser exhaustiva, tiene el enorme mérito de ser una revisión crítica que nos aproxima con rigor al panorama nacional sobre el bocio endémico en la última centuria. (El listado bibliográfico se aporta como citas en el anexo III, desde la número 1 a la 173). Muchas de estas citas son luego utilizadas a lo largo del texto, para refrendar alguna otra revisión o comentario.

Ferreiro y Escobar dividen la bibliografía en *antigua* (la aparecida entre 1885 y 1921), *moderna* (desde 1922 hasta 1936) y *contemporánea* (desde 1946 hasta 1985, fecha en que finaliza la revisión). La referencia más antigua al bocio endémico en España (citada por el historiador norteamericano Greenwald en 1958), se debe a un judío toledano, Isaac Caro, quién en 1497 señaló la existencia de la afección bociosa en las cercanías de Madrid. En general, sin embargo, la atención a la endemia fue escasa hasta fechas relativamente recientes. Greenwald, basándose en la falta de referencias al problema, pretende demostrar, que el bocio endémico en España es de aparición tardía. Sin embargo, todo parece sugerir que lo que realmente ocurría es que el bocio era tan común, que no se le prestaba atención como problema de salud.

Las publicaciones del *periodo antiguo* (1885-1921) son, en general, trabajos personales y esporádicos, en los que no se define el bocio, ni se explica cómo se exploraba. Se identificaban sólo los grandes bocios (catalogados hoy como de grado II o III) y las zonas de endemia muy evidentes, con presencia de cretinismo. Tampoco se define el calificativo "endémico" en las publicaciones de esta época. Es de señalar, no obstante, que autores como Rubio y Gali en 1899, o Goyanes en 1918, definen el bocio endémico como una enfermedad social pues "*la estructura social de la época no permitía corregir la enfermedad, porque los todopoderosos caciques locales, no tenían interés en liberar a los bociosos y cretinos de su triste condición*". Pero los esfuerzos realizados por autores aislados no tuvieron ninguna repercusión en la política sanitaria y, como señalan Ferreiro y Escobar - citando a Menéndez Pidal y a Marañón - en los datos oficiales de

morbilidad de la población española del periodo 1879-1921, ni siquiera aparecen las endemias bociosas que afectaban numerosas partes del país.

La bibliografía *moderna* (1922-1936), corresponde fundamentalmente a la época de Marañón, cuyos trabajos y los de sus colaboradores ocupan el 50% de los publicados en ese periodo. Marañón introduce ya conceptos más "modernos", como el de que "*el tiroides de un niño no debe palparse, y su palpación implica hipertrofia de la glándula*". Aunque sus estudios siguen siendo fundamentalmente descriptivos, Marañón estableció los criterios de gravedad de la endemia en aquellas circunstancias en las que aparecía cretinismo, sordera y sordomudez. Así mismo, distinguió el cretinismo endémico, por sus características neurológicas, del esporádico. Tiene interés resaltar – como comentan Ferreiro y Escobar - que, en una época en la que ya se conocía el poder profiláctico de la sal yodada por trabajos como los de Marine y Kimball en Estados Unidos, Marañón pensó que el cuadro dantesco observado por él en las Hurdes no se debía exclusivamente a la deficiencia de yodo. Y es posible que, dada la influencia de Marañón en la época, contribuyera a debilitar los esfuerzos profilácticos cuya eficacia fue comprobada en las mismas Hurdes por Vidal Jordana en 1924.

En la revisión bibliográfica de Ferreiro y Escobar, existe una ausencia de documentación del periodo comprendido desde 1936 a 1946. Sin duda la guerra civil española contribuyó decisivamente a ello. Es a partir de 1945, cuando comienza lo que los autores llaman el *periodo contemporáneo*. Así como el periodo anterior estuvo dominado por la figura de Marañón, es ahora Ortiz de Landázuri el que proporciona un nuevo impulso a los estudios sobre bocio endémico, realizados la mayoría en las Alpujarras granadinas. Con Ortiz de Landázuri comienza lo que los autores llaman el periodo verdaderamente científico del estudio del bocio endémico en España. Se caracteriza esta fase porque hay ya una aproximación cuantitativa, y no sólo descriptiva, al problema del bocio endémico.

A partir de 1960, se inician los estudios en otras zonas de endemia bociosa del país. Destacan en esta época, los trabajos de Garrido M. en Galicia, Rey Calero en Cádiz, Rivero Fontán en Sevilla, Calero Villarreal y Martín Hoyos en Málaga, Hernández Feliciano en Canarias, Muñoz Rodríguez en Navarra, Escobar del Rey en las Hurdes y González Villarón en Salamanca. El estudio epidemiológico realizado por Vivanco et al., entre 1968-1969 en 21 provincias españolas (Vivanco et al., 1971), hablaba de una tasa global de bocio del 13,4% (6,6% en varones y 18,7% en mujeres) sin incluir las

provincias conocidas históricamente como bociosas. Ferreiro y Escobar concluyen su revisión con los siguientes comentarios:

1. La preocupación de la comunidad científica y médica por el bocio en España, ha sido notable en el periodo considerado. La literatura sobre bocio endémico en España, en la época considerada, representa el 5% de la producción mundial sobre este tema. Este porcentaje es sumamente elevado, si se compara con la contribución de la ciencia española a la producción científica mundial de la época.
2. La preocupación real de las autoridades sanitarias sobre la cuestión ha sido escasa, cuando no nula, en la práctica. No es hasta 1981, cuando las autoridades sanitarias facilitan la aparición de la sal yodada en el mercado español y promueven una breve campaña para alentar su consumo.
3. La preocupación en la comunidad científica española sigue estando presente, indicando la persistencia del problema.

Un ejemplo de esta preocupación es que, de manera ininterrumpida, en los congresos de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) y en la revista *Endocrinología*, siguen apareciendo comunicaciones sobre el bocio endémico (**anexo IV**).

Si la época moderna estuvo marcada por la presencia de Marañón y la contemporánea por Ortiz de Landázuri, la *época actual* que, por seguir la cronología de Ferreiro y Escobar cifraremos desde 1985 hasta nuestros días, está presidida por las figuras de Francisco Escobar del Rey y Gabriela Morreale (**tabla 23**), matrimonio que ha dedicado gran parte de su vida al problema del bocio y la deficiencia de yodo. Los Drs. Morreale y Escobar del Rey han contribuido de manera decisiva a la creación de una sistemática para el estudio del bocio endémico en España, creando una verdadera escuela en la que el diálogo entre epidemiólogos, clínicos e investigadores (clínicos y experimentales) ha permitido cerrar el mapa de la distribución del bocio en España (al tiempo que aumentar el conocimiento sobre la deficiencia de yodo y sus consecuencias). Esta Tesis es deudora de su influencia, como lo es también esta revisión de las monografías por ellos dirigidas y publicadas en la revista Endocrinología, órgano de la SEEN (**Anexo IV**).

Tabla 23. Etapas del estudio del Bocio Endémico en España.

ÉPOCA	Años	REPRESENTACIÓN CIENTIFICA
Antigua	Hasta 1921	Trabajos esporádicos de autores aislados
Moderna	1922-1936	Marañón
Contemporánea	1946-1987	Ortiz de Landázuri
Actual	1987-2000	Escobar del Rey y Morreale de Escobar

3. DEFICIENCIA DE YODO Y BOCIO EN ESPAÑA A MEDIADOS DE LOS 80

En julio de 1985 aparece en *Lancet* un resumen de F. Escobar sobre la situación de los TDY en España en el que el autor destaca, aparte de la alta prevalencia de bocio hallada en Las Hurdes (con el 86% de los escolares afectados) la endemia de Galicia (con un 79% de bocio en su zona Noroeste y 85% de yodurias inferiores a 25 μg/L de orina). La evaluación psicomotora de escolares de ambas zonas, mostró una afectación del desarrollo intelectual incluso en niños sin bocio ni otros signos de deficiencia.

En esta época la prevalencia de bocio en Cataluña era de 35,8% y la yoduria media de 79±44 μg/g de creatinina. Asturias tenía una prevalencia media del 20% (9% en zonas urbanas y 63% en las rurales) y una yoduria media de 63 μg/L de orina. En Guadalajara, cercana a Madrid, se hallaron prevalencias de bocio del 58% y el 46% de los escolares tenían yodurias inferiores a 40 μg/L. Los datos referentes a Andalucía daban una prevalencia global de bocio del 29% (oscilando entre el 10% de Málaga y el 45% de Huelva) con 40% de yodurias inferiores a 40 μg/L.

Según estos datos, en los 80 las endemias eran frecuentes en Andalucía, Cataluña, Asturias, Guadalajara, Galicia y Extremadura. En general eran endemias de grado I, si bien había zonas concretas con endemias grado III en Extremadura (Las Hurdes) o Galicia (La Coruña). El autor apunta que la causa fundamental de la persistencia de la endemia, como había sugerido Marañón años antes, residía en la falta de interés de las autoridades sanitarias, por corregirlo. A principios de los ochenta, sin embargo, los organismos oficiales mostraron un renovado interés, conscientes de la extensión y severidad del problema en ciertas áreas. Este interés se tradujo en un Real Decreto para la producción de sal yodada de mesa yodada, con 60 mg de IK/Kg de sal.

Desgraciadamente, los cambios políticos, con el traspaso de poder a las distintas autonomías, hicieron que la campaña de promoción del uso de sal yodada, fuera insuficiente (o inexistente).

4. SITUACIÓN EN ESPAÑA EN LOS 90

En 1992, la revista *Endocrinología* recoge un análisis de la situación española, tras la promulgación del decreto que aprobaba la reglamentación para la producción de sal yodada, en cada una de las 17 comunidades autónomas, realizado por los Drs. Francisco Escobar del Rey y Gabriela Morreale de Escobar (1992) que, dado la magnífica revisión que realiza, se resume a continuación:

I. Navarra.

En la zona Noroeste, Goñi (1990) estudiando una muestra del 10% de los escolares de 4 a 17 años, halló una prevalencia de bocio fue del 14% (13% *Ia* y 0,7% *Ib*). La yoduria media fue de 90,65 μg/L y el cociente yodo/creatinina de 99,39 μg/g. La zona se calificó como de endemia grado I. Tres años más tarde los resultados no se habían modificado mucho: la prevalencia de bocio fue del 13,4% (12,8% *Ia* y 0,6% *Ib*), la yoduria media fue de 88,93 μg/L, con casi un 20% de yodurias <50 μg/L y el cociente yodo/creatinina de 95 μg/g. Aunque la zona no cumplía los requisitos del momento para considerarla bociosa (establecidos en 10% en aquella época), por la escasa mejoría en la prevalencia de bocio y las cifras de yoduria, los autores aconsejaron la puesta en marcha de un programa de yodoprofilaxis en la zona (Goñi et al., 1993).

En la zona de los Pirineos (Navascués) había 18,4% de bocio grado *Ib* o mayor y una yoduria media de 45 μg/L, calificándose la zona de endemia grado II (Alfaro Iturralde et al., 1990). En las zonas de mayor afectación la excreción media de yodo fue de sólo 30 μg/L o menor y se identificaron algunos cretinos, todos mayores de 30 años. En 1993 el mismo grupo valoró la eficacia de las medidas adoptadas encontrando un incremento en las yodurias (102 μg/L), objetivándose así la eficacia de la profilaxis con sal yodada (Alfaro Iturralde, 1993).

II. Aragón.

Los resultados de un estudio realizado en Teruel a principios de los 90, daban una prevalencia de bocio del 30% (27% *Ia* y 3% *Ib*) y una yoduria media de 81±42 μg/L (Muñoz et al., 1991). La zona más afectada, El Maestrazgo, conocida históricamente como bociosa, tenía un 56% de yodurias inferiores a 50 μg/L. En conjunto parecía haber una endemia grado I, con un grado II en las zonas más aisladas. No se halló correlación entre excreción de yodo y tamaño tiroideo, pero algunos parámetros antropométricos (peso, circunferencia del brazo) fueron menores en los niños con bocio. En este estudio se realizaron también audiometrías y se halló una menor capacidad auditiva en los niños con bocio con significación estadística ($P<0,001$). También en esta zona se recomendaba la introducción de sal yodada.

III. Cataluña.

Tras los estudios realizados por Serra Majem (1984-85) en los que se había hallado una prevalencia de bocio del 21% (8-52%) y yodurias medias de 88,5±47,5 μg/L, en Cataluña se puso en marcha un Programa de Salud que incluía la erradicación de la deficiencia de yodo para el año 2000. Entre los objetivos del programa estaba la promoción, no sólo del uso de sal yodada sino también del consumo de pescado, especialmente en áreas donde se había identificado previamente la presencia de bocio endémico. Como resultado de este programa la proporción de niños que comían pescado al menos una vez a la semana aumentó del 39 al 81%, con un aumento paralelo en el consumo de sal yodada.

En 1990, L. Vila realizó un estudio epidemiológico en la comarca de la Cerdeña hallando bocio palpable (*Ia*) en el 28,7% y bocio visible *(Ib)* en el 7,93% de la población estudiada. El 36% de la muestra consumía sal yodada y el 80,9% ingería pescado una o más veces por semana. La yoduria media había aumentado hasta 175,6±77,3 μg/L. El porcentaje de población con yodurias inferiores a 50 μg/L fue menor del 2,5%. Estos resultados confirmaron la eficacia de las medidas tomadas. Sin embargo, los autores destacaron que la falta de continuidad de estas medidas conllevaría un resurgir del bocio endémico y los problemas asociados al déficit de yodo (Vila, 1993).

IV. Valencia (sin información).

V. Murcia.

Un estudio de Serrano Corredor (1993) halló una prevalencia de bocio del 29% (20-55,9%) y yodurias medias de 94±57 μg/L (con un 24% de yodurias<50 μg/L), si bien había algunas diferencias entre las distintas zonas estudiadas. El Altiplano fue la zona con mayor prevalencia de bocio y el Mar Menor la de menor. Se catalogó la zona como de endemia grado I. En este estudio se halló correlación entre yodurias bajas y presencia de bocio (37 μg/L en niños con bocio frente a 96 μg/L en niños sin bocio) (P<0,01) y entre bocio palpable y rendimiento escolar (Serrano Corredor, 1993).

VI. Andalucía (SE COMENTA EN EL SIGUIENTE APARTADO).

VII. Extremadura.

Las Hurdes, en la provincia de Cáceres, ha sido quizás la región española en la que se han realizado más estudios sobre bocio endémico. Desde principios de siglo, con Marañón a la cabeza, diferentes estudiosos del tema e incluso profanos, se han referido a esta región como ejemplo de las múltiples y profundas alteraciones que puede ocasionar la deficiencia de yodo. Desde el primer cuarto de este siglo Marañón había descrito no sólo la presencia de bocio, sino también de cretinos sordomudos, en las Hurdes.

El grupo de Escobar del Rey comenzó a realizar encuestas a finales de los 60, después de que muchos otros hubieran continuado la labor de Marañón (Vidal Jordana, 1924 y 1927; Pérez Vitoria, 1955; Palacios Mateos, 1964). En 1978 el 86% de los escolares tenían bocio, el 70% tenía yodurias <20 μg/L, el 36% tenía cifras de T4 sérica <6 μg/dl y había retraso del desarrollo pondero-estatural e intelectual. La zona se clasificó como de endemia grado III (Escobar del Rey, 1981). Tras la introducción de sal yodada entre 1984 y 1986, se realizaron nuevos trabajos incluyendo Las Hurdes y Badajoz (Escobar del Rey, 1987; Sánchez Franco, 1987; García, 1987). A finales de 1993 Escobar del Rey y Vázquez comunicaron una reducción de la prevalencia de bocio a sólo un 11% de los escolares, un aumento de la yoduria media a 106±61 μg/L y una normalización de la tiroxinemia a 11,1 μg/dl. El peso y talla, así como el desarrollo motor y perceptivo-motor (test de Bender) también se habían normalizado (Escobar del Rey,

1994). Sin embargo, el cociente intelectual de los escolares de Las Hurdes (test de Cattel) fue un 35% menor que en niños de zonas sin deficiencia de yodo.

En 1996-97 el grupo de Escobar ha realizado un estudio audiométrico en escolares de Las Hurdes para investigar la existencia de déficits auditivos que pudieran explicar el menor CI de estos niños. Si bien no se detectaron alteraciones en la vía aérea, si se detectaron trastornos en la transmisión por vía ósea. Según comentan los autores, estos resultados apuntan a la existencia de un déficit de yodo durante la gestación, que puede condicionar un defecto neurosensitivo en los niños. De hecho, y según los resultados de otros estudio realizados recientemente, mientras la ingesta de yodo está siendo suficiente en niños (sólo un 6% de los escolares ingerían menos de la cantidad recomendada, RDA) hasta un 47% de las embarazadas ingerían menos de la mitad de su RDA (como se comenta en otro apartado) (Lavado, 1999).

VIII. Castilla-La Mancha.

En la provincia de Guadalajara, con una prevalencia previa del 56% (Escobar del Rey et al., 1984) el estudio de 327 escolares de Atienza, Trillo, Cifuentes y la ciudad de Guadalajara (y 158 niños de Madrid como controles) (Calvo de Haro, 1991) arrojó una prevalencia de bocio en Guadalajara del 18% frente al 9% en Madrid, aunque la yoduria media fue muy similar en ambos grupos (112±57 vs. 111±52 μg/L). En Trillo, donde se ubica una planta nuclear, se halló la menor excreción urinaria de yodo. Esta zona se clasificó como endemia grado I.

En la provincia de Cuenca se estudiaron 17 grupos escolares en una región montañosa escasamente poblada. La prevalencia media de bocio fue de 24,6% (más de la mitad de grado Ib), la yoduria media fue de 72,5 μg/L con 42% de los valores inferiores a 50 μg/L. Se catalogó la zona como de endemia grado II, con un grado III en algunas zonas (Donnay y col., 1990).

En zonas rurales de la provincia de Toledo se halló una prevalencia total de bocio del 19% y cifras de yoduria media de 110±52 μg/L, siendo menor de 50 μg/L en el 11%, clasificándose la zona de endemia grado I (Sanabria y col., 1993).

IX. Madrid.

Los datos existentes no reflejan la situación en toda la comunidad. En 1984 se realizó un pequeño estudio sobre 180 escolares de Madrid que halló una prevalencia de bocio del 18% en niñas de 12 años y yodurias medias de 102 μg/L (Escobar del Rey, 1985).

A finales de los 90 se ha realizado un estudio que incluye la medición de yoduria, volumen tiroideo, hormonas y anticuerpos séricos en embarazadas de la comunidad de Madrid. Se hicieron dos grupos, uno con suplementos de yodo (*Calcinatal®*) y otro sin intervención (de Santiago y col., 1999). En este estudio se pudo constatar que la yoduria, así como las cifras de T4 libre (P<0,001) era más baja en el 2º y 3º trimestre de la gestación en el grupo sin intervención. De estos datos se desprende, según sus autores, que la ingesta de yodo en la embarazada no parece cubrir las necesidades mínimas de la gestación (a juzgar por la escasa eliminación urinaria de yodo) lo que da lugar a alteraciones, tanto en el volumen tiroideo que aumenta, como en la tiroxina sérica que disminuye. Lo que podría dar lugar a defectos en el desarrollo psicomotor de la descendencia (tabla 21).

X. Castilla-León.

En los años 80 se realizaron varios estudios en la provincia de León (Muñoz-Rodríguez y col., 1980 y 1988). En La Cabrera, conocida históricamente por ser área de bocio y cretinismo endémicos, encontraron un 68,9% de bocio (35,5% *Ia*, 24% *Ib* y 8% de grado *II*). La yoduria media fue de 12,7 μg/L y un 88% de los valores eran inferiores a 30 μg/L. En esta pequeña área la endemia seguía siendo grave (grado III). En la zona Noroeste de la provincia la prevalencia de bocio fue del 34,7% estimándose, en conjunto, que había una endemia grado II con pequeñas zonas de grado III (Ambasmestas). Los niveles moderadamente altos de cianato ($^{-}$SCN) hallados en esta zona, podían contribuir a aumentar la deficiencia de yodo.

Un año después de instaurar la profilaxis con sal yodada se realizó un estudio en escolares de 4 a 15 años de la comarca de La Cabrera. Los autores comprobaron que el 54% de la población estudiada consumía sal yodada y, aunque el número de personas con bocio no había disminuido sí lo había hecho el bocio visible *(Ib)* (Muñoz y col., 1993).

XI. La Rioja (sin información)

País Vasco.

Entre 1988 y 1992 Arrizabalaga y col. realizaron un estudio de la zona encontrando una tasa total de bocio del 21,4%, con importantes diferencias entre la costa y el interior (8,7% en San Sebastián y Bajo Bidasoa y 37,2% en el interior). La yoduria media fue de 75±37 μg/L, sin diferencias significativas entre las distintas zonas y el 30% de los escolares tuvieron valores inferiores a 50 μg/L, incluso en áreas urbanas. Los autores llegaron a la conclusión de que, a pesar de la introducción de la sal yodada en 1982 y por la falta de promoción de su uso, el País Vasco seguía siendo una zona con endemia de bocio (Arrizabalaga y col., 1992).

XII. Cantabria (sin información)

XIII. Asturias.

Los estudios realizados en escolares por Díaz Cadórniga y col. en 1985-86, hallaron una prevalencia total de bocio del 21% con mayor afectación de las zonas del interior (63% en la zona occidental y 54% en la oriental) y costa (39,6%) (dónde los valores medios de yoduria fueron 54±43 μg/L) que en la zona central más industrializada, en la que la prevalencia fue del 9,5% y la yoduria de 68±49 μg/L.

Tras tres años de uso obligatorio de sal yodada en las cocinas escolares se realizó un nuevo estudio (Díaz Cadórniga, 1992) con la misma distribución que el anterior. La prevalencia de bocio fue menor en los niños que consumían sal yodada que en los que no la tomaban, aunque no se alcanzó la significación estadística debido al poco tiempo transcurrido. En 1993 el 100% de los comedores escolares, así como el 65% de las familias, utilizaban sal yodada. En opinión de los autores, la situación había mejorado a pesar de que la prevalencia de bocio se había modificado poco (19,3%), pues la excreción urinaria media de yodo había aumentado a 140,6 ± 98,73 μg/L (Delgado Álvarez, 1997).

XIV. Galicia.

Un estudio realizado en Pontevedra a mediados de los 80, había hallado una prevalencia de bocio del 3,6% con algunas diferencias entre las zonas estudiadas que no llegaron a superar el 10%. La excreción media de yodo fue de 91 μg/g creatinina y más del 80% superaban los 50 μg/g. Los autores llegaron a la conclusión de que no había bocio endémico en esta parte de Galicia (García y col., 1986).

Entre 1984-1987 se estudiaron varios municipios de la provincia de Lugo (un municipio de costa y dos de interior), antes y después del uso de sal yodada en los comedores escolares (Vázquez-Fernández, 1988). En el municipio costero había un 21% de bocio que desapareció tras la introducción de sal yodada, llegando a obtenerse una yoduria media de 165 μg/L. En los municipios del interior también había aumentado la ingesta de yodo, pero la yoduria media fue sólo de 88 μg/L y no había descendido la prevalencia total de bocio. No obstante, el bocio *Ib* había disminuido del 10,3% al 5,5%. Los resultados indicaron que el uso de sal yodada en una sola comida podía ser suficiente para corregir una endemia grado I, pero no la de grado III.

Estudios realizados previamente en La Coruña (Escobar del Rey, 1987) habían identificado varias áreas de la provincia como de endemia grado III. Entre 1989-1992, Díaz Otero y su grupo observaron que tras el uso obligatorio de sal yodada en el comedor escolar la situación había mejorado mucho. Las cifras de bocio visible pasaron de 7,2% a 3,5% entre 1989 y 1992 aunque la yoduria continuaba siendo baja, posiblemente por el escaso uso de la sal yodada en la población (Díaz Otero y col., 1993).

XV. Baleares (sin información)

XVI. Islas Canarias.

Entre 1984 y 1985 se realizó un estudio sobre el 9% de los escolares de Santa Cruz de Tenerife. La prevalencia de bocio fue del 11,2% aunque en áreas aisladas (La Matanza) fue de 21,3% (no se aportaron datos sobre yoduria). Los autores llegaron a la conclusión de que, excepto en ésta última área, no había bocio endémico en la provincia (Hernández y col., 1989). En la Isla de Fuerteventura se estudiaron todos de los escolares, hallándose una prevalencia media de bocio del 22,8% y una yoduria media de

89 μg/g creatinina. En zonas más aisladas (Betancuria) la prevalencia de bocio fue del 53,7% y la yoduria media de 64 μg/g creatinina. La endemia en esta isla se clasificó de grado I, con zonas de deficiencia de yodo grado II (Marrero Bordón, 1989).

En resumen, en los 90 se dibuja una situación de deficiencia de yodo generalizada en España. En su mayor parte se trataba de una endemia grado I-II de severidad, pero persistían las áreas con alteraciones por deficiencia de yodo de grado III. En la mayor parte de los lugares estudiados había bocio endémico. A pesar de la disponibilidad de sal yodada desde 1982, la falta de una promoción adecuada de su uso había impedido que la medida fuera efectiva. La producción de sal yodada en 1992 se había estabilizado en 16.200 toneladas métricas/año, lo que representaba un 12% de la sal utilizada en la alimentación. En zonas rurales donde se consume sal "gorda" el consumo de sal yodada es aún menor, dado que ésta es más difícil de yodar. El consumo obligatorio de sal yodada en comedores escolares, allí donde se ha implantado, no parece ser suficiente para corregir una deficiencia grado II-III. Podemos decir que la situación, casi dos décadas después de la entrada en vigor del R.D. que aprobó la reglamentación referente a la producción y consumo de sal yodada, no ha mejorado de forma notable. La falta de voluntad política (las medidas no pueden ser eficaces sin un esfuerzo de las instituciones con poder ejecutivo) para erradicar los TDY está en el trasfondo de la situación, no sólo de España sino también de otros países que no han solucionado el problema de los TDY. Se hace necesario implementar unas medidas de profilaxis duraderas, tanto a nivel nacional como autonómico. En 1992 sólo Cataluña había incluido en su Programa de Salud la meta de erradicación de la deficiencia de yodo, con medidas concretas para conseguirlo. En 1993, el grupo de trabajo para la Prevención de los Trastornos por Deficiencia de Yodo (TDY) de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), elaboró una Declaración (Anexo II) para erradicar los TDY en España. Este documento, elaborado sin duda con la mejor intención, no parece haber tenido mucho eco entre las autoridades sanitarias ni políticas de las distintas autonomías. Las vías de comunicación entre la sociedad científica y el médico de cabecera (Atención Primaria) no deben ser eficaces tampoco.

Los esfuerzos por constatar que sigue existiendo deficiencia de yodo siguen siendo aislados, a pesar de los continuos llamamientos de la Organización Mundial de la Salud, ICCIDD y UNICEF para identificar y erradicar la deficiencia allí donde la haya. La meta de conseguir la erradicación de la deficiencia de yodo para el año 2000 habrá de buscar

un nuevo plazo. A pesar de su finalidad preventiva (protección y promoción de la salud) la yodación universal de la sal no parece formar parte de las prioridades Sanitarias de nuestro Sistema de Salud.

XI. EL BOCIO ENDÉMICO EN ANDALUCÍA

MENU SALIR

No deja de ser sorprendente que la primera descripción del bocio endémico en Andalucía no se produzca hasta finales de los años 40. De hecho, en una revisión de Castillo Ortega (1986) sobre el bocio endémico en España no aparece ninguna referencia al bocio endémico en Andalucía. No fue hasta 1948 cuando el grupo de Ortiz de Landázuri (del que formaban parte los Drs. Francisco Escobar del Rey y Gabriela Morreale) publica los primeros trabajos sobre la endemia de bocio en las Alpujarras granadinas. La serie de publicaciones de aquellas fechas recoge cifras de prevalencia para nuestra comunidad superiores al 50%, así como su relación con la baja eliminación (e ingesta) de yodo, establece las bases experimentales de la bociogénesis y demuestra la eficacia de la profilaxis con sal yodada. Se puede decir sin exageración que en Granada, a finales de los años cuarenta, comienza una nueva época del estudio del bocio endémico en España (y de la tiroidología española). Con el desplazamiento de Ortiz de Landázuri a la Universidad de Navarra, hacia los años sesenta, el grupo que había formado se dispersa y cesan las iniciativas sanitarias para la prevención del bocio en las Alpujarras, sin que en Andalucía surjan otros grupos que sustituyan el impulso de la escuela de Granada de los años cincuenta.

En 1954 Rivero Fontán, Sielfel Barba y Andreu Urra, comunicaron los resultados del estudio sobre prevalencia de bocio en la provincia de Sevilla, destacando una tasa del 15% en las sierras Norte y Sur. En 1957-58 Calero Villarreal y Martín Hoyos comunican la existencia de zonas de endemia bociosa en la provincia de Málaga. En 1968 Garrido M. estudia la prevalencia de bocio y eliminación urinaria de yodo en la Serranía de Ronda (Cádiz-Málaga) sobre una muestra de 10.000 escolares de la provincia de Cádiz y en 1970, del Rey Calero amplía dicho estudio a 46.482 escolares, encontrando mayor prevalencia en la zona de la sierra que en el litoral gaditano.

En 1971 se publican los resultados de una encuesta realizada entre 1968-1969 por Vivanco y col. en 21 provincias españolas. Para este trabajo estudiaron sólo los municipios con menos de 2000 habitantes, procurando que hubiera tanto de litoral como de interior y se catalogó como bocio sólo el visible-palpable (grado *Ib* de la clasificación de Pérez et al.). Los resultados de Andalucía oscilaron entre un 7,3% en Jaén y un 23,6% en Málaga.

En la década de los 80 se realizaron una serie de estudios en Andalucía cuyos resultados daban una prevalencia de bocio en las ocho provincias del 14% al 40% (13,9% en Málaga; 14% en Córdoba; 17,9% en Jaén; 24,5% en Almería; 26% en Sevilla; 32% en Cádiz, 35,5% en Granada y 40% en Huelva), con porcentajes más altos en las

zonas de sierra que en las de litoral (Durán García y col. 1987). A continuación se comentan los resultados del estudio de Durán y col. (1987) sobre 4.963 escolares procedentes de áreas montañosas de las 8 provincias andaluzas (el bocio endémico en Andalucía oriental se comenta más extensamente en el siguiente apartado):

Andalucía occidental** (**tabla 24**)*: en ***Sevilla capital, la prevalencia total de bocio (OB+I+II) fue del 26%, la yoduria media de 85,9±4 μg/L y había un 17% de niños con yodurias inferiores a 40 μg/L. Se catalogó la zona de endemia grado I. En las Sierras Norte y Sur de Sevilla, la prevalencia fue mucho mayor (43,2%) y la eliminación media de yodo en orina menor (80±11 μg/L), aumentando el porcentaje de niños que eliminaron menos de 40 μg/L de orina al 27%. En ***Cádiz*** la prevalencia de bocio osciló entre el 40,6% en la zona de presierra y el 44,6% en la zona de sierra. Hasta un 60% de los niños eliminaban menos de 60 μg/L. Los autores catalogaron la endemia como de grado I. En la Sierra de ***Huelva*** el 49% de los niños presentaron bocio y la yoduria media fue de 51 μg/L (el 44% de niños tenían yodurias inferiores a 40 μg/L). En la Sierra Norte de ***Córdoba*** la prevalencia de bocio fue del 14%, con un 27% de yodurias inferiores a 40 μg/L; mientras en la sierra Sur la prevalencia de bocio fue algo mayor (22,1%), aunque la proporción de niños con yodurias menores de 40 μg/L fue menor (8,8%). La yoduria media de ambas zonas fue de 66,0 ±2,0 μg/L.

Andalucía Oriental** (**tabla 25**)*: En ***Jaén la prevalencia de bocio fue del 18% y el 31% de los escolares tuvieron una yoduria menor de 40 μg/L. En ***Granada*** la prevalencia de bocio fue del 35,5%, presentando yodurias inferiores a 40 μg/L el 74,2% los niños. En ***Almería*** el 24,5% de los niños presentaron bocio y un 44,7% tenía yodurias inferiores a 40 μg/L. Finalmente, en ***Málaga*** la tasa de bocio fue de 13,9% y un 8,4% de bocio visible (I+II). Las localidades en las que se detectó una mayor prevalencia de bocio fueron: Algatocín (10,5%), Benaojan (19,6%) y Pujera (26,1%). El 45,7% de los escolares tenían yodurias inferiores a 40 μg/L. En este estudio se estudiaron sólo dos pueblos de la comarca de La Axarquía (Alcaucín y Sedella). En Alcaucín el 36% de los niños estudiados presentaron yodurias inferiores a 20 μg/L.

En las **tablas 26 y 27** se muestran los datos sobre la prevalencia de bocio, yoduria y porcentajes de tiroxinas bajas (<4 μg/dl) en la muestra estudiada, tanto en Andalucía Occidental, como Oriental.

Tabla 24. Municipios estudiados en Andalucía Occidental

Sevilla ciudad	Huelva (sierra)
Sevilla (sierra norte)	-Alajar
-Alanis	-Los Marines
-Constantina	-Jabugo
Sevilla (sierra sur)	-Fuenteheridos
-El Algarabejo	-Galaroza
-Morón	-Higuera de la Sierra
-Pruna	-Puerto Moral
-Coripe	-Corteconcepción
Cádiz (presierra)	-Linares de la Sierra
-Villamartín	-Cortelazor
-Bornos	-Zufre
-Arcos de la Frontera	-Cortegana
-Alcalá del Valle	-El Repilado
-Setenil	-Aroche
Cádiz (sierra)	-Aracena
-Grazalema	-Almonaster la Real
-El Gastor	-Campofrío
-Benaocaz	Córdoba (sierra norte)
-El Bosque	-El Hoyo
-La Madriguera	-Villanueva del Rey
-La Muela	-La Cardenchosa
-Benamahoma	-Fuenteovejuna
-Algodonales	Córdoba (sierra sur)
-Torre Alhaquime	-Carcabuey
-Ubrique	-Priego
-Zahara de la Sierra	-Poblado de Algar
Huelva (presierra)	-Zagrilla
-Nerva	-Esparragal
-Riotinto	
-El Campillo	
-Zalamea la Real	

(Durán García et al. 1987)

Este estudio demuestra que, a comienzos de la década de los ochenta seguían habiendo zonas de bocio endémico en la mayor parte de las provincias andaluzas (como en los años cincuenta y sesenta). El estudio de Durán García que se comenta, si bien tiene el mérito de haber abordado la prevalencia de bocio de toda la comunidad autónoma andaluza, tiene también el problema de la falta de precisión en cada una de

las comarcas estudiadas. Es ésta, precisamente, una de las cuestiones metodológicas con las que se enfrentan los diseños para el estudio de los problemas relacionados con la deficiencia de yodo, por ser una deficiencia que no se distribuye de manera aleatoria en la comunidad, sino territorializada en función de las condiciones locales. Los estudios de selección sistemática en unas ocasiones sobrerepresentan y en otras infravaloran la importancia del problema, en una área geográfica determinada.

Tabla 25. Municipios estudiados en Andalucía Oriental

Málaga:	-Villanueva del Trabuco	Jaén:	-Huelma
	-Alcaucín		-Huesa
	-Sedella		-Quesada
	-Ronda		-Cazorla
	-Benaojan		-La Iruela
	-Algatocín		-Segura de la Sierra
	-Benalauría		-Cortijos Nuevos
	-Pujera		-Orcera
			-Siles
Granada:	-Güejar Sierra	Almería:	-Bacares
	-Albunuela		-Tijola
	-Lanjarón		-Canjayar
	-Pitres		-Padules
	-Trevelez		-Fondón
	-Berluches		-Purchena
	-Valor		-María
			-Laujar
			-Serón

(Durán García et al. 1987)

Posteriormente, en las provincias occidentales (Sevilla, Cádiz y Huelva) Duarte y col. realizaron una experiencia con aceite yodado oral (Lipiodol) y sal yodada y se compararon los resultados con los de otro grupo sin intervención. Se pudo comprobar que, dejada a su evolución natural, la deficiencia de yodo empeoraba (en 3 años se pasó de una prevalencia de bocio del 38,8% al 52,5%) (Duarte y col. 1993). Tanto el Lipiodol como la sal yodada, mejoraron la situación, aunque no erradicaron el bocio (el grupo del Lipiodol pasó de una prevalencia del 32,2% al 28,5%; y el grupo con sal yodada del 44,4% al 27,7%). A pesar del poco tiempo transcurrido, la eliminación urinaria de yodo tras un año de consumo de sal yodada, se acercó a los 150 μg/L deseables.

Tabla 26. Prevalencia de bocio, eliminación urinaria de yodo y tiroxina sérica en los escolares de Andalucía Occidental.

Zona	N	Bocio (%) (0+I+II)	(I+II)	Yodurias % <40 µg/L	Y/C %<60 µg/g creatinina	Tiroxina % <4 µg/dl
Sevilla ciudad	200	26,1	3,0	11,7	30,6	0,0
S. Norte	304	43,2**	6,9	27,2**	45,6*	5,0***
S. Sur	287	41,3**	5,1	30,0***	23,7	0,6
Cádiz presierra	348	32,0	4,6	46,0***	69,0***	0,0
Sierra	521	44,6***	10,2	62,0***	68,0***	2,92***
Huelva presierra	218	40,6*	7,2	19,6	43,6	0,0
Sierra	805	49,5***	4,7	43,8***	53,0***	0,77
Córdoba norte	249	14	7,6	27	31,3	0,0
Sur	249	22,17	14,5	8,85	36,5	0,0

**p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 respecto a Sevilla ciudad. (Durán et al. 1987)*

Tabla 27. Prevalencia de bocio, eliminación urinaria de yodo y tiroxina sérica en los escolares de Andalucía Oriental.

Provincia	Nº escolares	Prevalencia de bocio (%) (0B+I+II)	(I+II)	Yodurias % < 40 µg/L	Tiroxina % < 4 µg/dl
Málaga	438	13,9	8,4	45,7	3,8
Jaén	511	17,9	10,2	31,0	0,6
Granada	511	35,5	17,7	74,2	0,39
Almería	522	24,5	12,7	44,7	-

(Durán et al. 1987)

A modo de inciso, comentamos el caso de la "epidemia de bocio tóxico" acaecida en Huelva en 1995. Un médico de Huelva (especialista en Endocrinología), basándose en el número de bocios que asistían a su consulta, comunicó a la opinión pública la existencia de una epidemia de lo que llamó "bocio tóxico", creando una alarma sanitaria importante. Instada a intervenir por la Consejería de Salud, la Sociedad Andaluza de Endocrinología y Nutrición (SAEN), creó un comité de expertos formado por los Drs. S. Durán, R. Astorga, F. Escobar y F. Soriguer que estudiaron la extensa documentación elaborada por el médico onubense. Un estudio, sin duda bien intencionado, que presentaba sesgos de diseño importantes y juicios de valor innecesarios, que invalidaban las alarmantes conclusiones del autor (conclusiones que aún circulan en Internet). Como consecuencia de aquel incidente, la Delegación de Salud de Huelva, a

instancias del comité de Expertos de la Sociedad Andaluza de Endocrinología (SAEN), realizó un estudio epidemiológico sobre 307 niños de Valverde del Camino (en 1995-96), cuyos resultados fueron comunicados por FAX a requerimientos de la SAEN, pero que (hasta donde conocemos) no han sido comunicados ni publicados. La prevalencia de bocio encontrada fue de 8,14%. El 14,3% de los niños eliminaron menos de 825 μg de yodo/g de creatinina (suponemos que debió haber un problema de decimales y se referían a 82,5 μg/g de creatinina).

A pesar de la meritoria intención de este trabajo, no podemos dejar de comentar algunos puntos:

1. Se pierde una ocasión única para valorar una zona descrita previamente como endémica (Durán García 1987), al limitarse a una zona reducida.
2. El estudio no informa sobre la experiencia de los investigadores en la exploración del cuello, ni sobre la validación de la exploración por otros métodos.
3. Los valores de yoduria se dan en unidades inusuales, que no se ajustan a las actualmente aceptadas.
4. Las conclusiones a las que llegan indican defectos metodológicos y conceptuales (p.e.: los autores parecen no conocer asociación del bocio con la menarquia, la talla o la delgadez - descrita en el monográfico de la OMS de 1961 - y tampoco parecen conocer la relación entre yoduria y superficie corporal).

Como vemos, pues, en Andalucía el mapa epidemiológico de los trastornos relacionados con la deficiencia de yodo está aún lejos de estar acabado. Los problemas relacionados con la deficiencia de yodo seguían estando presentes en buena parte de la geografía andaluza, en los años ochenta, y en los años noventa han sido motivo, incluso, de una alarma social en una provincia concreta.

XII. TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DE LA DEFICIENCIA DE YODO

MENU SALIR

1. Formas de tratamiento y prevención

En la literatura están descritas numerosas estrategias para la profilaxis y prevención de los trastornos relacionados con el déficit de yodo. La base de todas ellas es la administración de yodo, bien a través de la sal, bien de otros alimentos o el agua. Hay que tener en cuenta que los animales están igualmente expuestos a los efectos de la deficiencia de yodo, por lo que la yodación de los piensos o el agua de bebida, es una medida eficaz para combatir el bocio enzoótico y evitar otros efectos (infertilidad, prematuridad, abortos, etc.).

De todas las medidas propuestas, la **yodación universal de la sal** ha demostrado ser la medida más simple y eficaz para la profilaxis del bocio endémico y los trastornos asociados (OMS, 1994). En 1917 Marine y Kimball comenzaron sus estudios sobre bocio endémico en los niños de Akron (Ohio). La introducción de sal yodada en la alimentación permitió que descendiera la tasa de bocio y desapareciera la deficiencia en 20 años. Aquella política se generalizó a la mayor parte de los EEUU y se hizo permanente permitiendo que, la del bocio endémico en EEUU, sea ya una historia del pasado. Las campañas realizadas con posterioridad en Suiza, India, Méjico, Guatemala, Grecia, Argentina, Finlandia y la antigua Checoslovaquia permitieron demostrar la efectividad del método. Su uso se tradujo, no sólo una reducción de la prevalencia del bocio endémico, sino también, en la progresiva desaparición del cretinismo endémico (Stanbury 1980; WHO 1980; Bürgi 1990; Boyages 1993; Hetzel 1994; Delange 1996).

Las cantidades a añadir a la sal han ido variando a lo largo del tiempo. En los Estados Unidos se añade 1 parte de yoduro potásico (IK) por 10.000 partes de sal (en otros países la razón es de 1/100.000). Con esta proporción, si se presume un consumo de sal de 5 g/día, el aporte extra de yodo estará entre 50 y 500 μg/día. Actualmente se recomienda la adición de yoduro en proporción 1/20.000 a 1/50.000 (Stanbury 1974; De Mayer 1979; Dunn 1990). En Suiza, con una larga historia de bocio, cretinismo y sordomudez, en los años 20 comenzó a utilizarse sal yodada enriquecida con 3,75 ppm, mejorando la ingesta de yodo que llegó a ser de 40 μg/día. Con sólo esta mejora desapareció el cretinismo, aunque siguieron estando presentes otras manifestaciones de la deficiencia de yodo. En 1962, la sal yodada se enriqueció hasta 7,5 ppm y en 1984, hasta 15 ppm. Con esta medida la prevalencia de bocio descendió desde el 53% hasta el 0,5% de 1988, en que la excreción urinaria de yodo era de 150 μg/día (Bürgi, 1990).El yodo se puede añadir a la **sal** como **yoduro potásico**, aunque se prefiere el **yodato** en

las zonas húmedas por su mayor estabilidad. Organismos internacionales (OMS/UNICEF/ICCIDD), recomiendan la sal yodada como el método profiláctico ideal para evitar la deficiencia de yodo en una región (tanto la de consumo humano como animal, y la empleada en las industrias alimentarias).

En países en vías de desarrollo con endemias graves, este método no permite erradicar la enfermedad a corto plazo (debido a problemas socioeconómicos, climáticos, geográficos o técnicos; Thilly & Hetzel, 1980). Aparte de la sal, se han utilizado como vehículo del yodo otros **alimentos**. En Holanda y Tasmania se suplementó sólo el **pan**, aunque éste es un método menos satisfactorio debido a las amplias variaciones en su consumo (Stanbury, 1974). En lugares donde hay un control adecuado del suministro del agua y de la yodación, puede tener éxito la **yodación del agua** (Maberly, 1981). En China, por ejemplo, se llevó a cabo una experiencia satisfactoria en la que el vehículo era el agua, tanto la utilizada para riego como la destinada al consumo humano y de animales (Cao, 1994). Cuando la introducción de sal yodada no es posible en breve plazo, se pueden aplicar otros métodos como el **aceite yodado** en la población más expuesta (embarazadas y niños). En estos lugares, la administración de aceite yodado, vía intramuscular, o incluso vía oral, ha demostrado su efectividad (Hetzel, 1980; Dunn, 1987). El método es barato y fácil de realizar por los servicios locales de salud y puede aplicarse en comunidades aisladas, alejadas de las rutas comerciales. Las investigaciones realizadas parecen indicar que es necesario aplicarlo a toda la población femenina desde el nacimiento hasta los 45 años y a los hombres hasta los 20 años (aunque esta distinción en función del sexo no es aplicable por razones psicológicas). El método es efectivo y seguro a largo plazo, cubriendo las necesidades durante unos 7 años en adultos y unos 2-3 años en niños pequeños.

En palabras de Stanbury (1998), miembro del ICCIDD: "*Basados en la evidencia científica y práctica de la que actualmente disponemos, la profilaxis con aceite yodado no tendrá efectos adversos sobre la salud. Los beneficios potenciales que se derivarán de su uso sobrepasan con creces los riesgos potenciales y se recomienda su utilización en las deficiencias de yodo grave o moderada, en las áreas en que no se disponga de sal yodada a corto plazo (1-2 años)*". La administración de aceite yodado a la madre, antes o al inicio del embarazo, constituye un método seguro y eficaz de tratamiento y prevención de la deficiencia de yodo grave. Es importante destacar la falta de efectos tóxicos, tanto en el recién nacido como en la madre (ICCIDD, 1998). Esta falta de toxicidad, junto con la importancia de su efecto beneficioso, ha sido remarcada en múltiples ocasiones por la

Organización Mundial de la Salud y ICCIDD (Delange, 1996 y 1998; OMS, 1998). Y, de suma importancia para los gobiernos de los países más afectados que no disponen de grandes presupuestos, el análisis económico revela lo poco que puede costar la prevención, sobre todo si se enfrenta a los enormes gastos de diagnóstico y tratamiento que conlleva la deficiencia de yodo (Pandav, 1998).

2. Evolución del control de la deficiencia de yodo en algunos países europeos

Según un artículo de Meng et al. (1998) en **Alemania** la existencia de bocio endémico y su relación con la deficiencia de yodo no fue reconocida hasta 1970, tras una serie de estudios regionales que demostraron que del 30 al 60% de los adolescentes, el 60% de las embarazadas y cerca del 30% de los hombres, tenían bocio. También que hasta el 5% de los RN tenían bocio asociado, en casi un 50% de los casos con hipotiroidismo transitorio (TSH>5μIU/ml). La excreción urinaria de yodo era baja en reclutas (al norte del país era sólo de 31-37 μg/g y de 18-29 μg/g de creatinina en los provenientes del sur) y en escolares (25 μg/g). En recién nacidos se hallaron valores de yoduria de 11-22 μg/L y el contenido en yodo de la leche materna era de unos 18-25 μg/L. El contenido en yodo del agua de bebida disminuía de norte a sur, y se relacionaba inversamente con la prevalencia de bocio. También se hallaron altas concentraciones de nitratos y tiocianato en el agua de bebida. En 1979 se diseñó una campaña para fomentar el consumo de sal yodada, que se inició en 1983 con 20 mg KI/Kg de sal. En 1985 el 84% de la sal era yodada. En 1986 la comida para el ganado contenía 10 mg de yodo/Kg. La campaña comenzó a dar sus frutos, disminuyendo la prevalencia de bocio tanto en RN (con normalización de la TSH) como en niños, adolescentes y embarazadas, al tiempo que aumentaba la excreción de yodo en orina.

Con la caída del muro de Berlín y la reunificación de Alemania, a finales de 1989, el consumo de sal yodada descendió de manera muy importante (del 84% al 22%) y la excreción de yodo en orina disminuyó de 76 a 47 μg/g entre 1989 y 1992. Como consecuencia, a comienzos de los noventa persistía una suplementación deficitaria de yodo y la prevalencia de bocio seguía siendo muy alta. Una política más activa, está aumentando de nuevo el consumo de sal yodada y la utilización industrial de la misma (el 70% de la sal empaquetada es yodada) con lo que la severidad de la deficiencia ha disminuido (la prevalencia de bocio estimada en un 20% en 1989-92, es ahora de sólo

un 4%). No obstante, Meng et al (1998) advierten de la necesidad de mantener una política activa que permita seguir las recomendaciones del ICCIDD, WHO y UNICEF (yoduria mínima de 100μg/L para evitar los TDY) y, sobre todo, del riesgo que supone la ausencia de una política común en toda la Unión Europea (UE) que puede diluir las medidas de yodoprofilaxis en aquellos países donde se han puesto en marcha.

El caso de **Gran Bretaña** es especialmente interesante. El Reino Unido, al igual que otros muchos países europeos, no estaba libre de bocio endémico (en 1958 la tasa de bocio en chicas jóvenes era del 40% en algunas zonas). Las autoridades sanitarias no habían desarrollado una política específica de profilaxis. Sin embargo, estudios recientes (Phillips, 1998) parecen confirmar la reducción (y desaparición) de la endemia en aquellos lugares en los que aún persistía en los años sesenta. La explicación parece venir de la alta concentración de yodo en los alimentos ingleses, especialmente leche y derivados, por el uso de yodóforos para combatir la mastitis de las vacas o el empleo de piensos yodados para la alimentación del ganado, sobre todo en invierno, a lo largo de los últimos años. En los años 80 el consumo de leche llegó a satisfacer por sí solo las necesidades diarias de yodo (150 μg/día). El yodo contenido en algunas muestras de leche era tan alto que llegó a preocupar la posibilidad de aparición de efectos tóxicos. Pero la situación en Reino Unido puede cambiar muy pronto (si no lo ha hecho ya). El aporte gratuito de un vaso de leche a los escolares se suspendió en los años 70 (por la política de la Sra. Thatcher) y en los 80 se abolió el "Milk Marketing Board" que había velado por la producción lechera y el consumo de leche de origen nacional. Actualmente, el consumo de leche producida localmente ha descendido y se consumen cantidades crecientes de leche de otros países, principalmente de la Comunidad Europea, con escaso contenido en yodo. Finalmente, la preocupación por el "mal de las vacas locas" parece haber contribuido a la reducción del consumo de leche producida en Reino Unido. El efecto de estos cambios en la población inglesa es desconocido, pero hay que recordar la importancia de una monitorización continuada de la ingesta de yodo para prevenir el resurgimiento de la deficiencia de yodo y sus consecuencias (Phillips, 1998).

3. Profilaxis del bocio endémico en España

En nuestro país los primeros intentos de yodoprofilaxis fueron realizados en las Hurdes en los años 20. Tras los estudios de Marañón, Vidal Jordana (uno de los primeros médicos de las Hurdes) comenzó la administración de sal yodada en la zona

con muy buenos resultados. En los años 50-60 el grupo de Ortiz de Landázuri realizó una experiencia semejante en las Alpujarras granadinas, con óptimos resultados. Sin embargo, tal como recuerdan Ferreiro Aláez y Escobar del Rey (1987), desaparecidos ambos se interrumpió la yodación profiláctica y reaparecieron la endemia y el cretinismo, dando razón a Marañón quien, ya en los años veinte, dijo: "...*el problema del bocio es algo cuya solución compete señalar al médico, pero cuya ejecución debe realizar el Estado*". Desde entonces otras muchas experiencias se han realizado en nuestro país, de nuevo en las Hurdes, en Asturias, Cataluña, Galicia, País Vasco, León, Guadalajara o Andalucía.

En **Las Hurdes**, como ya se ha comentado, Escobar del Rey y numerosos colaboradores han venido realizando encuestas en la población escolar sobre la endemia bociosa. En 1968 el 86% de los escolares (60-100%) de las Hurdes Altas tenían bocio, siendo la causa más probable la deficiencia nutricional de yodo (casi el 80% de ellos excretaba menos de 20 μg de yodo/L de orina). Esta situación, secundaria a la deficiencia de yodo en las aguas y en los alimentos de la zona, se asociaba también a una notable precariedad sanitaria y nutricional (Soriguer 1975, 1976) pues la ingesta calórico-proteica era, en muchos casos, inferior a 1000 calorías/día. Una situación que explicaría los inesperadamente bajos niveles de creatinina en orina encontrados en esta población por Escobar, y su posterior recuperación cuando aquellos niños eran internados en un centro de acogida infantil (Escobar del Rey, 1973 y 1981). En 1978, la prevalencia de bocio y el porcentaje de yodurias bajas apenas se habían modificado, un 36% de los escolares tenía valores de T4 sérica inferiores a 6 μg/dl y había un notable retraso del desarrollo estaturo-ponderal y del rendimiento intelectual (Escobar del Rey, 1973)[Anexo III]. En 1981-82 se instauraron medidas profilácticas mediante la administración de una sola dosis de aceite yodado (Lipiodol), valorándose los resultados en 1984. Hubo una clara disminución del bocio del 72% al 48% y la yoduria media fue algo más alta, si bien seguía siendo elevada la proporción de niños que eliminaban menos de 20 μg/L (los demás parámetros apenas se modificaron). A partir de 1984 se promovió el consumo de sal yodada en la zona y se redujo la prevalencia de bocio en los escolares. Los datos de 1993 indicaban una tasa de bocio del 11% y una yoduria media de 106±61 μg/L, lo que suponía la desaparición de la endemia en la zona española en la que era más conocida la existencia de bocio endémico (Escobar del Rey y Vázquez, 1994).

En **Asturias**, donde el bocio endémico era conocido desde 1899 (Rubio y Gali), los datos de los estudios realizados indicaban una prevalencia de bocio del 21% en 1983.

Se inició una campaña de yodoprofilaxis (que comenzó con la información a la población, de los beneficios del consumo de sal yodada), promovida por la Consejería de Sanidad del Principado de Asturias que decretó, entre otras cosas, el uso obligatorio de sal yodada en todos los comedores escolares. 3 años después la prevalencia de bocio era similar, aunque el 100% de los comedores escolares la utilizaban sistemáticamente. La valoración de la situación 10 años después demostró que la prevalencia de bocio había bajado algo a expensas, sobre todo, del bocio visible. La yoduria media había pasado de 63,5 μg/L a 140 μg/L, siendo mayor de 100 μg/L en el 63,7% de la población escolar. Aunque persistía aún una ligera endemia, la elevación de la yoduria poblacional demostraba claramente que la campaña estaba siendo eficaz (Delgado Álvarez, Díaz Cadórniga et al. 1997). La experiencia llevada a cabo en Asturias demuestra los beneficios de una campaña pública, pero también la dificultad de la erradicación completa si no se persevera en las medidas de yodación profiláctica.

En **Cataluña** en 1982, poco después de recibir las transferencias, la Generalitat (de acuerdo con las recomendaciones de la Oficina Europea de la OMS) diseñó un plan estratégico de salud que incluía tres objetivos referidos a los TDY (Objetivo 74, 79 y 83): reducir la prevalencia de bocio en la población de áreas endémicas a cifras inferiores al 10% para el año 1993-95, aumentar el aporte de yodo por habitante y día por encima de los 160 μg y que el 90% de la población de las zonas con bocio endémico consumiera sal yodada para el año 1995. Se diseñaron para ello diferentes campañas informativas en colaboración con el sistema sanitario, medios de comunicación y la industria de la sal, con el objetivo de incrementar el consumo de sal yodada. Evaluaciones posteriores en La Cerdeña (L. Vila, 1993) parecían confirmar el éxito de la campaña, al comprobar una reducción de la prevalencia total de bocio (desde el 48% al 28%) y, sobre todo, el incremento de la eliminación urinaria de yodo (desde 78,8 μg/L a 175,6 μg/L).

A principios de los 80 **Galicia** tenía una prevalencia de bocio de hasta un 79,3% en algunas zonas de la provincia de La Coruña y Lugo y una excreción urinaria de yodo inferior al 25 μg/L en el 82% de los niños estudiados (Tojo et al, 1981). La Consellería de Sanidad de la Xunta de Galicia elaboró un plan para incrementar el uso de la sal yodada, tras el que Díaz Otero (1993) halló un descenso en la prevalencia (30,5%) así como un ascenso de la yoduria.

Guadalajara es una provincia que se consideraba libre de bocio endémico por los resultados del único estudio que se había hecho en la zona (Vivanco et al., 1971) que halló una prevalencia de bocio del 11,6%. Sin embargo, un estudio posterior (Escobar

del Rey) demostró una prevalencia de bocio de hasta el 56% en algunas comarcas. La inexistencia de sal yodada en España en aquella época, llevó a un programa de profilaxis con 1 ml de Lipiodol i.m. (aceite yodado que contiene 48 g de yodo por 100 ml). Los resultados no fueron muy espectaculares a los 14 meses pero a los 27 meses la prevalencia había descendido al 37% y los parámetros de peso y talla habían mejorado en el 60% de los niños (Escobar et al. 1984).

En **Andalucía**, en los años 90, se llevó a cabo una campaña de profilaxis con aceite yodado oral en una zona en la que previamente se había comprobado una alta prevalencia de bocio (S. Durán et al., 1987). Tras la administración de una dosis única de 2 ml de Lipiodol por vía oral (960 mg de yodo) se observó una drástica reducción de la prevalencia de bocio (tanto el primer como el tercer año de seguimiento), así como una mejoría de la excreción de yodo urinario que pasó de 58 μg/L a 121 μg/L a los tres años.

MENU SALIR

XIII. EFECTOS DEL EXCESO DE YODO SOBRE EL TIROIDES

MENU SALIR

Los efectos del exceso de yodo sobre el tiroides fueron tratados extensamente por Ingbar en la reunión de la P.A.H.O. (1986). Según Ingbar, aunque grandes cantidades de yodo pueden producir efectos indeseables en sujetos susceptibles, el mecanismo de autorregulación tiroidea permite la administración de cantidades relativamente grandes durante largos periodos, sin efectos secundarios.

1. Mecanismo de autorregulación tiroidea

Este término se refiere a los cambios en la estructura, función y metabolismo dentro de la glándula, más que a los cambios dependientes de la regulación hipofisaria (TSH). Estudios en animales hipofisectomizados (Braverman, 1963) permitieron conocer el "*sistema de autorregulación*" y los pasos sobre los que actúa:

1) Transporte de yodo.
2) Hidrólisis de la molécula de tiroglobulina y liberación hormonal.
3) Crecimiento del tiroides y
4) Metabolismo intermediario.

El sistema de autorregulación depende directamente del contenido intratiroideo de yodo, de forma que la disminución del "pool" intratiroideo de yodo provoca un aumento de la respuesta al estímulo por TSH así como un incremento de la actividad basal en ausencia de TSH; mientras que el aumento del contenido de yodo de la glándula disminuye la actividad basal y la respuesta al estímulo por TSH. Ya que la cantidad de yodo a nivel del tiroides depende directamente de la ingesta, el mecanismo de autorregulación es fundamental en la respuesta del tiroides a una ingesta excesiva de yodo.

2. Efectos del exceso de yodo sobre la síntesis hormonal.

2.1. Respuesta al exceso agudo de yodo

Los efectos de una ingesta excesiva de yodo sobre la síntesis hormonal dependen tanto de la dosis como de la duración de la misma. Estudios en ratas (Braverman, 1963) demostraron que el yodo administrado es rápidamente incorporado y organificado por el tiroides. Pero a medida que aumenta la cantidad de yodo administrada se sobrepasa la capacidad de organificación y aumenta la cantidad de yodo inorgánico. Administrando

dosis sucesivas de yodo se alcanza un punto en que, no sólo no aumentan los compuestos de yodo orgánico sino que disminuyen. Esto es, se produce un bloqueo progresivo del mecanismo de organificación que se conoce como efecto *Wolff-Chaikoff* agudo (Wolff, 1948). El bloqueo en la organificación se acompaña de una alteración en la síntesis de aminoácidos yodados con un aumento de yodotirosinas (MIT/DIT) y una disminución de yodotironinas (T4 y T3), dando lugar a una disminución en la relación hormonas/precursores (T4+T3/MIT+DIT). Si sigue aumentando la dosis de yodo administrada, los niveles de T4 y T3 llegan a hacerse indetectables. Los cambios en la hormonogénesis debidos al efecto *Wolff-Chaikoff* agudo, son idénticos a los producidos por agentes antitiroideos como *propiltiouracilo* y *metimazol* que inhiben la organificación y el acoplamiento del yodo por el tiroides. El factor determinante de este efecto es la cantidad de yodo intratiroideo. Sustancias que inhiben el mecanismo de transporte de yoduro, como el *tiocianato* o la propia autorregulación, pueden prevenir el efecto *Wolff-Chaikoff* tras una dosis de yodo.

En el tiroides de ratas yododeficientes la respuesta a una dosis excesiva de yoduro varía en algunos aspectos: la primera diferencia reside en que en la glándula yododeficiente la síntesis hormonal es anormal, hay una mayor cantidad de tiroglobulina inmadura (con menor velocidad de sedimentación) y (al administrar yodo marcado) aumentan los compuestos con menos átomos de yodo, aumentando los cocientes MIT/DIT y T3/T4. Este efecto es TSH-dependiente, en un intento de acomodar la producción de yodoaminoácidos a la escasez de yodo, y se corrige si damos yodo a dosis lo suficientemente bajas para que no aparezca el efecto *Wolff-Chaikoff*. La segunda diferencia entre el tiroides repleto y el deficiente en yodo, es que éste necesita mucha menos dosis de yoduro para que aparezca el efecto *Wolff-Chaikoff*. Esto se debe a que el mecanismo de transporte de yoduro es mucho más efectivo (indicando una hiperestimulación debida a la escasez de yodo) y pequeñas cantidades adicionales de yodo pueden bloquear el mecanismo de concentración.

Ni en animales, ni en humanos, se ha llegado a producir hipotiroidismo por la administración crónica de grandes cantidades de yodo. De lo que se desprende que la inhibición de la hormonogénesis no es un efecto permanente del exceso de yodo. Braverman (1963) comprobó que, tras 48 horas de dar dosis altas de yodo repetidamente, se produce un aumento brusco del yodo orgánico y se normalizan tanto la síntesis como el acoplamiento (lo que se conoce como "*fenómeno de escape*" o

"*adaptación*"). El hecho de que aparezca también en ratas hipofisectomizadas demuestra que es un mecanismo de autorregulación tiroidea, independiente de TSH.

2.2. Respuesta al exceso crónico de yodo

En el tiroides adaptado al exceso crónico de yodo disminuye la eficiencia de la acumulación, debido a una reducción en el transporte de yoduros que limita la cantidad de yodo acumulado y organificado. No obstante, la adaptación no es completa ya que la tasa absoluta de yodo acumulado excede de la normal y, aunque la tasa de producción de T4 permanezca normal, la síntesis de yodotirosinas respecto a la de yodotironinas está aumentada (se ha sugerido que la molécula de tiroglobulina tiene limitado el número de lugares donde se produce el acoplamiento de yodotirosinas para dar yodotironinas). También parece haber mayor pérdida de yodo inorgánico, procedente posiblemente de la desyodación intracelular de yodotirosinas y que, a medida que aumenta la desyodación de yodotirosinas, el mecanismo de reutilización del yodo se vuelve menos eficiente.

3. Efectos del exceso de yodo sobre la liberación hormonal

Un efecto adicional de la administración continuada de yodo es la disminución del "turnover" de yodo y de la liberación hormonal. Esta es, sin duda, la acción más importante en la glándula repleta de yodo (p.e.: en los enfermos con enfermedad de Graves u otros hipertiroidismos). Aunque es un efecto opuesto al de la TSH es totalmente independiente de ésta (ya que, en pacientes con enfermedad de Graves o con nódulos autónomos "tóxicos" los niveles de TSH son indetectables).

El mecanismo por el cual el yodo inhibe la liberación de hormonas en el tiroides "repleto" parece depender del aumento del contenido en yodo de la molécula de Tg, lo que aumenta su resistencia a la hidrólisis por las proteasas lisosomales. La estimulación de la reacción de acoplamiento, con el consiguiente aumento de yodoaminoácidos, reduce el efecto estimulante de TSH sobre el sistema adenilato-ciclasa. La inhibición en la liberación de hormonas representa, pues, una autorregulación del tiroides al exceso de yodo en la glándula "repleta". En el tiroides deficiente en yodo, en cambio, el menor contenido en yodo de la molécula de Tg, el menor grado de acoplamiento y la mayor sensibilidad de la adenilato-ciclasa a la acción de la TSH sirven para facilitar la liberación de hormonas como evidente mecanismo adaptativo a la situación de yododeficiencia.

4. Efectos sobre la estructura tiroidea

Los efectos del yodo sobre la estructura glandular, al igual que los efectos sobre la función tiroidea son, en esencia, un mecanismo de autorregulación. Así, en la glándula con enfermedad de Graves o bocio tóxico difuso hiperplásico, la administración de yodo produce una involución que no puede achacarse a cambios en la TSH (baja en ambos casos). En el bocio simple, al menos en principio, el crecimiento del tiroides debe ser TSH-dependiente a juzgar por la capacidad del tratamiento supresor para inhibirlo, pero la naturaleza autorreguladora del mismo explica que no hallemos un aumento de TSH sérica paralelo al aumento del tamaño del tiroides en el bocio endémico.

5. Efectos sobre el metabolismo intermediario

El yodo influencia muchos aspectos del metabolismo intratiroideo que explican sus efectos sobre la estructura y función glandular. La autorregulación del metabolismo intermediario se ha demostrado en experimentos con ratas hipofisectomizadas (deficientes o "repletas" en yodo) a las que se les da, o no, dosis estándar de TSH (Braverman, 1963). Cuando las glándulas tiroideas se incuban con glucosa marcada (^{14}C) la producción de CO_2, lípidos, lactato y ácido nucleico es mayor en las ratas deficientes en yodo y menor en las "repletas" en yodo, lo que demuestra también un efecto inhibidor del yodo sobre la incorporación de aminoácidos a las proteínas en el mRNA tiroideo. Estos efectos son coherentes con la capacidad del yodo para revertir la hiperplasia y disminuir la vascularidad en el bocio tóxico difuso (o para inhibir el efecto bociógeno de la TSH en las glándulas sin deficiencia de yodo) y, a la inversa, la falta de yodo facilitaría la aparición de bocio en las glándulas deficientes, al hacerlas más sensibles a la estimulación por TSH.

En resumen, todas las respuestas al exceso de yodo son de naturaleza "autorreguladora" ya que ocurren sin intervención de la TSH. La administración masiva de grandes cantidades de yodo produce una inhibición absoluta o relativa en la organificación del yodo y síntesis de yodotironinas (efecto *Wolff-Chaikoff* agudo) lo que previene de un aumento masivo en la síntesis hormonal. La administración continuada de dosis "bloqueantes", sin embargo, da lugar a un "fenómeno de escape" que inhibe el transporte tiroideo de yodo y previene la acumulación de cantidades de yodo que serían

inhibidoras de las reacciones de organificación y acoplamiento. En animales o en humanos tratados con dosis altas de yodo de forma crónica, las tasas absolutas de captación y organificación del yodo son mayores de lo normal, pero la secreción de T4 no está aumentada. Este efecto parece depender de una ineficacia en la reutilización del yodo, lo que daría lugar a una disminución del "pool" de yodo tiroideo. La administración de grandes cantidades de yodo induce también una inhibición aguda del proceso de hidrólisis de Tg y liberación de T4 y T3, lo que resulta muy útil en el tratamiento del hipertiroidismo grave.

MENU SALIR

XIV. COMPLICACIONES DE LA YODOPROFILAXIS

MENU SALIR

Escobar del Rey ha resumido este tema con claridad (Escobar el Rey, 1998). Hay que considerar dos supuestos: (1) de un lado, las complicaciones de una ingesta normal de yodo (100-300 μg/día) en una población previamente deficitaria en este oligoelemento y (2), de otro, los efectos de tomar cantidades excesivamente altas de yodo (500-3.000 μg/día).

1. Hipertiroidismo inducido por yodo (HIY)

La principal complicación de la yodoprofilaxis es la tirotoxicosis o hipertiroidismo inducido por yodo (*Jod-Basedow*) (ICCIDD, 1995). Se produce, sobre todo, en los primeros días que siguen a la introducción del yodo suplementario y es más evidente en los grupos de más edad. Este efecto no siempre ocurre y su aparición se ha atribuido a la presencia de nódulos autónomos (frecuentes en los individuos sometidos a un déficit de yodo de mucho tiempo de evolución) (Clugston et al. 1996). Al aumentar la ingesta de yodo, estos nódulos pueden producir cantidades excesivas de hormonas con el consiguiente estado de hipertiroidismo o tirotoxicosis. Así mismo, la corrección de la deficiencia de yodo lleva consigo una reducción tanto de nódulos tiroideos como del HIY (Baltisberger, 1995). Las manifestaciones varían de unos individuos a otros pero las más graves incluyen: taquicardia, nerviosismo, debilidad, intolerancia al calor y pérdida de peso. Frecuentemente se trata de un proceso leve y autolimitado, aunque en ocasiones puede ser más grave y prolongado, requiriendo tratamiento (β-bloqueantes, antitiroideos, radioyodo o cirugía). Ocurrió, por ejemplo, en Tasmania tras la yodación del pan en 1966 y en Suiza (Bürgi, 1990). También se produjo tras la administración de aceite yodado en Ecuador, Perú y Argentina, pero no en Nueva Guinea ni en Zaire. En todos los casos se trató de una clínica moderada y fácilmente controlable. Surge la pregunta de si la tirotoxicosis es una complicación de la yodoprofilaxis o una consecuencia inevitable de la normalización de la ingesta de yodo. Se ha observado que, incluso en áreas donde no hay bocio, al pasar de una ingesta normal-baja de yodo (100 μg/día) a una ingesta normal-alta (500 μg/día) se puede inducir tirotoxicosis en sujetos eutiroideos con nódulos autónomos.

El riesgo de aparición de hipertiroidismo cuando se establece la yodación universal de la sal es, precisamente, una de las disfunciones por deficiencia de yodo. En 1996 se reunió un comité de expertos del ICCIDD para examinar los datos de Zimbabwe (Todd, 1995) y Zaire (Bourdoux, 1996) que alarmaban sobre el incremento de tirotoxicosis tras

la introducción masiva de sal yodada. Se reconsideraron las recomendaciones previas sobre la concentración de yodo en la sal y se dieron nuevas directrices en este sentido (recogidas en *IDD Newsletter* en 1997), concretando algunos aspectos sobre el hipertiroidismo inducido por yodo (HIY):

1. El hipertiroidismo inducido por yodo es uno de los trastornos causados por la carencia de yodo. Puede ocurrir al aumentar la ingesta en una población previamente deficitaria (principalmente en personas mayores), incluso cuando la cantidad total esté entre 100-200 μg/día.
2. El aumento del hipertiroidismo inducido por yodo en estas poblaciones es un hecho transitorio que termina desapareciendo tras la corrección de la deficiencia de yodo.
3. El HIY afecta a individuos que previamente tenían bocio nodular autónomo y personas con enfermedad de Graves latente.
4. El número de individuos expuestos a padecer HIY es directamente proporcional al de sujetos con bocio nodular.
5. La ocurrencia del HIY está relacionada con el aumento relativo en la ingesta de yodo y la rapidez con que se instaura la introducción de la sal yodada en una población previamente deficitaria en yodo.
6. No existe ninguna cantidad de yodo que, añadida a la sal, garantice que no se vayan a presentar casos de HIY en una población previamente deficiente en yodo.
7. Los beneficios de corregir la deficiencia de yodo sobrepasan, con mucho, los riesgos de HIY.

La tirotoxicosis inducida por yodo (HIY) sigue siendo un problema en Europa (Cordido, 1993), ya que hay un grupo de personas de más de 40 años de edad que ha padecido deficiencia de yodo desde su nacimiento. Si se erradica la deficiencia de yodo, gracias a la yodación universal de la sal, el síndrome desaparecerá en la próxima generación y siguientes. El HIY no se considera una contraindicación de los programas de yodación, considerando los enormes beneficios que la corrección de la yodo-deficiencia tiene para toda la población. Estos beneficios incluyen: mejoría en la supervivencia y capacidad de aprendizaje de los niños, mejoría de la salud de las mujeres, mayor productividad económica y mejor calidad de vida para toda la población.

2. Efectos adversos de la ingesta elevada de yodo

2.1. Reacciones alérgicas al yodo de los alimentos.

Las reacciones cutáneas y el acné, atribuidos ocasionalmente a la sal yodada, son extremadamente raros y es muy improbable que aparezcan por el consumo de sal yodada. Entre 1935 y 1974 se llevó a cabo un estudio sobre 20.000 niños norteamericanos que padecían alergia. En estos 40 años no se describió ni un solo caso atribuible al yodo en la alimentación. Posteriormente, en *Annals of Allergy* se publicó una solicitud para que se comunicaran los casos de alergia atribuibles al yodo, no habiéndose registrado ninguna respuesta entre 1974 y 1980 (Stanbury & Hetzel, 1980).

2.2. Ingestas elevadas de yodo y enfermedades tiroideas

Las personas normales expuestas a un exceso de yodo, permanecen eutiroideas y sin bocio gracias a los mecanismos adaptativos del tiroides. En algunos individuos susceptibles, sin embargo, un exceso de yodo en la dieta (500-3000 μg/día) podría contribuir al desarrollo de tiroiditis de Hashimoto, bocio por yodo, bocio coloide y carcinoma de tiroides. No obstante, la incidencia de carcinoma folicular de tiroides (con mucho el tipo más agresivo) es más baja en zonas con aporte de yodo suficiente que en áreas con deficiencia de yodo. En Japón, un país donde se considera que la ingesta de yodo es elevada en la dieta diaria, se ha demostrado que:

a) Las personas no deficientes en yodo pueden mantener unos estados de función tiroidea normal, incluso con ingestas de varios miligramos de yodo al día.

b) La incidencia de bocio difuso no tóxico y de bocio nodular tóxico disminuye drásticamente cuando el aporte de yodo en la alimentación es elevado.

c) La incidencia de enfermedades de Graves y de Hashimoto no parecen afectarse por ingestas elevadas de yodo en la dieta. Sin embargo, cantidades elevadas de yodo en la dieta pueden inducir hipotiroidismo en personas con enfermedades tiroideas autoinmunes y pueden inhibir el efecto de los antitiroideos (Todd, 1995).

Tabla 28. Ejemplos de hipotiroidismo inducido por yodo en individuos eutiroideos con enfermedad tiroidea subyacente.
Enfermos eutiroideos con enfermedad de Graves, que han sido tratados previamente con ^{131}I, tiroidectomía o antitiroideos.
Tiroiditis de Hashimoto.
Después de tiroiditis posparto transitoria.
Después de tirotoxicosis inducida por amiodarona.
Después de hemitiroidectomía por nódulos benignos.

(Tomado de Escobar del Rey y Morreale de Escobar 1998).

2.3. Efectos del exceso de yodo durante el embarazo y lactancia

Este caso se produce cuando se utilizan contraste yodados durante el embarazo, se emplean desinfectantes yodados durante o después del parto (o cesárea) ó se prescriben jarabes yodados para la tos durante el embarazo o lactancia. En los tres supuestos, estamos dando un exceso de yodo tanto a la madre como al feto. El exceso de yodo durante el embarazo puede dar lugar a **bocio en el recién nacido** que puede, incluso, provocar la muerte por asfixia. La utilización de desinfectantes yodados durante el parto (canal del parto) o después (desinfección del cordón) puede provocar un **hipotiroidismo transitorio en el recién nacido** que requiera tratamiento con tiroxina para evitar el daño cerebral (y que dará lugar a déficits intelectuales en mayor o menor grado si no se trata a tiempo). Estos efectos son consecuencia de una inhibición en la síntesis de las hormonas tiroideas por el exceso de yodo (efecto *Wolff-Chaikoff*). En adultos este efecto es pasajero pero en fetos y recién nacidos, que aún no han madurado los mecanismos de autorregulación, el bloqueo de la síntesis puede durar meses. El efecto de freno tiroideo, que puede afectar tanto a la madre como al feto, es el resultado de la llegada al tiroides de cantidades muy altas de yodo (cientos de miligramos o incluso gramos).

En cambio, la administración profiláctica de aceite yodado en el embarazo (tema revisado por la OMS en 1996) no provoca efectos nocivos para la madre ni para el feto. La cantidad administrada (300-480 mg/dosis antes o en los primeros meses de la gestación) corrige la deficiencia de yodo durante un año al menos. Las cantidades de yodo que llegan al tiroides en este caso, son superiores a las necesidades fisiológicas. Sin embargo, no se ha demostrado mayor incidencia de efectos negativos (disminución

de hormonas tiroideas en sangre, ni aumento de TSH) ni en las madres ni en los recién nacidos o lactantes, mientras se han comprobado en múltiples ocasiones los efectos positivos. Diferentes estudios han demostrado que, cuando se incrementa el aporte dietético de yodo a las embarazadas que viven en ambientes yododeficientes, disminuyen tanto las cifras de mortalidad en recién nacidos y niños pequeños, como el porcentaje de RN con niveles de TSH>5 μUI/ml y los casos de hipotiroidismo congénito transitorio, al tiempo que se evita el incremento del volumen tiroideo en la embarazada durante la gestación (Pharoah 1972, 1987, 1998; Hetzel 1980, 1987; Delange 1980, 1996, 1998; Dunn 1987; Glinoer 1995; Cobra 1997; Stanbury 1998). El estudio de Cobra et al. (1997) en Indonesia, permitió comprobar la menor mortalidad de los niños (68,2% vs. 31%) a los que se administraba 100 mg de aceite yodado oral (coincidiendo con la 1ª dosis de vacuna oral) a las 6-10 semanas de vida.

MENU SALIR

XV. RESOLUCIONES GUBERNAMENTALES

MENU SALIR

1. PRONUNCIAMIENTOS INTERNACIONALES.

Las alusiones al problema del bocio y cretinismo endémico (en definitiva, a la falta de yodo) se suceden en las Asambleas Internacionales de la OMS, UNICEF, PAHO y demás Organismo Internacionales preocupados por la Salud y el bienestar de las Naciones. En 1961, la Organización Mundial de la Salud dedicó el nº 44 de la *Serie de Monografías de la OMS* al bocio endémico (Clements et al., 1961). En ella se recogen aspectos referentes a la historia del bocio, su prevalencia y distribución geográfica, importancia sanitaria, fisiología, anatomía patológica, etiología y bocio endémico experimental. Trata también las técnicas de encuesta y los aspectos relacionados con el tratamiento y profilaxis de la deficiencia de yodo, en especial el uso de sal yodada, así como los problemas de la lucha contra el bocio endémico, con referencias concretas a la legislación sobre yodoprofilaxis.

En 1974 se produce una llamada de atención por el Consejo Mundial de Alimentos (*World Food Council*) para la erradicación de las disfunciones o trastornos por deficiencia de yodo (TDY). Los manifiestos de los Organismos Internacionales sobre este tema se sucedieron entre 1974 y 1983 (la Asamblea General de Naciones Unidas de 1978, el Congreso Internacional de Nutrición de 1978, el Comité de la OMS/UNICEF para el Sureste Asiático en 1981 y 1982, el Congreso de tiroides de Asia y Oceanía de 1982, el 4ª Congreso Asiático de Nutrición de 1983 y la Organización Panamericana de la Salud, 1983). Durante 1979, Año Internacional de la Infancia, se revisó la Declaración de los Derechos de la Infancia de 1959, a fin de establecer un tratado legal sobre los Derechos de la Infancia, elaborado con el apoyo de la Comisión de Derechos Humanos de Naciones Unidas. Comprendida la dimensión mundial de los problemas relacionados con la deficiencia de yodo, se aunaron esfuerzos para erradicarlos, junto a otras deficiencias nutricionales como la de Vitamina A y la de hierro. El Comité Permanente sobre Nutrición (SCN) del Comité Administrativo de Coordinación (ACC) de las Naciones Unidas, encargó la elaboración de un informe sobre el estado del problema de la deficiencia de yodo y las posibilidades de su prevención y erradicación. Informe que fue presentado en Roma en febrero de 1985. Ese mismo año se estableció un grupo de expertos para ayudar al establecimiento de programas para la erradicación de las Disfunciones por Deficiencia de Yodo: el ICCIDD (*International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders*). Como consecuencia de las actividades de este comité, las disfunciones por deficiencia de yodo se han incorporado, junto con programas de inmunización infantil,

terapia oral de rehidratación para la diarrea y promoción de la lactancia materna, en el programa "*Child Survival and Development Revolution" [CSDR]* "Revolución para la Supervivencia y Desarrollo de la Infancia" (OMS/UNICEF).

En 1986, la 39ª Asamblea Mundial de la Salud reunida en Ginebra, emitió un informe (Anexo I) en el que, *enterada y preocupada por la elevada prevalencia y extensión de los trastornos causados por la carencia de yodo*, instaba a los gobiernos a poner todos los medios a su alcance para luchar contra los trastornos por deficiencia de yodo. En noviembre de 1989 la Asamblea General de Naciones Unidas adoptó unánimemente el documento conocido como Convención sobre los Derechos de la Infancia (*Convention on the Rights of the Child* [CRC]) que entró en vigor en septiembre de 1992. Este documento es el primer, y hasta ahora único, tratado internacional que obliga legalmente a los estados que lo han aprobado o ratificado (entre los que se encuentra España). En el documento podemos leer "... *se entiende por infancia el periodo de vida del ser humano hasta los 18 años, incluyendo el periodo fetal*"... Así mismo, hace mención al "... *derecho del niño a una nutrición adecuada y a una calidad de vida que asegure el desarrollo físico, mental, espiritual y moral...".* Se refleja también la creciente evidencia de que, a pesar de una cantidad de alimentos aparentemente adecuada puede existir *hambre oculta*, principalmente por carencia de micronutrientes.

Los derechos del niño relacionados con la nutrición, esbozados en la Convención sobre los Derechos de la Infancia de 1989 (CRC), se plasmaron en definiciones y acciones más concretas. Así, en 1990 se reunieron en Nueva York, a instancias de las Naciones Unidas, 71 jefes de Estado y 88 representantes de Gobierno de alto nivel de otros tantos países, para celebrar la Cumbre para la Infancia (*World Summit for Children* [WSC]). En esta Cumbre 159 países aprobaron por unanimidad la Declaración Mundial para la Supervivencia, Protección y Desarrollo de la Infancia, así como un plan de Acción para la rápida implementación de medidas que permitieran algunos logros concretos para el año 2000. En el apartado dedicado a nutrición se identifican claramente 8 objetivos, de los que 3 se refieren a la malnutrición por carencia de micronutrientes:

- Reducción de la anemia por deficiencia de hierro en la mujer a un tercio de la de 1990.
- Eliminación total de las disfunciones por deficiencia de yodo.
- Eliminación total de la deficiencia de vitamina A y de sus consecuencias, incluida la ceguera.

En palabras del director general del Comité ACC/SCN de las Naciones Unidas, Dr. H. Nakajima: "*La deficiencia de un micronutriente no produce hambre en el sentido habitual: roe el corazón de la salud, pero no se siente en las entrañas. La mayoría de sus consecuencias no se perciben fácilmente... Para la mayoría de las personas incluso sus efectos más llamativos, como la ceguera por deficiencia de vitamina A y el cretinismo por deficiencia de yodo, no parecen asociarse con la dieta. Por esto se define como "hambre oculta"...*

En 1992, el informe final de la Declaración Mundial sobre Nutrición, celebrada en Roma bajos los auspicios de la FAO/OMS, incluye en su plan de acción la eliminación mundial de las carencias de yodo y vitamina A antes del fin del decenio. En lo que respecta al yodo declaraba: "... *Más de la quinta parte de la población mundial vive en zonas donde hay carencia de yodo. Esta es la causa evitable más frecuente de retraso mental. Otras consecuencias de la carencia de yodo son los problemas reproductivos, el bocio, el aumento de la mortalidad y el estancamiento económico. Son especialmente vulnerables los niños y las mujeres. Se dispone de medios fáciles de corrección, de forma que se abre una interesantísima oportunidad de eliminarla para el año 2000*". La 45ª Asamblea Mundial de la Salud, celebrada en Ginebra en 1992, aprobó por unanimidad las estrategias para combatir la malnutrición por carencia de micronutrientes aconsejándose, para el caso de las disfunciones por carencia de yodo, las estrategias elaboradas por el ICCIDD. En la actualidad, se considera que una adecuada ingesta de yodo es un *derecho humano*. Esto ha llevado a promover la *yodación universal de la sal,* tanto la de consumo humano y animal como la que se emplea en las industrias relacionadas con la alimentación. Podemos resumir la cuestión en dos declaraciones:

1. "*Todo niño tiene el derecho a una cantidad adecuada de yodo en su dieta".*
2. "*Toda madre debe tener una nutrición adecuada en yodo, para evitar que el niño tenga un desarrollo mental atrasado, por una carencia de este micronutriente esencial"*

Lo que Gabriela Mistral expresó en otras palabras:

El niño no puede esperar,
ahora mismo es el momento.
Sus huesos se están formando,
su sangre se está haciendo,
y sus sentidos se están desarrollando.
A él no podemos responder... mañana. Su nombre es HOY.

2. PRONUNCIAMIENTOS A NIVEL NACIONAL

Como consecuencia de la participación de España en la Asamblea Mundial de la OMS, en abril de 1983 se publicó el Real Decreto 1424/1983 (BOE nº 130/1983) que aprobaba la reglamentación técnico-sanitaria para la obtención, circulación y venta de sal y salmueras comestibles, y que 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 nivel nacional para la implementación de las directrices propuestas por la OMS. El Real Decreto autorizó la distribución al consumidor de sal yodada pero quedó excluida la sal gruesa, empleada sobre todo en ambientes rurales tanto para cocinar como para la conservación de carnes y embutidos. 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.

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 G. Morreale, 1992; Escobar del Rey, 1993). La Sociedad Española de Endocrinología se hizo eco de los compromisos aprobados por los organismos internacionales, elaborando el "Consenso para la Prevención y Control de los Trastornos causados por la Deficiencia de Yodo en España" (1993) (**Anexo II**). Este documento, basado en las Resoluciones y las Asambleas Mundiales de OMS (1986 y 1990) se publicó en 1993. En él, la Sociedad Española de Endocrinología secundaba la propuesta de eliminar en todos los países 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 mayor interés por la erradicación de los Trastornos por Deficiencia de Yodo. Y desde aquí hemos de recordar de nuevo lo que dijo Marañón en 1927: "*Compete al médico denunciar el problema, pero la solución compete al Estado*".

SEGUNDA PARTE:

TRASTORNOS POR DEFICIENCIA DE YODO (TDY) EN LA COMARCA MALAGUEÑA DE LA AXARQUÍA:

UN ESTUDIO POBLACIONAL.

MENU SALIR

I. JUSTIFICACIÓN

La importancia de los Trastornos ocasionados por la deficiencia de yodo en la dieta, va mucho más allá del simple bocio o de los más graves cuadros de cretinismo, como ha quedado expuesto en la extensa (aunque incompleta) revisión de los numerosos estudios realizados hasta ahora.

Según los datos del último estudio sobre prevalencia del bocio realizado en Andalucía a principios de la década de los ochenta, el déficit de yodo afectaba a la Comarca de la Axarquía(como se desprendía de las cifras de yoduria, inferior a 20 μg/L en el 40% de los niños, en los dos pueblos estudiados, Sedella y Alcaucín). Este estudio no aportaba datos sobre la prevalencia de bocio en la zona, pero las bajas yodurias encontradas entonces, y la falta de medidas encaminadas a corregir el déficit después de aquel estudio, nos inclinaron a pensar que nuestra comarca podría seguir estando en una situación de déficit nutricional de yodo, y que sus consecuencias no se habían valorado en toda su amplitud.

El presente estudio pretende valorar el estado actual de la deficiencia de yodo en la comarca malagueña de La Axarquía. Tomando como base las últimas recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), UNICEF y el Comité para el Control de los Trastornos Causados por el Déficit de Yodo (ICCIDD), hemos intentado - dentro de nuestras posibilidades – estimar los cinco parámetros que definen la severidad de la endemia en una región:

1. *Prevalencia de bocio por palpación,*
2. *Eliminación urinaria de yodo;*
3. *Volumen tiroideo ecográfico;*
4. *Niveles de tiroglobulina sérica; y*
5. *Niveles de TSH en recién nacidos.*

Al mismo tiempo, hemos puesto a prueba algunas cuestiones complementarias:

a)Significado de la ecografía en los estudios epidemiológicos de bocio endémico

b)Determinantes de la yoduria en la población escolar

c)Relación entre la función auditiva e ingesta de yodo y

d)Revisión del significado biológico de la creatinina como estandarizador de la yoduria en el cociente yodo/creatinina.

Todos ellos son el motivo de la presente investigación que pasamos a presentar.

MENU SALIR

II. DISEÑO

MENU SALIR

1. OBJETIVOS DEL ESTUDIO:

1.1. OBJETIVO PRINCIPAL: Evaluar la prevalencia de los Trastornos por Deficiencia de Yodo (TDY) en la comarca de la Axarquía. Para ello hemos realizado los siguientes pasos:

1. Estimar la prevalencia de bocio en la población escolar de la Axarquía por inspección y palpación (siguiendo los criterios de la PAHO de 1986) y su relación con el déficit nutricional de yodo, estimada a partir de la excreción urinaria de este microelemento.
2. Valorar la relación entre ingesta de yodo y función tiroidea en la población escolar de la Axarquía mediante la determinación de los valores en sangre de hormonas tiroideas (T4, T3), hormona tirotropa (TSH), Tiroglobulina (Tg) y anticuerpos antitiroideos (TPO, TBIAb).
3. Calcular el volumen tiroideo en los escolares a partir del estudio ecográfico del tiroides de los niños, siguiendo las actuales directrices de las agencias internacionales (OMS 1994).
4. Estimar la deficiencia poblacional de yodo en la comarca a partir de las cifras de TSH neonatal (datos amablemente cedidos por la Dra. Garriga)

1.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Evaluar el papel de la ecografía tiroidea como medida antropométrica, y como prueba diagnóstica de volumen tiroideo aumentado.
2. Evaluar la función auditiva de la población escolar de la Axarquía y las posibles relaciones existentes entre la ingesta de yodo en la dieta y función auditiva.
3. Estudiar los determinantes de la yoduria en la población escolar.

2. HIPÓTESIS:

2.1. HIPÓTESIS GENERAL: La comarca de la Axarquía es una zona donde persiste la endemia bociosa ya que, según los datos recogidos previamente en nuestra comunidad (Durán García y col., 1987) la eliminación urinaria de yodo no está dentro de los límites de seguridad (>100 μg/L) para evitar las consecuencias de la deficiencia de yodo, y no se ha realizado ninguna política activa de yodoprofilaxis.

2.2. HIPÓTESIS ESPECIFICA: La prevalencia de bocio por palpación, así como los demás criterios clasificatorios de la severidad de la endemia, no deben superar los actualmente aceptados por la OMS para clasificar nuestra comarca como no endémica (***tabla 8***).

3. DISEÑO OPERACIONAL

Se trata de un estudio epidemiológico transversal de tipo descriptivo (estudio multivariante de tipo descriptivo e inferencial), sobre la población escolar de la Axarquía. A este tipo de estudios se les suele llamar también estudios de prevalencia, pues permiten conocer la frecuencia de un acontecimiento determinado respecto a la población general que se está investigando (Kleimbaun, 1988).

3.1. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1.1. Población del estudio:

a) ***Población estudiada:*** población escolar (4-16 años) de la comarca de la Axarquía.
b) ***Población diana:*** población escolar de la comarca de la Axarquía.
c) ***Fuente de sujetos***: la escuela.

3.1.2. Unidad de análisis: La unidad de análisis considerada ha sido la escuela. Dentro de cada escuela se incluyeron en el estudio todos los niños matriculados en los cursos de 1º, 5º y 8º de EGB, correspondientes a las edades de 6, 10 y 13-14 años, respectivamente. Con esto se cubrían las tres etapas: inicial, media y final de la edad escolar, dando así una idea de la evolución de la prevalencia de bocio en función de la edad. Seleccionada la escuela de un pueblo (en caso de que hubiera más de una), se incluyeron en el estudio los niños correspondientes al grupo de edad previsto (6–14 años). Aunque, como luego se explicará, hubo que hacer una pequeña modificación en uno de los grupos estudiados en el que se incluyeron todos los niños matriculados en la escuela (4-16 años).

***3.1.3. Criterios de inclusión y exclusión*:** Se incluyeron pueblos de costa e interior para valorar la influencia de la localización geográfica en la prevalencia de bocio, en función de los siguientes criterios:

1. Haber sido incluido en el estudio de referencia previo (Costa et al. 1993).
2. En la selección final debían estar representadas poblaciones de costa y del interior. (Los municipios incluidos al final, se escogieron al azar de entre los posibles, excepto uno de ellos, Canillas de Aceituno, que fue seleccionado directamente por tratarse del pueblo de nacimiento de la investigadora de campo).
3. Se excluyeron de entrada, los tres grandes municipios de la zona: Vélez Málaga, Torre del Mar y Nerja.

3.1.4. Tipo de muestreo: Se trata de un muestreo por conglomerados en el que se elige la escuela aleatoriamente y, dentro de ésta, todos los niños matriculados en los cursos seleccionados. La muestra se estratifica primero, por zonas (Interior o Costa); segundo, por edad y tercero, por sexo.

3.1.5. Cálculo del tamaño muestral: Para el cálculo del tamaño muestral se han tenido en cuenta las siguientes consideraciones:

1. Prevalencia estimada a partir de los estudios previos realizados en la zona por Costa et al, en 1980. (Aunque tomado de la publicación de 1993, este trabajo fue realizado en 1980).
2. Sensibilidad de detección o error muestral (P1-P2 = 10%).
3. Protección frente a errores tipo I (error α = 0,05) y tipo II (error β = 0,10)

La fórmula aplicada ha sido: $\mathbf{n = 2 \times [(p1 * q1) + (p2 * q2) / D^2] \times (Z\alpha + Z\beta)^2} = 185$; considerando: prevalencia esperada de bocio = 20%; error α = 0,05; error ß = 0,10; error muestral (D) = 0,10. Para un error muestral de 10% el tamaño muestral suficiente hubiera sido de 185 niños. En una situación teórica podríamos, con una seguridad del 95%, estimar una prevalencia de bocio del 20% seleccionado 185 sujetos. Naturalmente, en la práctica, las cosas ocurren luego de diferente manera. Los procesos de randomización y aleatorización se hacen extraordinariamente complejos. Por otro lado, es inevitable trabajar con submuestras de las que se extraen conclusiones *a posteriori.* Aplicando la fórmula de corrección para una población finita (escolares de la Axarquía; n = 17.400) el tamaño muestral definitivo sería:

$$n_1 = \frac{n_0\ (185)}{1 + n_0 / 17.400} = 183 \text{ escolares.}$$

Como veremos más adelante, el número total de niños estudiados ha sido de 756, lo que nos permite minimizar el margen de imprecisión del cálculo estadístico, de los errores de decisión estadística y, sobre todo, de aleatorización y randomización durante el trabajo de campo. Así mismo, nos permite un cierto margen para la estratificación en el caso de que así se decida (por ejemplo estratificación por sexos).

3.1.6. Marco Geográfico: La Axarquía, comarca bien definida situada al este de la provincia de Málaga, está limitada por los Montes de Málaga al Oeste, la Comarca de Antequera al Noroeste, la provincia de Granada al Noreste y el Mar Mediterráneo al Sur. La zona septentrional y oriental está formada por altas sierras (Camarolos, el Jobo y Alhama al norte y Tejeda y Almijara en las estribaciones nororientales). Es una comarca llena de contrastes, con cumbres nevadas a 2.000 metros de altitud junto a tranquilas playas. Los pueblos de montaña conservan el sabor morisco, con sus calles empinadas y estrechas, mientras los de costa viven más cara al turismo y cuentan con modernas infraestructuras.

La extensión total de la comarca es de aproximadamente 1020 Km^2, siendo Vélez-Málaga el municipio de mayor extensión con 156,36 $Km.^2$ y Árchez el menor con 4,98 Km^2. Entre las actividades de sus habitantes encontramos la agricultura, con cultivos de secano (viñedos, olivares, almendros) y cereales, que han estado presentes durante siglos, junto a cultivos de plantas tropicales y subtropicales (aguacates) y cultivos de invernadero (fresas y hortalizas), más recientes. El turismo es una importante fuente de riqueza, sobre todo en los pueblos de costa.

Desde el punto de vista ***geológico***, los terrenos de la Axarquía están emplazados en las *Cordilleras Béticas* andaluzas. Dichas cordilleras representan el extremo más occidental del conjunto de *Cadenas Alpinas Europeas*, complejo levantado al final de Eoceno medio y gran parte del Mioceno inferior-medio, pero en el que la actividad tectónica ha persistido hasta tiempos geológicos relativamente recientes (neotectónica cuaternaria). Podemos decir que el marco geológico de la Axarquía vendría definido por la presencia de las siguientes zonas:

A) Zona Externa Subbética*:* alineaciones montañosas noroccidentales (Sierras del Jobo, Camarolos y Enmedio, Sierra de Alhama y Boquete de Zafarraya) constituidas por dolomías, arcillas y yesos del triásico; calizas y margocalizas del jurásico; y margas y margocalizas del periodo cretáceo-mioceno inferior.

***B) Zona Media o Unidad de Colmenar**:* desde las inmediaciones de Viñuela y Alcaucín hasta el corredor de Periana-Colmenar, representada por arcillas, margas, areniscas, calizas y yesos del paleoceno-oligoceno.

C) Zonas Internas con dos grandes complejos: *Maláguide* y *Alpujárride*. El primero, en los relieves centro-occidentales y litoral occidental de la Axarquía, es un zócalo paleozoico con filitas, pizarras, esquistos, calizas y conglomerados con una cobertura sedimentaria de areniscas, dolomías, calizas y margas. El complejo Alpujárride de los relieves montañosos Nororientales de la Axarquía lo forman las sierras Tejeda y Almijara. Se caracteriza por la presencia de materiales paleozoicos, básicamente esquistos y gneises, sobre los que mármoles y calcoesquistos del triásico originan los relieves más prominentes de la comarca.

D) La Franja Litoral está formada por terrenos postorogénicos de las eras terciaria y cuaternaria, representados por los depósitos del plioceno marino del litoral y cuenca de Vélez-Málaga con areniscas, margas y arcillas; los aluviales de los ríos y depósitos de playas de la edad cuaternaria.

3.1.7. Distrito sanitario de La Axarquía. La población total de la comarca de la Axarquía es de 125.000 habitantes (censo de 1991) perteneciendo unos 85.000 a municipios costeros y 40.000 a los de interior. El municipio más poblado es el de Vélez-Málaga, con más de 50.000 habitantes. Los menos poblados son los de Macharaviaya y Salares que apenas llegan a los 400 habitantes.

Aunque geográficamente la comarca incluye 31 municipios, el distrito sanitario lo forman 23 de ellos. La población del mismo, según los datos de la Delegación provincial de Salud (Diciembre de 1994) era de 107.339 habitantes, siendo el 50,4% varones y el 49,7% mujeres (**tabla 29**). La comarca está dividida sanitariamente en siete Zonas Básicas de Salud: dos en Vélez-Málaga (Norte y Sur), Viñuela, Benamargosa, Torre del Mar, Torrox y Nerja, completando la dotación en Servicios Sanitarios de la zona, el Hospital Comarcal de la Axarquía, situado entre Vélez-Málaga y Torre del Mar.

3.1.8. Número de municipios y población escolar estudiada. Según la misma fuente (Delegación de Salud/Distrito Sanitario de la Axarquía) en diciembre de 1994 la población escolar (5-14 años) era de 17.300 niños (lo que representa el 16,10% de la población de la Axarquía) repartidos en 62 colegios públicos. La muestra estudiada (n=756) supone el 4,35% de la población escolar de la comarca y los 14 colegios

seleccionados el 22,6% colegios públicos de la misma. En principio pensamos incluir sólo los niños de 6, 10 y 14 años (4.763 niños), pues así estudiábamos las edades iniciales, medias y finales de escolarización, aunque posteriormente, durante el trabajo de campo hubo que alterar este planteamiento por razonas ajenas a nuestra voluntad.

Tabla 29. Número de habitantes de las siete Zonas Básicas de Salud del Distrito Sanitario de la Axarquía (DSA).

ZONA BASICA	MUJERES	HOMBRES	TOTAL
Benamargosa	3740	3905	7645
Torre del Mar	14091	14286	28377
Vélez Norte	9588	9503	19090
Vélez Sur	8227	8287	16515
Nerja	7992	7781	15773
Viñuela	4571	4849	9420
Torrox	5174	5489	10519
TOTAL	53383	54100	107339

(Datos de la Delegación provincial de Salud, Diciembre 1994).

En la **tabla 30** se recogen los pueblos seleccionados así como el número de niños estudiados en cada uno de estos pueblos, el porcentaje respecto a la población de dicho pueblo y respecto a la muestra. La muestra estudiada (n=756) representa el 0,6% de la población del Distrito Sanitario de La Axarquía (N=125.000). En cada pueblo la muestra ha representado entre el 2,1% y el 10,4% de la población (2,5% en Alcaucín; 2,9% en Almachar; 7,8% en Árchez; 3,5% en Benajarafe; 2,1% en Canillas de Aceituno; 10,4% en Canillas de Albaida; 4,2% en Caleta de Vélez; el 4,08% en Frigiliana; 4,8% en Salares; 8,1% en Sayalonga - incluyendo los niños estudiados en Corumbela, que pertenecen al mismo término municipal - y 3,9% en Sedella).

3.1.9. División de los pueblos estudiados según su localización geográfica. Los pueblos incluidos en el estudio se clasificaron tres zonas (A, B, o C) en función de su localización geográfica (**tabla 31**). Las zonas A y B son pueblos de interior mientras la zona C son pueblos de costa.

Tabla 30. Pueblos seleccionados y número de niños estudiados

PUEBLOS	Habitantes	NIÑOS ESTUDIADOS		
		N	% (pueblo)	% (muestra)
Alcaucín	1.467	37	(2,5)	4,9
Almachar	2.114	62	(2,9)	8,2
Árchez	383	35	(7,8)	4,0
Arenas	1.313	30	(2,6)	4,6
Benajarafe	1.622	57	(3,5)	7,5
Caleta de Vélez	2.190	92	(4,2)	12,2
Canillas de Aceituno	2.773	60	(2,1)	7,9
Canillas de Albaida	642	67	(10,4)	8,9
Corumbela*		36		4,8
El Morche**		99		13,4
Frigiliana	2.155	88	(4,08)	11,6
Salares	289	14	(4,8)	1,9
Sayalonga	1.131	56	(4,9)	7,4
Sedella	577	23	(3,9)	3,0
TOTAL	21.898	756		100,0

**Corumbela es una villa del municipio de Sayalonga.*
***El Morche es la zona costera del municipio de Torrox (aprox. 10.519 hab.).*

Tabla 31. Distribución por zonas geográficas de los pueblos estudiados

ZONA A (ALMIJARA)	ZONA B (INTERIOR)	ZONA C (COSTA)
Árchez	Alcaucín	Benajarafe
Corumbela	Almachar	Caleta de Vélez
Canillas de Albaida	Arenas	El Morche
Sedella	Canillas de Aceituno	
Salares	Frigiliana	
Sayalonga		
N = 282	N = 226	N = 248

ZONA A: Llamamos así a los municipios del "Grupo Escolar Almijara". Aparte de pertenecer al mismo grupo escolar, les une su ubicación en las inmediaciones de la Sierra Almijara (vertiente nororiental de la comarca). Incluye las poblaciones de Árchez, Canillas de Albaida, Sedella, Salares, Sayalonga y Corumbela (pequeña población del término municipal de Sayalonga, situado a 7 Km. del municipio). La altitud media de

estos pueblos es de 530 m. (oscilando entre los 350 m. de Sayalonga y los 689 m. de Sedella). La distancia media de estos municipios a la capital de la provincia es de 55 Km. (44 Km. para Sayalonga y 63 Km. para Salares) y de 25 Km. a Vélez-Málaga, "capital" de la Axarquía (17 Km. para Sayalonga y 36 Km. para Salares). Estos pueblos salpican de blanco un paisaje accidentado por el que las carreteras estrechas y serpenteantes, siguen el trayecto de los antiguos caminos y veredas.

La falta de infraestructura de esta zona hace que los niños se tengan que desplazar a otros municipios al llegar a los 12 años, para completar la Enseñanza Secundaria Obligatoria (ESO., hasta ahora 7º y 8º de EGB). Esto alteraba el planteamiento inicial, puesto que no podíamos incluir a los niños mayores (8º curso) de este grupo. Además, la exploración (palpación tiroidea) durante el estudio de campo, arrojó una prevalencia de bocio muy superior a la encontrada hasta entonces en las otras dos zonas estudiadas. Estas circunstancias, junto a la solicitud explícita de las madres para que no se dejaran fuera del estudio a sus hijos, nos inclinaron a incluir en el estudio a toda la población escolar del grupo, incluyendo preescolares.

ZONA B: Constituida por municipios de interior no pertenecientes a la zona A, incluye los pueblos de Alcaucín, Almachar, Arenas, Canillas de Aceituno y Frigiliana. Alcaucín y Canillas de Aceituno están situados al noreste, en la ladera de la Sierra Tejeda. Frigiliana al este, en el límite con la región más meridional de la provincia de Granada, está ubicada en las laderas de la sierra de Enmedio (estribación meridional de la sierra Almijara) y a 6 Km. de Nerja. Almachar en la zona central, situada en una zona de lomas al oeste de Vélez-Málaga, se comunica por una carretera interior con la capital (Málaga). Arenas, el municipio más cercano a Vélez-Málaga de los estudiados, se encuentra en una zona de lomas cercana así mismo a la zona que denominamos "Almijara".

La altitud media de estos municipios es de 450 metros (entre los 250 m de Almachar y los 645 m de Canillas de Aceituno). La distancia media a Málaga es de 46 Km. (26 Km. Almachar – por la carretera de interior - y 56 Km. Frigiliana por la carretera de Costa) y de 20 Km. a Vélez-Málaga (10 Km. Arenas y 31 Km. Frigiliana). En conjunto, los pueblos de esta zona están mejor comunicados con Vélez-Málaga, centro neurálgico de La Axarquía, y referente obligado en el comercio y comunicaciones de la comarca con la capital provincial.

ZONA C: Formada por municipios costeros situados en las zonas oriental, central y occidental del litoral axarqueño. Incluye: El Morche (zona costera de Torrox) situado al este y distante unos 45 Km. de Málaga; Caleta de Vélez (situado en la zona central y perteneciente al municipio de Vélez-Málaga) a unos 35 Km. de Málaga y Benajarafe, en el extremo occidental (perteneciente a la ZBS de Torre del Mar) y casi en el límite del D.S.A., a sólo 30 Km. de Málaga.

Son, por su situación geográfica, los más privilegiados. Aparte de mirar al mar, están mejor comunicados, tanto por su cercanía a los grandes municipios de la comarca, como por estar junto a la carretera de costa (N-340) lo que les convierte (al menos hasta ahora) en paso obligado entre Málaga y Almería.

3.1.10. VARIABLES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO

3.1.10.1. VARIABLES CUANTITATIVAS:

a) **CONTINUAS:** peso, talla, cintura, cadera, yodo urinario, creatinina urinaria, hormonas en sangre (TSH, $T3_L$, $T4_L$), tiroglobulina (Tg), anticuerpos antitiroideos: antiperoxidasa (TPO) y anti-receptor de TSH (TBIAb), volumen tiroideo ecográfico (VT).

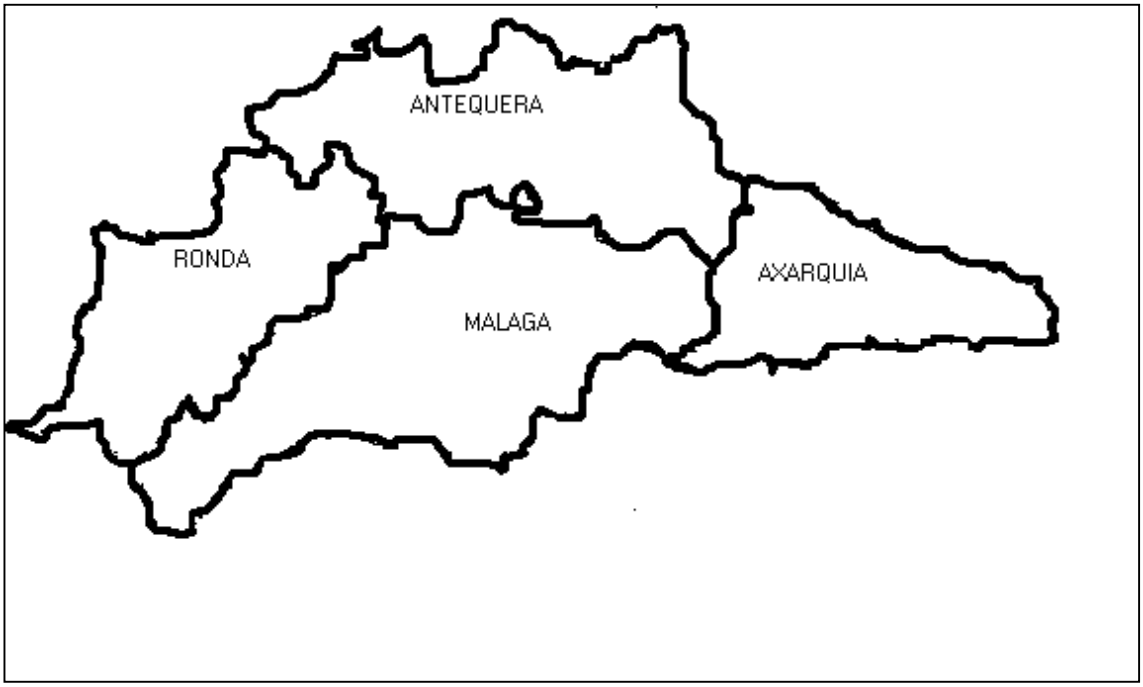
b) **DISCRETAS:** edad (años), dintel audiométrico (frecuencia en Hz e intensidad en dB). También el yodo urinario (cuando se consideran cinco intervalos de yoduria) y el volumen tiroideo (cuando clasificamos el tamaño en función de los percentiles de VT) se han convertido en variables discretas.

3.1.10.2. VARIABLES CUALITATIVAS:

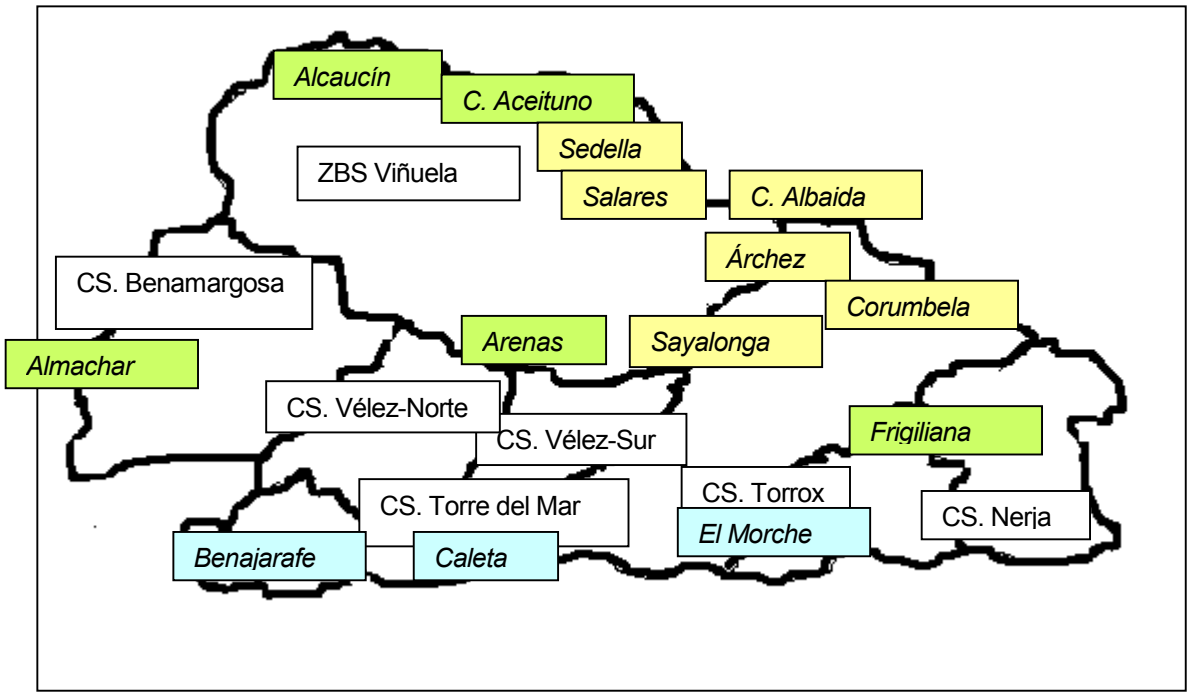
a) **ORDINALES:** GRADOS DE BOCIO (0, Ia, Ib, II, III).

b) **NOMINALES:**
- **DICOTOMICAS:** Sexo (F/M), Bocio (Si/No).
- **POLICOTOMICAS:** Localización (Zona A, B ó C).

Mapa 1. Provincia de Málaga y comarcas



MAPA 2. COMARCA Y ZONAS BÁSICAS DE SALUD DE LA AXARQUÍA



En el distrito Sanitario de la Axarquía hay 7 centros de salud (recuadro blanco). Se señala la situación aproximada de los pueblos elegidos para el presente estudio. En color amarillo los pueblos de la zona llamada "Almijara" (A), en verde los de la zona llamada "Interior" (B) y en azul los de la zona llamada "Costa" (C).

3.1.10.3. DESCRIPCIÓN "OPERACIONAL" DE LAS VARIABLES: Las distintas variables se fueron recogiendo en las distintas fases del estudio de la siguiente forma:

A) Durante la 1ª fase de la exploración de campo (o derivadas de éstas)

1. **EDAD**: identificada a través de la declaración de los padres (fecha de nacimiento) y expresada en años.
2. **SEXO**: el autopercibido (F = femenino; M = masculino).
3. **PESO**: Obtenido en el curso de la exploración de campo (niños vestidos sin ropa de abrigo) mediante una balanza estandarizada, marca Seca, y expresado en kg.
4. **TALLA**: Obtenida en el curso de la exploración de campo mediante un tallímetro incorporado a la balanza y expresada en cm.
5. **DIÁMETROS DE CINTURA Y CADERA** (cm): Obtenidos con una cinta métrica convencional y medidos a la altura del ombligo el primero y a nivel del trocánter mayor el segundo.
6. **IMC = PESO/TALLA^2** (Kg/m^2) (variable derivada resultante de dividir el peso en Kg. por el cuadrado de la talla en m.).
7. **SUPERFICIE CORPORAL** (SC), obtenida mediante la fórmula:
   $SC(m^2) = Peso^{0,425} \times Talla^{0,725} \times 71,84 \times 10^{-4}$ (tomando la talla en cm y el peso en Kg.)
8. **CLASIFICACIÓN DEL TAMAÑO TIROIDEO**: El tamaño de tiroides fue clasificado según los criterios PAHO (1986) mediante inspección y palpación (0, Ia, Ib, II y III).
9. **CREATININA EN ORINA**. Se realizó una determinación cuantitativa de la excreción de creatinina en orina (a partir de una muestra de la primera orina de la mañana) mediante una modificación de la reacción cinética de Jaffé (1886) (determinación colorimétrica tamponada). Los resultados se expresan como gramos de creatinina por litro de orina (g/L).
10. **YODO EN ORINA**. La yoduria se ha medido por el método de Zank, modificado por Benotti y Benotti (1963). Técnica colorimétrica que utiliza la capacidad del yodo para decolorar una mezcla de cérico-arsenito en presencia de cloruro sódico. Los resultados se expresan como microgramos de yodo por litro de orina (μg/L).

D) Obtenidas en 2ª fase:

11. ***FUNCIÓN TIROIDEA,*** (se realizó sólo en los niños que pasaron a la 2ª fase) incluyendo***:***

- **TSH**: La determinación cuantitativa de TSH en suero, se realizó por quimioluminiscencia (Chen, 1989) con reactivos *Chiron Diagnostics ACS*: *180 TSH* (*Automated Chemiluminiscence System*). Los resultados se dan en micro-unidades internacionales por mililitro (μIU/ml). La técnica es altamente sensible y capaz de medir concentraciones de TSH desde un mínimo de 0,011 μUI/ml hasta un máximo de150 μUI/ml. Los coeficientes de variación para valores bajos, medios y altos son: 7,2%, 4,5% y 4,1% (a menor concentración de TSH mayor coeficiente de variación).

- **FrT4 (T4 libre)**: La determinación cuantitativa de la concentración de Tiroxina libre en suero se realizó mediante inmunoanálisis competitivo, utilizando una técnica de quimioluminiscencia directa (Kaplan, 1996) y reactivos *Chiron Diagnostics ACS: 180 FrT4 (Automated Chemiluminiscence System)*. El sistema da los resultados de T4 libre en suero en picomoles/litro (pmol/L) (Sistema Internacional). Mediante esta técnica, altamente sensible, se pueden medir concentraciones de T4 libre desde 1,3 pmol/L hasta 155 pmol/L. Los coeficientes de variación para valores altos, medios y bajos (8%, 7,5% y 8%, respectivamente) varían inversamente a la concentración de T4 en la muestra, tanto intraensayo como interensayo.

- **FrT3: (T3 libre)**. La determinación cuantitativa de T3 (triyodotironina) libre en suero, se realizó mediante una técnica de inmunoanálisis competitivo utilizando quimioluminiscencia directa (Watts, 1982) *Chiron Diagnostics ACS: 180 FT3 (Automated Chemiluminiscence System)*. Los resultados de T3 libre en suero se dan en picomoles por mililitro (Sistema Internacional). La prueba tiene gran sensibilidad y mide concentraciones desde 0,8 hasta 30,8 pmol/L. La precisión de la técnica es valorada mediante el cálculo del coeficiente de variación intra en interprueba: 10%, 5% y 1,9% para valores bajos, medios y altos respectivamente.

- **ANTICUERPOS ANTIRECEPTOR DE TSH (TBIAb RRA BC 1007)**: *(Radioreceptor Assay for the determination of TSH Receptor Autoantibodies in Human Serum)* BIOCODE (Mariotti, 1987). La determinación cuantitativa de los autoanticuerpos anti-receptor de TSH (TBIAb) (más conocido como "TSI") se realizó mediante una técnica de radioinmunoanálisis del receptor (RRA) (BIOCODE(R)). Los resultados se dan en %, considerándose positivos valores superiores al 10%.

- **ANTICUERPOS ANTIPEROXIDASA (TPOAb).** Se realizó la determinación cuantitativa de autoanticuerpos anti-peroxidasa tiroidea mediante la técnica de radioinmunoanálisis (RIA) (Rees Smith, 1988) con reactivos *TPOAb RIA (BIOCODE)* (R). El mínimo detectable es de 7 UI/ml. El 99% de los sujetos sanos tienen valores inferiores a 20 UI/ml, por lo que se consideran positivos cuando superan esta cifra.

- **TIROGLOBULINA (Tg)**. La tiroglobulina en suero se valoró mediante Análisis inmunorradiométrico (determinación cuantitativa por inmunoanálisis) de alta sensibilidad, con reactivos de la casa *BRAHMS*(R) (Dunn JT., 1989). La sensibilidad analítica es de 0,05 ng/ml y la sensibilidad funcional de 0,3 ng/ml.

12. **VOLUMEN TIROIDEO (VT = ml):** Se realizó un estudio ecográfico del tiroides en 347 niños, con un ecógrafo estandarizado marca *Siemens*, en la Unidad de Radiodiagnóstico del Hospital Materno-Infantil de Málaga, utilizando transductor lineal de 7,5 Mhz. Todos los estudios han sido efectuados por la misma persona (Raquel Muñoz) experta en radiología. El cálculo del volumen tiroideo se ha realizado utilizando tres diámetros, siendo el volumen tiroideo total la suma de los volúmenes de los dos lóbulos, sin incluir el volumen del istmo, utilizando la fórmula de Brunn et al., 1981: **VT (ml) = 0.479 x D x W x L (cm)**; Donde: **D** = diámetro antero-posterior; **W** = diámetro transversal y **L** = diámetro longitudinal.

13. ***AUDIOMETRIA: (dintel de audición).*** El estudio audiométrico se ha realizado utilizando un audiómetro portátil (*Amplaid 161*). El procedimiento, como es conocido, consiste en enviar un tono puro a

diferentes frecuencias y detectar el umbral mínimo (dB) necesario para reconocer cada frecuencia. Las frecuencias utilizadas han sido de 125, 250, 500, 1000, 2000, 4000 y 8000 hertzios (Hz) (vía aérea) y 250, 500, 1000, 2000 y 4000 Hz (vía ósea).

La prueba se realizó siguiendo un protocolo (Portman, 1975), en cada uno de los colegios visitados (escogiendo para ello la clase menos "ruidosa", ya que carecíamos de cabina insonorizada). Los niños pasaron de uno en uno y, tras explicarles en qué consistía la prueba y colocarles los auriculares, se les enseñaba a usar el interruptor, que debían pulsar al oír la señal. Se inicia la prueba mandando un tono a intensidad alta en la frecuencia de 1000 Hz (para que el niño reconozca la señal), pasando luego a estimar la intensidad mínima reconocida en cada frecuencia. Se analizaron cada una de las frecuencias de menor a mayor (comenzando a la frecuencia de 125 Hz) primero en el oído derecho y luego en el izquierdo. Cuando el niño dejaba de oír el tono se volvía a subir la intensidad hasta que lo volvía a percibir, asegurando así el umbral mínimo audible que quedaba reflejado en la gráfica audiométrica. A los niños que necesitaron más de 20 dB, en al menos dos frecuencias, se les exploró la vía ósea. Para la realización de ésta, se aplicó un dispositivo al efecto sobre la apófisis mastoides del oído con peor audición, enviando tonos en las frecuencias de 250, 500, 1000, 2000 y 4000 Hz en intensidades crecientes y luego decrecientes (de 5 en 5 dB) a partir de la menor intensidad perceptible por vía aérea. La menor intensidad a la que el niño respondía se anotó como valor umbral para la vía ósea, en la frecuencia correspondiente.

3.2. CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Previamente a la realización del estudio, se entregó a cada niño una hoja (que debían devolver firmada por los padres) en las que se les informaba por escrito del estudio, y se solicitaba el consentimiento paterno antes de incluir a los niños en el estudio de campo. El estudio ha estado avalado por las Delegaciones de Salud y Educación de la Junta de Andalucía en Málaga, mediante un documento/carta de presentación que era entregado a cada director de centro simultáneamente a la justificación del estudio. Así mismo, el estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Regional Carlos Haya de Málaga.

Tabla 32. Variables incluidas en el estudio, tipo, escala y unidades

TIPO DE VARIABLE	UNIDADES	ESCALA
CUANTITATIVAS CONTINUAS:		
Peso	Kg.	Numérica
Talla	cm	Numérica
Cintura	cm	Numérica
Cadera	cm	Numérica
Yodo urinario	µg/L	Numérica
Creatinina urinaria	g/L	Numérica
TSH	µUI/ml	Numérica
T3	pmol/L	Numérica
T4	pmol/L	Numérica
TG	ng/ml	Numérica
TPO	UI/ml	Numérica
TSI	%	Numérica
Volumen tiroideo	ml	Numérica
CUANTITATIVAS DISCRETAS:		
Edad	años	Numérica
Audiometría	decibelios (dB)	Numérica
CUALITATIVAS ORDINALES		
Grado de Bocio	Ia, Ib, II, III	Ordinal
CUALITATIVAS NOMINALES		
Sexo	F/M	Dicotómica
Bocio	S/N	Dicotómica
Población	A, B, C	Policotómica

3.3. ORGANIZACIÓN DEL TRABAJO DE CAMPO

Al existir una escolarización plena, el estudio se ha realizado sobre la población escolar en horas de colegio. Previamente se había concertado el día y la hora (con el Director de centro) en que la investigadora de campo acudiría a cada centro, donde dejaba tantas hojas de información-autorización paterna como niños hubiera matriculados en los cursos previstos de estudiar. Se concertaba nuevo día para recoger las autorizaciones y dar una pequeña charla informativa a los padres.

3.3.1. RECOGIDA DE DATOS: A cada niño se le abría una ficha en la que se recogían los datos siguientes:

3.3.1.1. Identificación: nombre y apellidos, número (asignado por el investigador), fecha (día de la exploración) y edad (fecha de nacimiento). Lugar de nacimiento y residencias anteriores.

3.3.1.2. Datos antropométricos: peso, talla, cintura y cadera, recogidos en el momento de la exploración.

3.3.1.3. Exploración del cuello y clasificación en categorías en función de la exploración por inspección y palpación (0, Ia, Ib, II y III; nodular o no).

3.3.1.4. Encuesta dietética. A cada niño se le entregó una encuesta (que debía entregar en días posteriores) en la que se recogían datos de cantidad, frecuencia y tipo de alimentación habitual. La encuesta fue contestada y analizada en 548 niños (en el apartado de resultados se comentan los datos más relevantes).

Hoja de consentimiento presentada a cada padre antes de iniciar el estudio

Estimados padres:

Se está realizando un estudio para conocer la frecuencia de bocio en los niños de nuestra comarca. Para ello es necesario que nos autoricen a efectuar a sus hijos, junto al reconocimiento escolar rutinario, un reconocimiento médico específico (palpación de cuello y recogida de una muestra de orina).

Este estudio está avalado por el Servicio de Medicina Interna del Hospital de la Axarquía, el Servicio de Endocrinología del Hospital Carlos Haya de Málaga y la cátedra de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga, y cuenta con la Autorización Oficial de las Consejerías de Sanidad y de Educación.

Pensamos que este trabajo es muy importante, puesto que estudios previos, realizados hace años, demostraron que en nuestra comarca existe una elevada prevalencia de bocio.

Dado que la principal causa del bocio es la escasa ingesta de yodo en los alimentos, también estamos interesados en conocer qué tipo de alimentos y con qué frecuencia, comen sus hijos. Para ello, le remitimos una encuesta dietética que agradeceríamos nos rellenaran.

Por supuesto, les mantendremos informados siempre que lo deseen, de los resultados de este estudio, y quedamos a su disposición para cualquier duda o consulta que deseen efectuar.

Fdo.: Dr. Ricardo Gómez Huelgas
Jefe del Servicio de Medicina Interna
Hospital Comarcal de la Axarquía

D/Dª.....(padre/madre)

Autorizo que mi hijo/a .....

Participe en el estudio para conocer la frecuencia de bocio en la comarca de la Axarquía.

3.3.2. RECOGIDA DE UNA MUESTRA DE ORINA.

A cada niño se le entregaba un frasco para la recogida de una muestra de orina (preferiblemente primera de la mañana) que se mantenía en una nevera portátil (refrigerada con 'congeladores') y se transportaba al hospital de la Axarquía, donde se congelaban hasta la valoración de creatinina (laboratorio del Hospital de la Axarquía) y de yodo (laboratorio de Hormonas del Hospital Regional Carlos Haya).

Cuando el número de niños era tan alto que no se podían explorara todos en un solo día, este proceso se repetía en días posteriores hasta completarlos. Una vez examinados todos los niños de una clase se les entregaba una hoja con el resultado de la exploración, en la que se incluía un anexo donde los padres deberían autorizar o no, la realización de las siguientes fases:

3.3.3. EXTRACCION DE UNA MUESTRA DE SANGRE.

3.3.4. REALIZACION DE UNA AUDIOMETRIA.

3.3.5. REALIZACION DE UNA ECOGRAFIA.

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

Identificación:

APELLIDOS..... NOMBRE..... Nº.....
FECHA...../...../..... POBLACION (Costa/Interior).....EXPLORADOR.....
COLEGIO..... CURSO..... F. NTO...../...../.....
DOMICILIO.....
AÑOS DE RESIDENCIA EN LA LOCALIDAD.....
LUGAR DE PROCEDENCIA / OTRAS RESIDENCIAS.....

Exploración:

PESO (kg.).....TALLA (cm.)..... CINTURA (cm.)..... CADERA (cm.).....
TIROIDES: 0 Ia Ib II III / NODULAR : (S/N)
ORINA:
YODO (µg/L)..... CREATININA (g/L)..... Y/C (µg/g).....

AUDICION (autopercibida): ¿Tiene problemas de audición?.....

PROCEDENCIA DEL AGUA DE BEBIDA (RED/POZO/FUENTE).....

COMEDOR ESCOLAR (S/N).....

SAL YODADA: EN EL COMEDOR ESCOLAR (S/N)..... EN CASA (S/N).....

3.4. ESTUDIO ESTADÍSTICO:

Los datos recogidos durante el estudio de campo fueron identificados manualmente y posteriormente organizados en una base de datos (DBASEIV). El estudio estadístico se ha realizado mediante el paquete estadístico SAS (SAS institute inc. V.6). Los datos son presentados tabularmente como porcentajes, medias y desviaciones "standars".

Previamente al análisis de los datos, cada variable ha sido visualizada individualmente, eliminando los posibles errores de transcripción, reflexionado sobre los valores extremos y sobre el carácter, paramétrico o no, de su distribución. El contraste de hipótesis ($H_0 = H_1$) ($H_0 \# H_1$) se ha realizado mediante el test *t de Student* (variables cuantitativas) o el test de *Wilcoxon* (variables continuas no paramétricas) y mediante los tests *ANOVA* y *Kruskall-Wallis*, para variables con más de dos niveles (policotómicas), teniendo a su vez en cuenta el ajuste a la normalidad de la distribución.

La tendencia entre variables se ha estudiado mediante el coeficiente de correlación lineal *r de Pearson* o *Spearman* para las variables cuantitativas de tipo continuo (paramétricas o no paramétricas) y el *test CHI*^{2} para las cualitativas. La fuerza de la asociación entre variables se ha medido mediante el cálculo del OR (odds ratio) y de los intervalos desconfianza, calculados siguiendo el método de Miettinen (1976).

El estudio de las variables de confusión ("*confounding"*) entre una variable dependiente y otra de exposición, se ha hecho mediante el diseño de diferentes modelos de regresión logística siguiendo los criterios de Kleimbaun (1988) y, cuando la variable dependiente ha sido continua, mediante el diseño de modelos de regresión múltiple.

La concordancia interevaluadores se ha realizado mediante el cálculo del test de KAPPA (κ) y sus intervalos de confianza. En todos los casos la decisión estadística se ha hecho para un nivel de rechazo de H_0 $\alpha = 0{,}05$, para dos colas.

4. FINANCIACIÓN.

El proyecto ha sido financiado en parte por:

1. Ayuda a la Investigación de la consejería de Salud de la Junta de Andalucía.
2. Beca de la Asociación Maimónides para el estudio de las enfermedades Endocrinas, Metabólicas y Nutricionales.

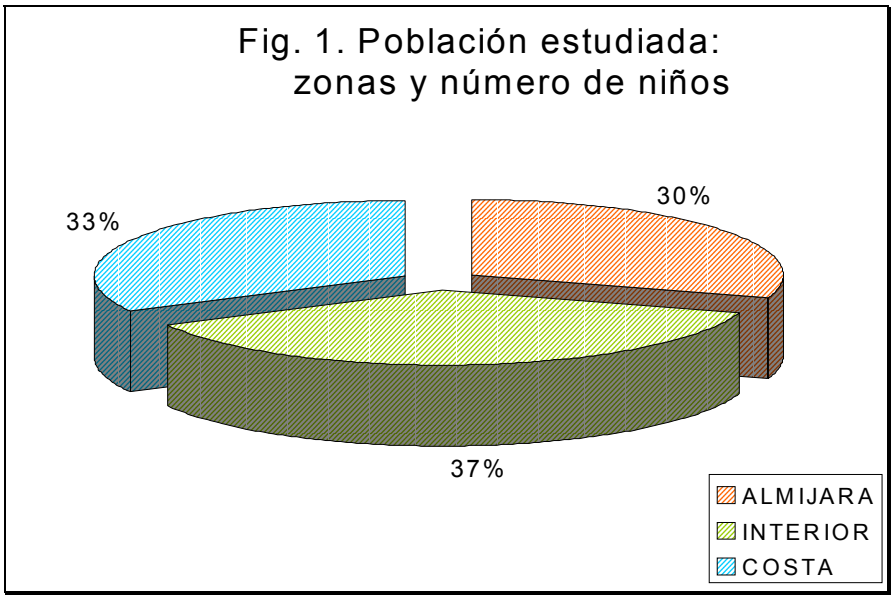
III. RESULTADOS:

MENU SALIR

1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

1.1. Tamaño muestral definitivo.

La población estudiada ha estado constituida por 756 escolares de la comarca de *La Axarquía*. El 32,8% de los niños (n=248) vivía en pueblos de la costa y el 67,2% (n=508) en pueblos de interior. La muestra se estratificó en tres grupos en función de la localización geográfica dentro de la comarca: zona A (*Almijara*); zona B (*Interior*); y zona C (*Costa*). El número de niños estudiados en cada zona ha sido: 226 (29,9%) en la zona A, 282 (37,3%) en la zona B y 248 (32,8%) en la zona C (**Figura 1**).



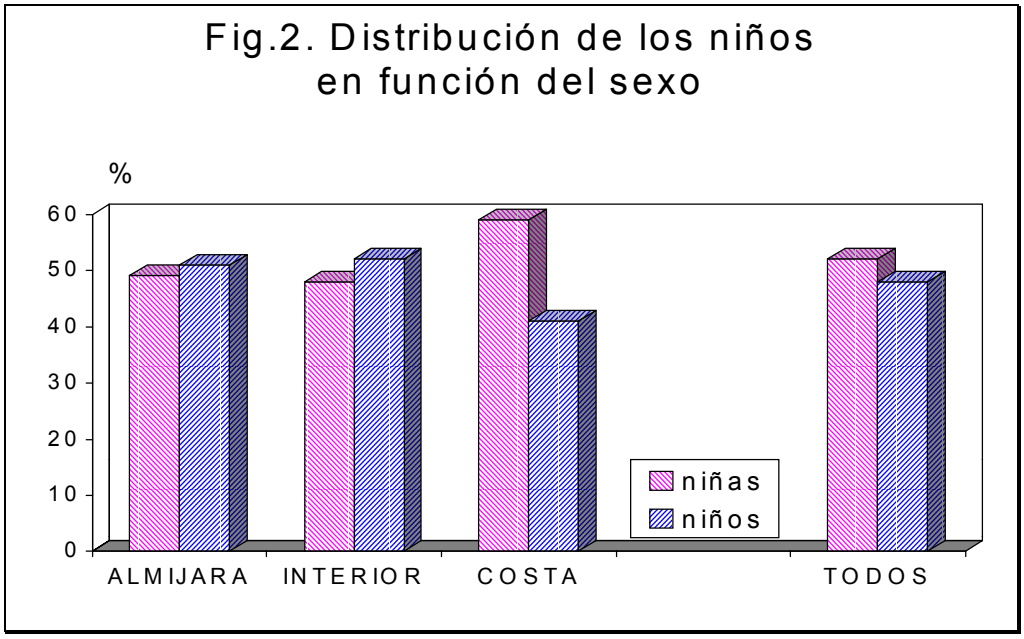
1.2. Distribución de la muestra en función del sexo y la edad.

La distribución de niños en función del sexo no ha sido significativamente diferente al considerar toda la muestra. El 51,9% han sido niñas (n=393) y el 48,1% han sido niños (n=363) (**tabla 33**). Tampoco ha habido diferencias significativas en la proporción de niños y niñas en la zona *Almijara* (49% niñas vs. 51% niños) ni *Interior* (48% niñas vs. 52% niños), en cambio, en la zona denominada *Costa*, en cambio, había más niñas que niños (58,9% vs. 41,1%, respectivamente) (p = 0,02) (**tabla 33, fig. 2**).

La edad de los niños estuvo comprendida entre los 4 y los 16 años. La muestra se estratificó en cinco grupos en función de la edad: (1) menores de 7 años; (2) de 7 y 8 años; (3) de 9 y 10 años; (4) de 11 y 12 años y (5) mayores de 12 años.

Tabla 33. Descripción de la muestra(I): Distribución en función del sexo y zona

Zona	Niñas n	%	Niños n	%	p	TODOS N	%
ALMIJARA	111	49	115	51	ns	226	30
INTERIOR	136	48	146	52	ns	282	37
COSTA	146	59	102	41	ns	248	33
	(p=0,02)		**(p=0,02)**			**(ns)**	
TODOS	363	52	363	48	(ns)	756	100



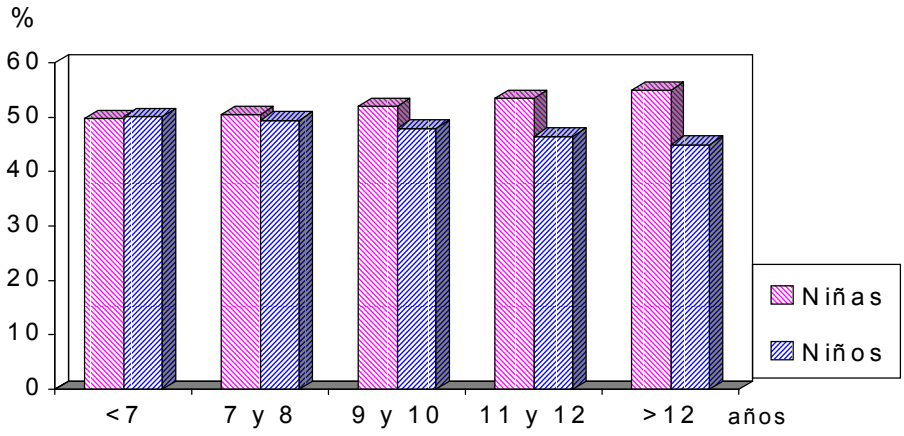
Los niños menores de 7 años (n=190) representaban el 25% de la muestra. Casi la mitad de la muestra (48,5%) estaba formada por niños de 7 a 12 años de edad (n=367) y los mayores de 12 años (n=199) representaban el 26,5% (**tabla 34**). Hasta los 12 años de edad la distribución de niños y niñas no fue significativa-mente diferente. A partir de los 12 años había más niñas que niños (54,7vs. 45,3%) (p = 0,02) (**tabla 34, fig. 3**). La distribución de los niños en función de la edad fue significativamente diferente (p= 0,001)

entre las tres zonas, destacando la mayor proporción de niños menores de 8 años y la menor de niños mayores de 12 años en la zona *Almijara*, respecto de las otras dos zonas (**tabla 35, fig. 4**).

Tabla 34. Descripción de la muestra (II): Distribución en función de edad y sexo

Edad (años)	**Niñas** n	%	**Niños** n	%	**P**	**Todos** N	%
<7	93	49,8	97	50,2	(ns)	190	25,1
7-8	42	50,5	42	49,5	(ns)	85	11,2
9-10	95	51,9	87	48,1	(ns)	181	23,9
11-12	54	53,5	47	46,5	(ns)	101	13,3
>12	109	54,7	90	45,3	0,02	199	26,3
	(ns)		(ns)			**p=0,001**	
Todos	393	51,9	363	48,1	(ns)	756	100,0

Fig. 3. Distribución de los niños en función del sexo y la edad



1.3 Características antropométricas

Como es lógico, el crecimiento en peso y talla de los niños sigue una tendencia ascendente a lo largo de los años, sin diferencias significativas en función el sexo (**tabla 36, fig. 5a**). Los parámetros antropométricos Superficie Corporal (SC.) e Índice de Masa

Corporal (I.M.C.) aumentaron también a medida que lo hacía la edad. En cambio, el Índice Cintura Cadera (ICC.) disminuyó con la edad (más en las niñas que en los niños) (**tabla 37, fig. 5b**).

Tabla 35. Descripción de la muestra (III):
Distribución en función de la edad

Edad	**ALMIJARA**		**INTERIOR**		**COSTA**		**TODOS**	
(años)	n	%	n	%	n	%	**N**	**%**
<7	70	36,9	72	37,9	48	25,2	190	25,1
7-8	61	72,6	11	13,1	12	14,2	84	11,1
9-10	62	34,1	66	36,3	54	29,7	182	24,1
11-12	29	28,7	34	33,6	38	37,6	101	13,3
>12	4	2	99	39,7	96	48,3	199	26,3
		(ns)		(ns)		(ns)	**p=0,001**	
Todos	226	29,9	282	37,3	248	32,8	756	100,0

Fig. 4. Distribución en función de la edad (en cada zona)

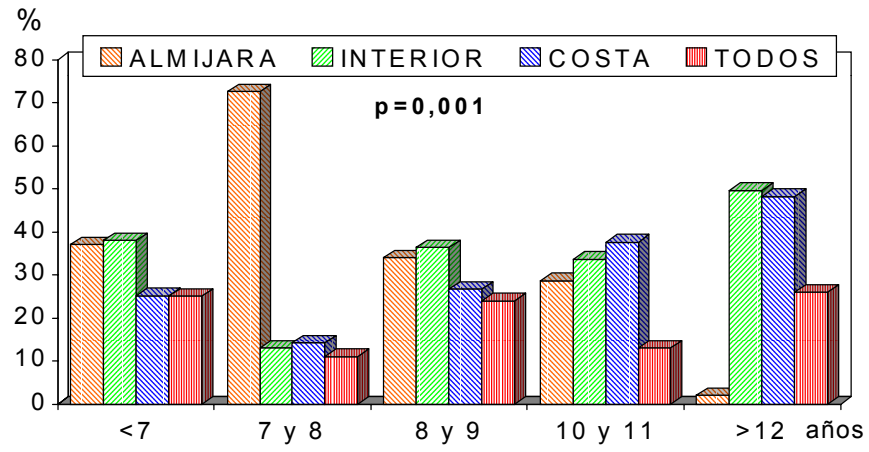


Tabla 36. Peso y talla en niños y niñas de la Axarquía

Edad (n)	Peso(Kg)	Peso niñas	Peso niños	Talla (m)	Talla niñas	Talla niños
4 (17)	19,95	19,28	20,9	109,9	108,9	111,5
5 (25)	23,02	21,42	23,5	111,7	116,2	116,3
6 (138)	24,9	24,7	25,03	120,4	119,8	121,1
7 (46)	27,11	27,9	26,14	124,3	124,9	123,7
8 (31)	34,61	35,5	33,8	134,1	133,3	134,8
9 (25)	35,63	36,1	35,15	135,4	135,25	135,6
10 (156)	38,91	39,1	38,6	142,2	143,1	141,3
11 (89)	44,33	45,2	43,2	146,9	147,8	142,9
12 (10)	47,00	55,5	41,3	149,3	149,3	148,8
13 (93)	54,78	55,6	53,2	158,7	158,4	159,05
14 (62)	56,66	56,6	56,6	162,3	160,1	164,6
>14 (18)	55,69	54,16	57,6	162,7	158,5	167,9

Fig. 5a. Distribución del peso y la talla en función de la edad y el sexo

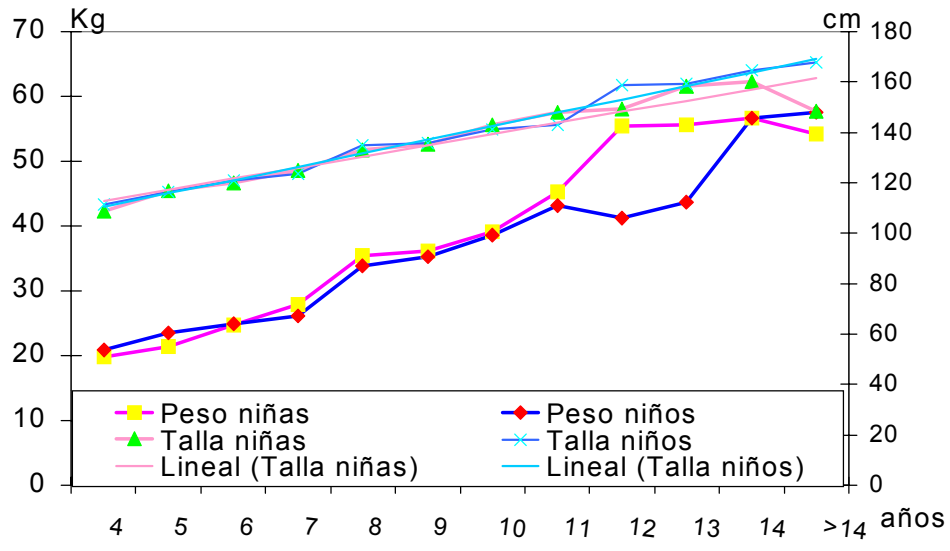
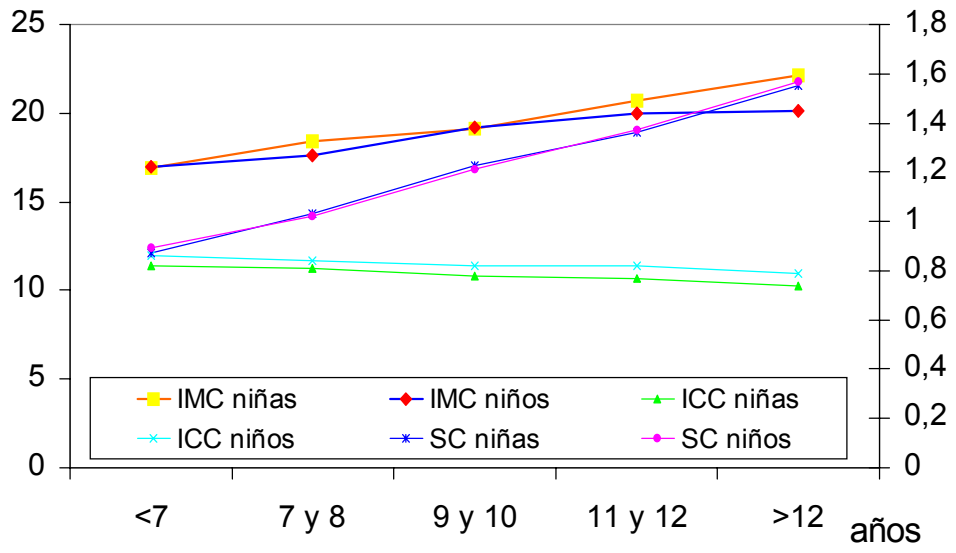


Tabla 37. IMC (índice de masa corporal), ICC (índice cintura/cadera) y SC (superficie corporal) en función de la edad y sexo

Edad años	IMC niñas	IMC niños	ICC niñas	ICC niños	SC niñas	SC niños
<7	16,9	17,01	0,82	0,86	0,87	0,89
7-8	18,4	17,6	0,81	0,84	1,03	1,02
9-10	19,1	19,2	0,78	0,82	1,23	1,21
11-12	20,7	20,0	0,77	0,82	1,36	1,37
>12	22,1	20,9	0,74	0,79	1,55	1,57

Fig. 5b. IMC (Índice de masa Corporal) ICC (Índice cintura/cadera) y SC (S. Corporal) en función de la edad y el sexo

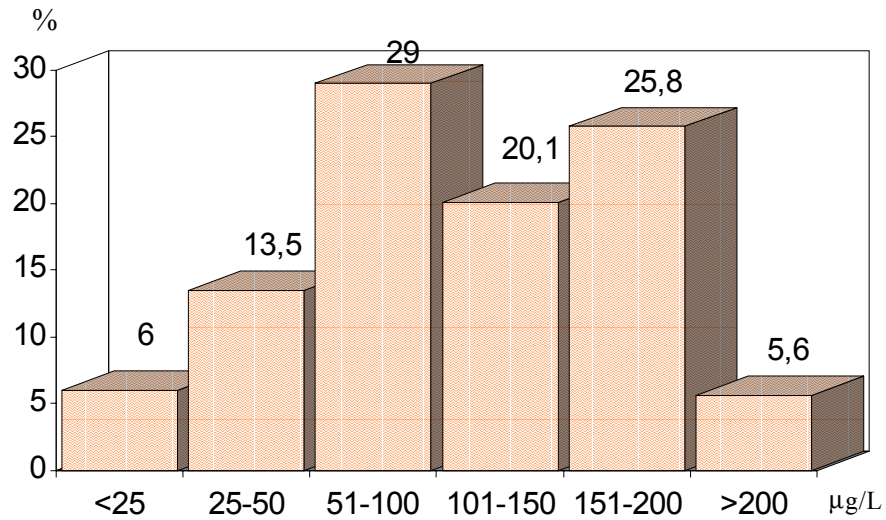


2. ELIMINACIÓN URINARIA DE YODO

2.1. Yoduria en toda la muestra y en función de la localización geográfica

Se determinó la yoduria en 733 niños (96,95% de la muestra), sin diferencias significativas en la proporción de niños procedentes de cada una de las zonas. El 28,9% (n=212) pertenecía a la zona Almijara, el 37,5% (n=275) a la zona Interior y el 33,5% (n=246) a la zona Costa. La distribución de la yoduria no se ajustó al modelo gaussiano (test w de Shapiro, p<0,00001) ni al considerar toda la muestra (**fig. 6**) ni al hacerlo en función de la procedencia (costa o interior) (**fig. 7**). En función de los intervalos de yoduria (**fig. 6, tabla 38**) el 6% (n=44) eliminó menos de 25 μg/L de orina, el 13,5% (n=99) eliminó entre 25 y 50 μg/L, el 29% (n=212) entre 51 y 100 μg/L, el 20% (n=147) entre 101 y 150 μg/L, el 25,8% (n=189) entre 151 y 200 μg/L y el 5,6% (n=42) más de 200 μg/L.

Fig. 6. Distribución de yoduria en intervalos (toda la muestra)



Aunque no había diferencia significa en las cifras de yoduria, en función de que los niños residieran en pueblos de costa o de interior (**fig. 7**), al desglosar la zona de interior en sus componentes (Almijara e Interior) (**fig. 8**) observamos que el 45% de las yodurias < 25 μg/L procedían de *Almijara*, el 38,5% de *Interior* y el 16% de *Costa*.

Tabla 38. Distribución de los intervalos de yoduria: (n, Fr, Fa) en toda la muestra

Intervalos de yoduria (µg/L)	n	F. Relativa %	F. Absoluta %
<25	44	6	6
25-50	99	13,5	19,5
51-100	212	29	48,5
101-150	147	20,1	68,6
151-200	189	25,8	94,4
>200	42	5,6	100,0

Fig. 7. Distribución de yoduria (costa e interior)

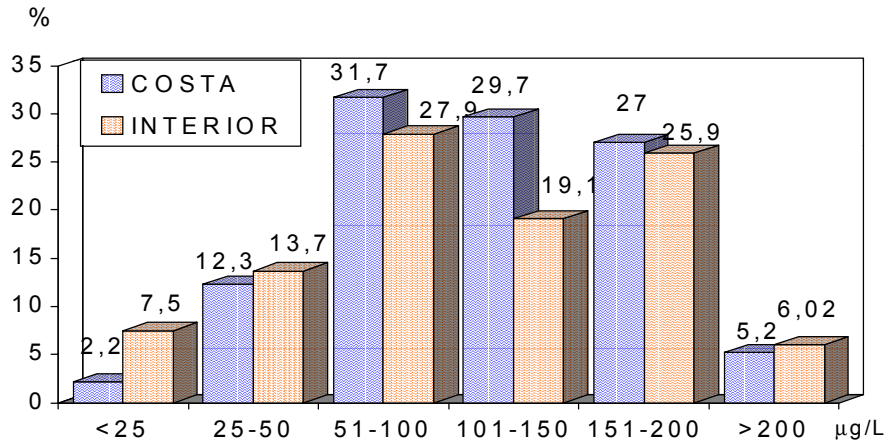
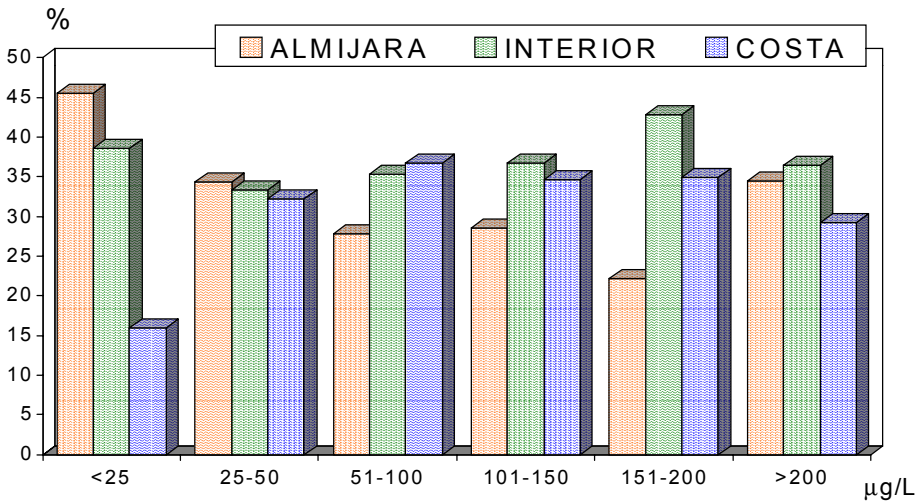


Fig. 8. Distribución de los intervalos de yoduria en cada zona



En la **fig. 9** se representa el porcentaje de yodurias ≤ 100 µg/L en toda la muestra y en cada una de las zonas. Mientras esta proporción no fue significativamente diferente del conjunto (45,3%) para las zonas Interior y Costa (45,8% y 47,9% respectivamente), en la zona Almijara la proporción de yodurias en el límite (≤100 µg/L) fue significativamente mayor (45,8%) (p = 0,05). En la fig. 9b podemos apreciar el gradiente de yodurias <25 µg/L entre las zonas Almijara y Costa. Cuando consideramos la frecuencia acumulada en la distribución de yodurias observamos que casi la mitad de la muestra (48,5%) eliminó una cantidad de yodo en orina igual o menor a 100 µg/L y casi el 20% (19,5%) eliminó una cantidad ≤ 50 µg/L (**tabla 38, fig. 10**).

Fig. 9a. Prevalencia de yodurias ≤ 100 µg/L en función de la zona

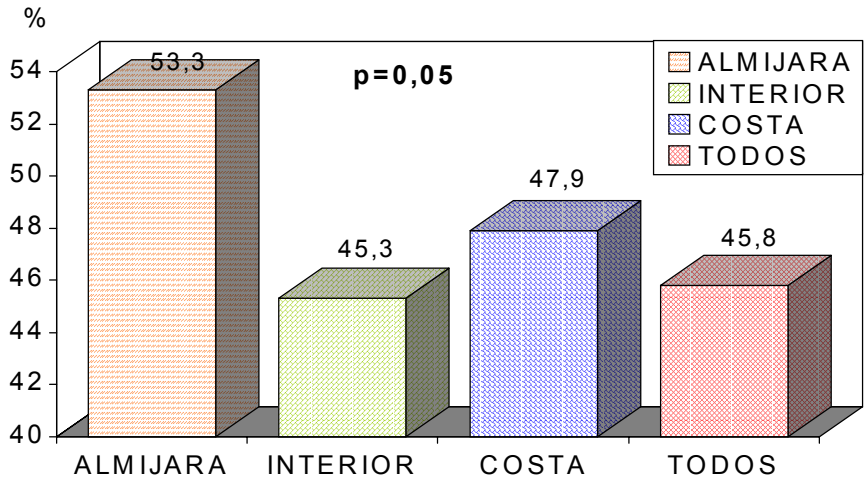
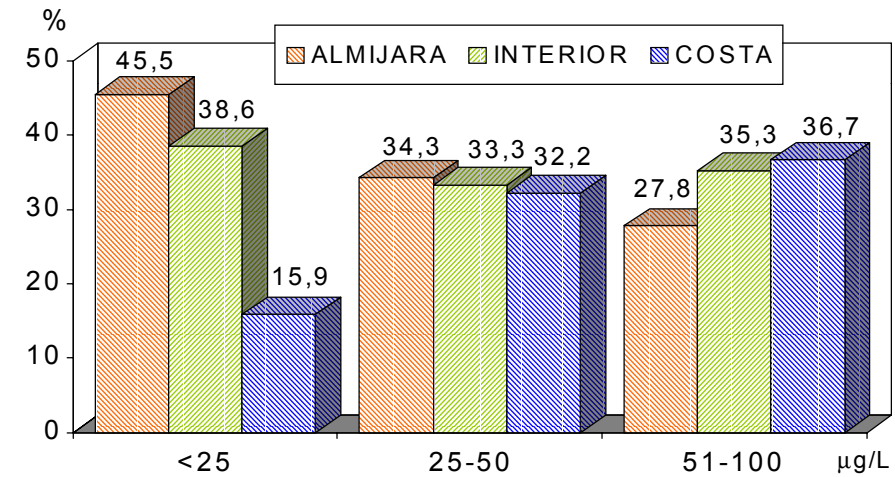
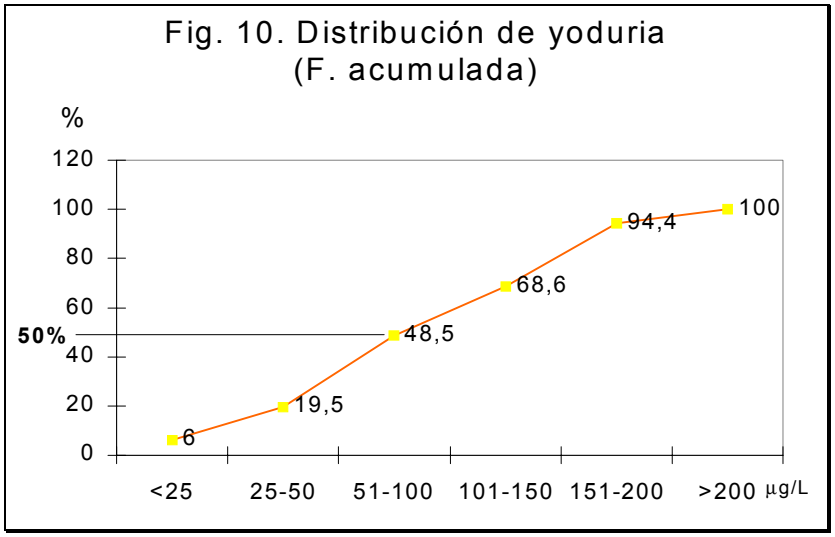
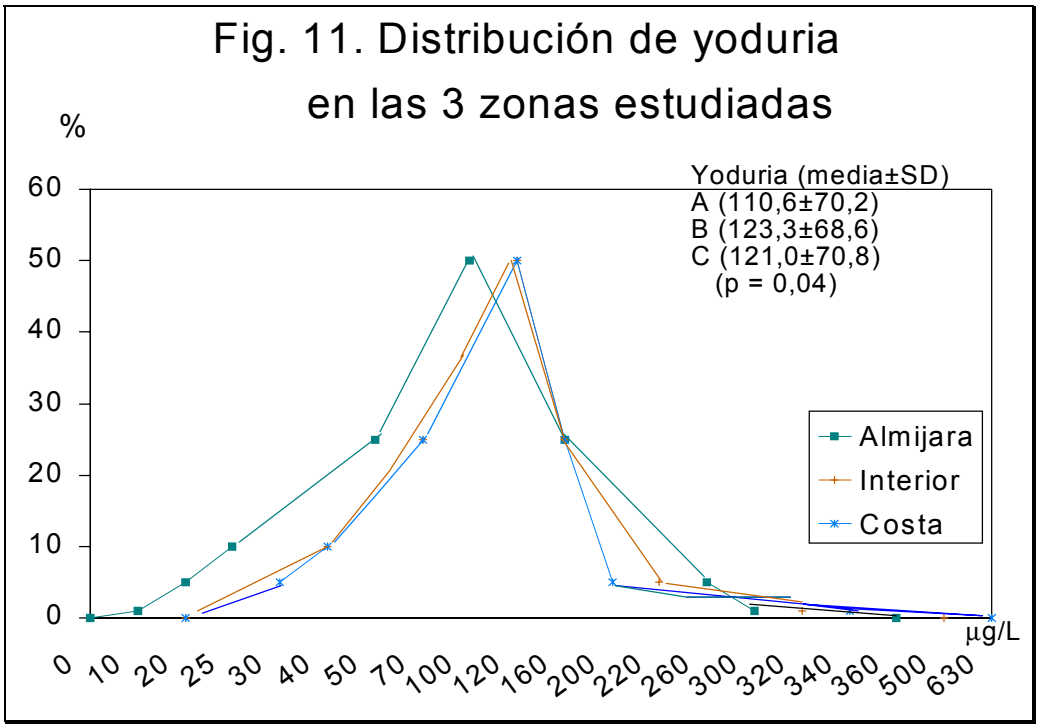


Fig. 9b. Distribución de yodurias bajas (≤100µg/L) en función de la zona





La **fig. 11** representa el polígono de frecuencias para la distribución de yoduria en las tres zonas. Es interesante destacar que aunque son de apariencia similar, los valores de la media y la mediana difieren ligeramente entre las tres zonas (más bajos en la zona A que en las zonas B y C). En la parte superior derecha de la misma figura se muestran las cifras de yoduria media (media ±SD) para cada zona y, en el vértice de los polígonos, la mediana (mientras en la zona A estaba en 100 µg/L, en las zonas B y C la mediana fue de 120 µg/L) (p = 0,04).



2.2. Yoduria en función de la edad y sexo de los niños

La distribución de yodurias no fue homogénea a lo largo de los años. Los niños mayores tendieron a eliminar menos yodo que los más pequeños, aunque esta diferencia sólo fue estadísticamente significativa en los niños (p = 0,01) y no en las niñas. En general, la yoduria fue mayor en los niños que en las niñas hasta los 12 años. En el grupo de mayores de 12 años, las niñas eliminaron más yodo que los niños (aunque las diferencias no fueron significativas) (**tabla 39, fig. 12**).

Fig. 12. Yoduria en niños y niñas en función de la edad

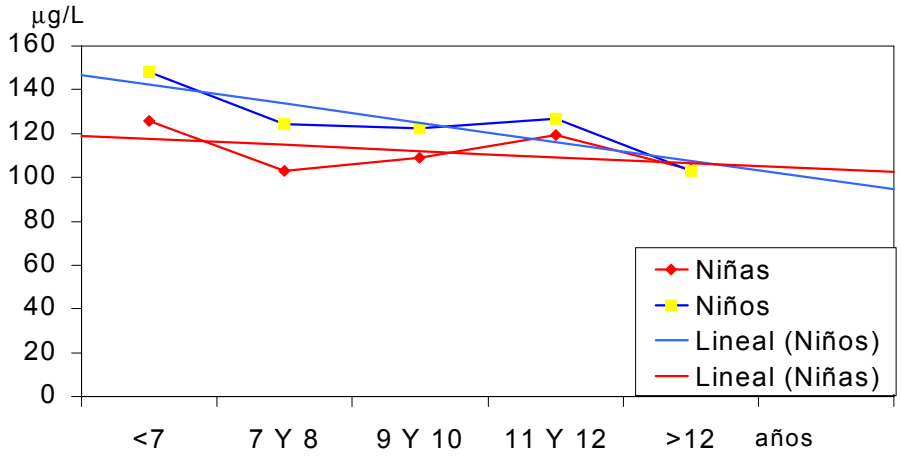


Tabla 39. Yoduria µg/L (media±SD) en función de la edad y sexo

Edad (años)	Niñas (µg/L)	Niños (µg/L)	p
<7	125 ± 69,5	147,9 ± 92,6	0,07
7-8	102,9 ±66,04	124,1 ± 91,2	(ns)
9-10	109,9 ± 52,6	122,4 ± 59,3	(ns)
11-12	119,3 ± 69,5	127,02 ± 49,6	(ns)
>12	103,5 ± 61,4	102,9 ± 69,9	(ns)
	(ns)	(p=0,01)	

2.3. Yoduria y superficie corporal

Al ajustar la yoduria en función de la superficie corporal (percentiles) los niños siguieron eliminando más yodo que las niñas, aunque sólo se alcanzó la significación estadística en el percentil 50 (P-50) de SC. (131,8±75,3 vs. 104,2±58,2) (p = 0,01) (**tabla 40, fig. 13**). Sin embargo, considerando en conjunto toda la muestra (Coeficientes de correlación r de Pearson), la yoduria no correlacionó con la superficie corporal de los niños (r de yoduria vs. S. corporal = -0,10; ns) (**tabla 44**).

Fig. 13. Yoduria en niños y niñas en función de la superficie corporal

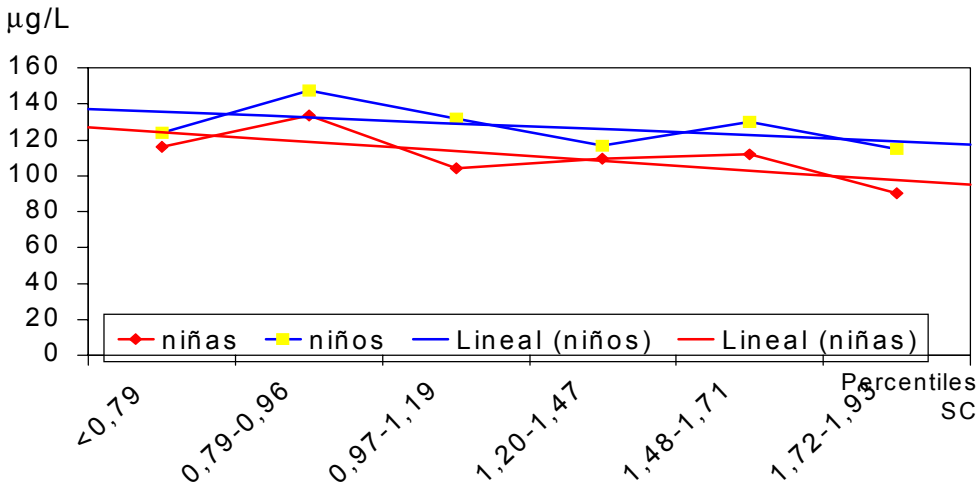


Tabla 40. Yoduria (media±SD) en función de la superficie corporal y el sexo

Percentil de SC	Niñas (µg/L)	Niños (µg/L)	p
p-5 (<0,79)	116,1 ± 78,2	124,2 ± 78,7	(ns)
p-20 (0,79-0,96)	133,5 ± 67,9	147,5 ± 98,3	(ns)
p-50 (0,97-1,19)	104,2 ± 58,2	131,9 ± 75,3	**0,01**
p-75 (1,20-1,47)	108,6 ± 53,9	116,4 ± 58,5	(ns)
p-95 (1,49-1,71)	111,66 ± 71,8	120,9 ± 76,8	(ns)
p-100 (1,72-1,93)	90,5 ± 43,45	114,7 ± 53,7	(ns)

3. YODURIA E INDICE YODO/CREATININA:

3. 1. Distribución de yoduria y cociente yodo/creatinina

En las primeras 513 muestras de orina se determinó, además del yodo, la creatinina ya que ha sido habitual en los estudios sobre bocio endémico expresar la yoduria tanto en microgramos de yodo por litro de orina (µg/L) como en microgramos de yodo por gramos de creatinina (µg/g). En nuestro estudio los valores del cociente yodo/creatinina (Y/C) no han sido superponibles a los de yoduria obtenidos en las mismas muestras (**fig. 14)**. Ninguna de las dos distribuciones se ha ajustado a la normalidad (*test w de Shapiro,* p<0,00001), presentando ambas una desviación hacia la izquierda y una cola hacia la derecha. El ajuste de la yoduria por la creatinina hace que la distribución sea aparentemente más homogénea, al hacerla más platicúrtica.

Fig. 14. Distribución de Frecuencias
Yoduria y Yodo/Creatinina

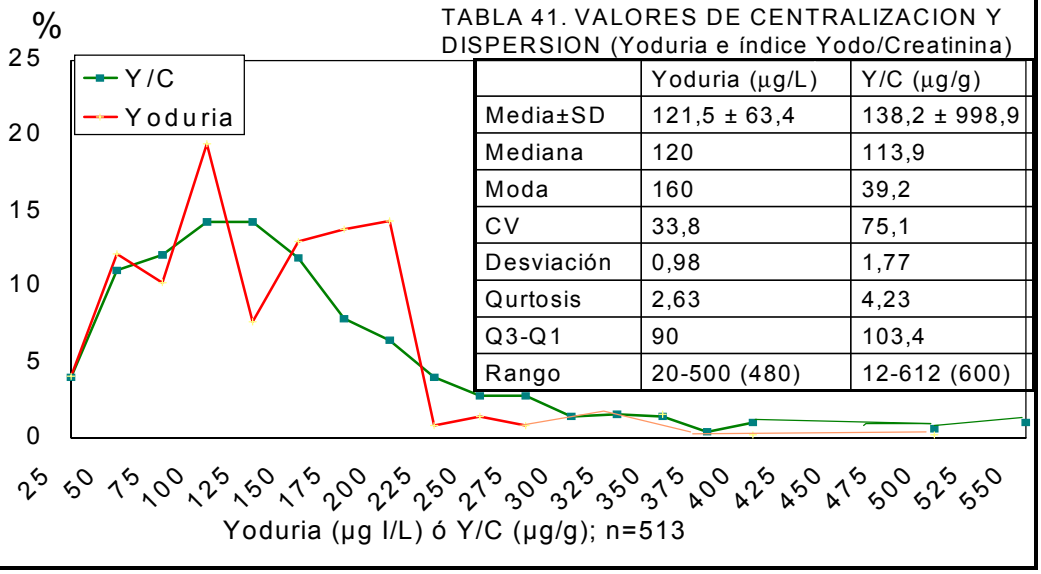


TABLA 41. VALORES DE CENTRALIZACION Y DISPERSION (Yoduria e índice Yodo/Creatinina)

	Yoduria (µg/L)	Y/C (µg/g)
Media±SD	121,5 ± 63,4	138,2 ± 998,9
Mediana	120	113,9
Moda	160	39,2
CV	33,8	75,1
Desviación	0,98	1,77
Qurtosis	2,63	4,23
Q3-Q1	90	103,4
Rango	20-500 (480)	12-612 (600)

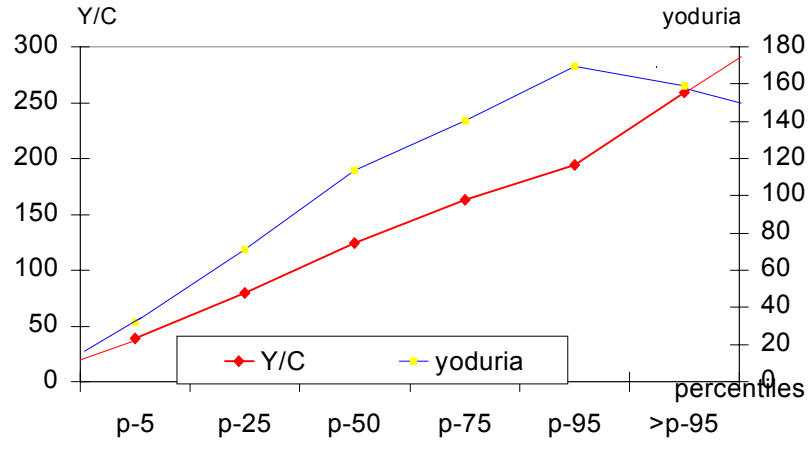
En la **tabla 41** (incluida a la derecha de la figura 14) se recogen los valores de centralización y dispersión de ambas distribuciones. Podemos observar que los valores de centralización (media, mediana y moda) de la distribución de Y/C (138,2; 115,9 y 39,2 µg/g) estuvieron más alejados entre sí que en la distribución de yoduria (121,5; 120 y

160 µg/L). También los índices de dispersión (CV, Desviación, Qurtosis y Rango) fueron mayores para la distribución de Y/C (75,1; 1,77; 4,25 y 600) que para la de yoduria (53,8; 0,98; 2,63 y 480). Es curioso señalar que mientras la moda en la distribución de yoduria fue de 160 µg/L, el valor más repetido en la distribución Y/C fue de 39,2 µg/g.

3. 2. Relación entre yoduria y cociente yodo/creatinina

Cuando calculamos los percentiles de ambas distribuciones observamos que, mientras la relación era gráficamente lineal hasta valores altos de yodo en orina (percentil 95) para valores superiores al P-95 la relación era discordante: mientras el incremento de yoduria por encima del percentil 95 se acompaña de un incremento del índice Y/C, el incremento del éste por encima del percentil 95 no se acompañan, necesariamente, de un incremento mayor de la yoduria (**fig. 15; tabla 42**). Esta falta de correlación entre los valores altos de ambas distribuciones, nos previene del papel que pueden jugar valores excesivamente bajos de creatinina cuando coinciden con valores también bajos de yodo en orina, sobre los valores elevados del cociente Y/C.

Fig. 15. Relación entre los percentiles de yoduria y cociente yodo/creatinina



Valores altos de yoduria (p95) se acompañan de valores altos de Y/C
Valores altos de Y/C (>p95) no se acompañan de valores mayores de Y

Tabla 42. Percentiles de yoduria y yodo/creatinina

percentiles	Yodo/creatinina (µg/L)	Yoduria (µg/g)
p-5	38,7 ± 29,9	32,2 ± 18,7
p-25	79,2 ± 66,5	71,3 ± 37,9
p-50	123,8 ± 84,1	113,8 ± 45,1
p-75	162,9 ± 84,6	140,2 ± 47,1
p-95	194,1 ± 116,1	169,4 ± 75,1
>p-95	258,9 ± 103,1	159,2 ± 75,3

Para ilustrar la disociación en los extremos de ambas distribuciones se presentan dos ejemplos (**tabla 43**). Por un lado, en el 36,2% de las determinaciones (n=187) había valores bajos tanto de yoduria (≤100 µg/L) como de creatinina en orina (≤0,5 g/L) (valor éste que corresponde al percentil 25 de la distribución de creatinina urinaria de toda la muestra). En el 24% de estos niños (n= 45) mientras la yoduria media era baja (58,3 µg/L) la media de la relación Y/C era alta (213,6 µg/g). Cuando coincidieron valores de yoduria > 100 µg/L y de creatinina > 0,5 g/L no había diferencias significativas entre yoduria y cociente yodo/creatinina (171,8 µg/L vs. 155,3 µg/g creatinina). Por otro lado, en 16 niños (3,1% de la submuestra) coincidían valores de yoduria mayores de 150 µg/L junto a valores de creatinina urinaria mayores de 2 g/L (correspondiente al percentil 95 de la distribución de creatininas urinarias de la muestra). En este subgrupo, mientras la yoduria media era alta (182,5 µg/L) el valor medio del índice Y/C era de sólo 77,7 µg/g. Por el contrario, cuando la yoduria fue inferior a 150 µg/L y la creatinina urinaria inferior a 2 g/L, la situación se invierte obteniéndose valores bajos de yoduria frente a valores aceptables del cociente Y/C (78,9 µg/L vs. 113,1 µg/g).

3.3. Correlación entre yoduria, cociente Y/C y superficie corporal

Como era (algebraicamente) de esperar (**tabla 44**) la yoduria correlacionó positivamente con el cociente yodo/creatinina (r de yoduria vs. Y/C = 0,47) (*coeficientes de correlación r de Pearson*) mientras la creatinina lo hacía negativamente (r de creatinina vs. Y/C = -0,51) (p<0,0001). La mayor influencia de la creatinina en el cociente

(0,51 > 0,47) nos indica que las variaciones en los niveles de creatinina han influido más que las variaciones de la yoduria, en los valores del índice yodo/creatinina. Además, los niveles de creatinina urinaria no han sido totalmente independientes de la yoduria (r de yoduria vs. creatinina = 0,20) ni de la superficie corporal de los niños (r de S. corporal vs. creatinina = 0,41) (p<0,0001). El yodo urinario, en cambio, no parece estar influido por la superficie corporal (r de S. corporal vs. yoduria = -0,1) y en el cociente yoduria/Superficie corporal parece influir más la yoduria (r de yoduria vs. yoduria/S. corporal = 0,88) que la propia Superficie corporal (r de S. corporal vs. yoduria/S. corporal = -0,49).

Tabla 43. Disociación entre yoduria y Y/C en los extremos de la distribución

"Condiciones"	n %	n	Yoduria (µg/L)	Y/C (µg/g)
Cr ≤ 0,5(p-25) & Y ≤100	186 (36,2)	45	78,3 ± 26,3	213,6 ± 118,5
Cr > 0,5 & Y > 100	255 (49,7)	255	171,8 ± 57,9	155,3 ± 71,7
Cr ≥ 2 (p-95) & Y ≥ 150	16 (3,1)	16	182,5 ± 36,2	77,7 ± 21,2
Cr < 2 & Y > 150	478 (93,1)	298	78,9 ± 37,2	113,07 ± 80,9

Cr= creatinina urinaria (g/L); Y=yoduria (µg/L); Y/C= µg/g.
p-25 y p-95 = percentiles de la distribución de creatinina urinaria.

Tabla 44. Coeficientes de correlación (r. de Pearson)

	Yoduria	Creatinina	Y/C	SC	Y/SC
Yoduria	1	0,20 (n=523)	0,57 (n=507)	-0,1 (n=710)	0,88 (n=710)
Creatinina		1	-0,51 (n=507)	0,41 (n=487)	-0,0025 (n=480)
Yoduria/Cr.			1	-0,48 (n=481)	0,646 (n=481)
Superficie C.				1	-0,49 (n=710)
Y/SC					1

Y/C= yoduria/creatinina urinaria; SC=superficie corporal;
Y/SC=yoduria/superficie corporal; Cr.=creatinina urinaria

4. PREVALENCIA DE BOCIO POR PALPACIÓN:

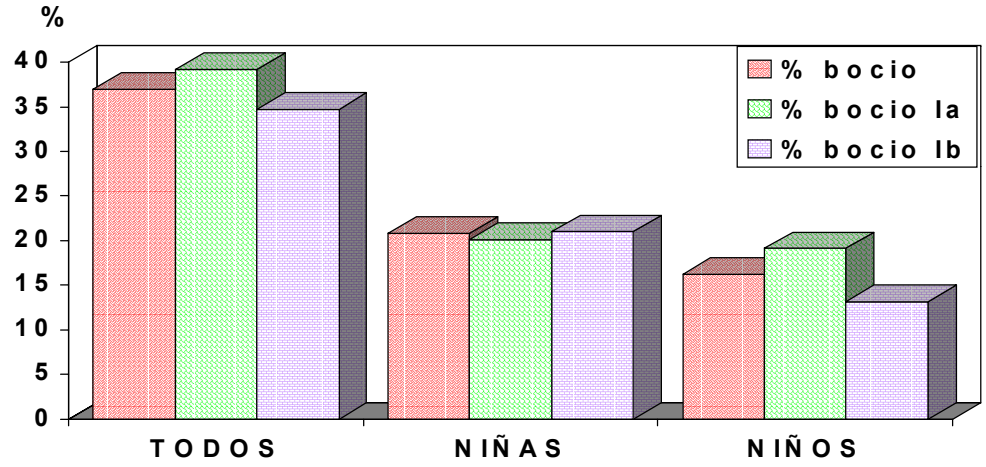
4.1. Tasa de bocio

La prevalencia de bocio encontrada en la comarca ha sido del 37% (20,8% de grado Ia y 16,2% de grado Ib). No había diferencias significativas en función del sexo ni para la prevalencia total (34,7% en niños vs. 39,2% en niñas) ni para la prevalencia de los grados "palpable" (Ia) (21,4% en niños vs. 20,1% en niñas) y "visible" (Ib), a pesar de que éste fue más frecuente en niñas que en niños (19% vs. 13%) (p = 0,09) (**tabla 45, fig. 16**).

Tabla 45. Prevalencia total y grado de bocio

	Niñas (%)	Niños (%)	Todos N	Todos %	p
Bocio	39,2	34,7	280	63	(ns)
Grado Ia	20,1	21,4	157	20,8	(ns)
Grado Ib	19,1	13,2	123	16,2	0,09
No bocio	60,8	65,3	476	63,0	(ns)
TODOS	52 %	48 %	756	100,0	(NS)

Fig. 16. Prevalencia total y grado de bocio en función del sexo



Sólo dos casos tenían bocio grado II (0,26%) (incluidos en la tabla como Ib). Había un niño que había sido intervenido a los pocos meses de nacer por un quiste del conducto tirogloso al que, por la dificultad de palpación secundaria a la cirugía, se le realizaron tanto el estudio ecográfico como el audiométrico y hormonal (para descartar alteraciones).

4.2. Prevalencia de bocio en función del sexo y la edad

La tasa total de bocio (Ia+Ib+II) fue significativamente diferente en función de la edad. La menor prevalencia se observó en los mayores de 12 (29,2%) y menores de 7 años (30%) y la mayor en el grupo de 7 y 8 años (50,5%), siendo la prevalencia media de los niños de entre 9 y 12 años del 43% (**tabla 46**) (P<0,0001). En general el grado Ia fue más prevalente que el grado Ib en todas las edades, aunque entre los niños de 7 y 8 años la prevalencia de Ib fue ligeramente superior que la de Ia (30,5% vs. 20,1%) (**tabla 46, fig. 17**). En función del sexo, y hasta los 12 años de edad, la prevalencia de bocio no fue significativamente diferente. A partir de esta edad, la prevalencia fue claramente mayor en las niñas que en los niños (34,8% vs. 22,2%) (p = 0,05) (**tabla 47, fig. 18**).

4.3. Distribución del grado de bocio en función del sexo y la edad

Aunque, como se acaba de comentar, la prevalencia de bocio no fue significativamente diferente entre niños y niñas hasta la edad de 12 años (**tabla 47, fig. 18**), la distribución del grado de bocio fue algo diferente a lo largo de los años, en función del sexo. En general, el bocio *Ia* fue ligeramente más prevalente en niños que en niñas, hasta los 12 años. A partir de esta edad, la prevalencia ha sido mayor en las niñas que en niños (22,02 vs. 15,5%). El grado *Ib, en cambio,* ha sido más prevalente en niñas para todos los grupos de edad, excepto en el grupo de 7 y 8 años en el que la prevalencia fue ligeramente superior en niños que en niñas (30,9 vs. 28,6%) (**tabla 48, fig. 19)**.

Tabla 46. Prevalencia total y grado de bocio en función de la edad

Edad (años)	Bocio Ia (%)	Bocio Ib (%)	% bocio (Ia+Ib)
<7	17,8	12,1	30
7-8	20,01	30,5	50,5
9-10	23,8	19,8	43,6
11-12	24,8	17,8	42,6
>12	19,1	10,1	29,2

Fig. 17. Prevalencia total y grado de bocio en función de la edad

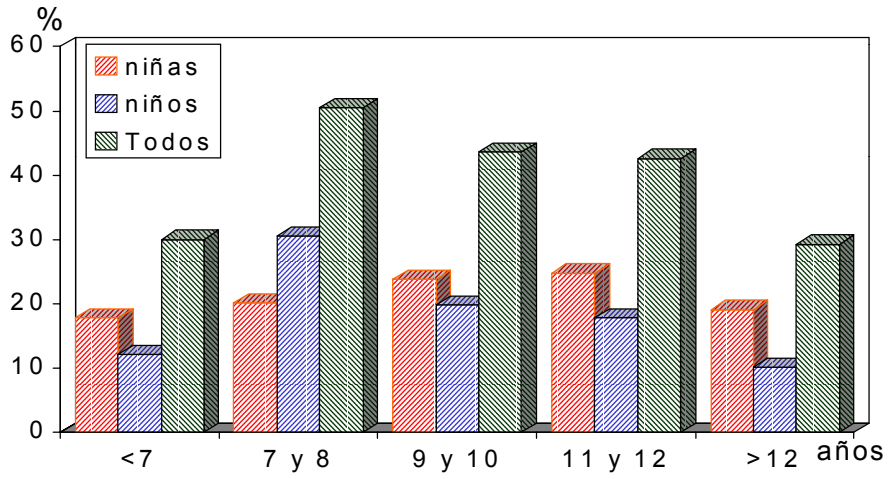


Tabla 47. Distribución de la prevalencia de bocio en función de la edad y sexo

Edad (años)	Niñas % bocio	Niños % bocio	Todos % bocio	p
<7	34,4	25,7	30	(ns)
7-8	48,8	52,3	50,5	(ns)
9-10	42,5	44,8	43,6	(ns)
11-12	42,5	42,5	42,6	(ns)
>12	34,8	22,25	29,2	0,05

Fig. 18. Prevalencia de bocio en función de la edad y sexo

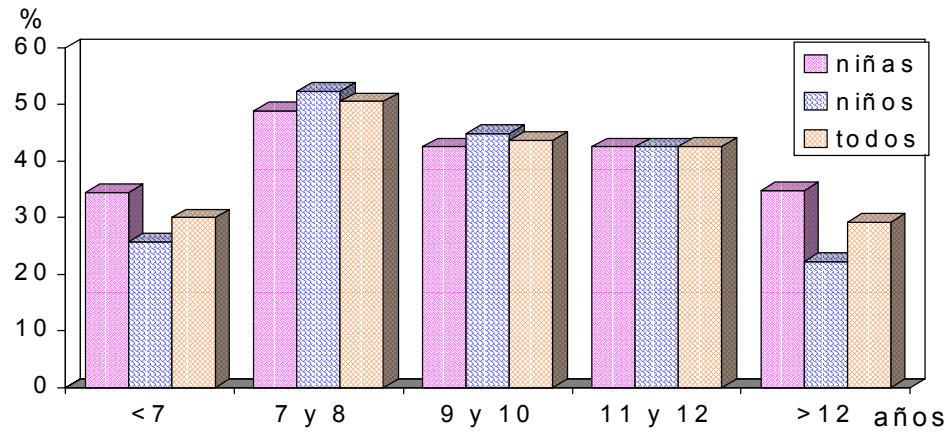
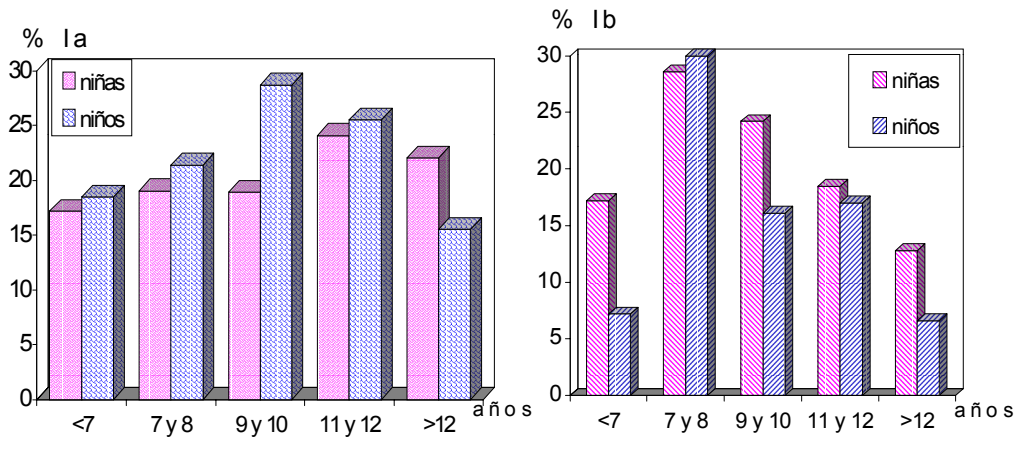


Tabla 48. Distribución del grado de bocio en función de la edad y sexo

Edad (años)	Niñas		Niños		Todos	
	% Ia	% Ib	% Ia	% Ib	% Ia	% Ib
<7	17,2	17,2	18,5	7,2	17,9	12,1
7-8	19,0	28,6	21,4	30,9	20,2	29,7
9-10	18,9	24,2	28,7	16,1	23,6	20,3
11-12	24,1	18,5	25,5	17,0	24,7	17,8
>12	22,0	12,8	15,5	6,6	19,1	10,0

Fig. 19. Distribución del bocio Ia y Ib en función de la edad y el sexo



4.4. Prevalencia de bocio en función de la localización geográfica

La prevalencia total de bocio ha sido significativamente más alta en los municipios de interior (zonas A+B) (43,9%), que en los de costa (25,4%). Estas diferencias se mantuvieron al ajustar la muestra en función del sexo, tanto para las niñas (46% en zonas de interior vs. 28% en zonas de costa) como en niños (41% en interior vs. 21,5% en costa) (p<0,0001) (**fig. 20**). Sin embargo, no todos los municipios de interior se comportaron de la misma manera. Tanto la prevalencia total de bocio como la de bocio *Ib* fue muy superior en la zona *Almijara* que en las zonas *Interior* o *Costa:* la prevalencia total de bocio en la zona A fue del 59,7% frente al 29,2% en la zona B y el 25,4% en la zona C. Y la prevalencia de bocio *Ib* en la zona A fue del 31,8% frente al 10,9% en la zona B y el 8,06% en la zona C (p<0,0001) (**fig. 21**).

Fig. 20. Prevalencia total de bocio en función de la zona

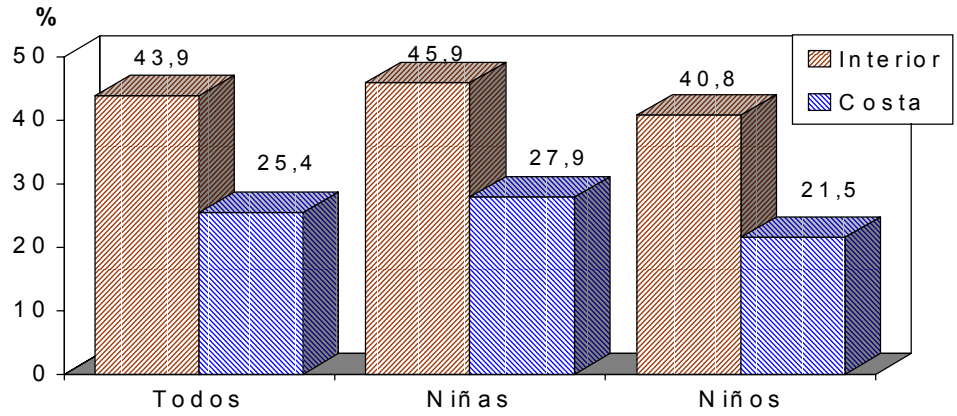
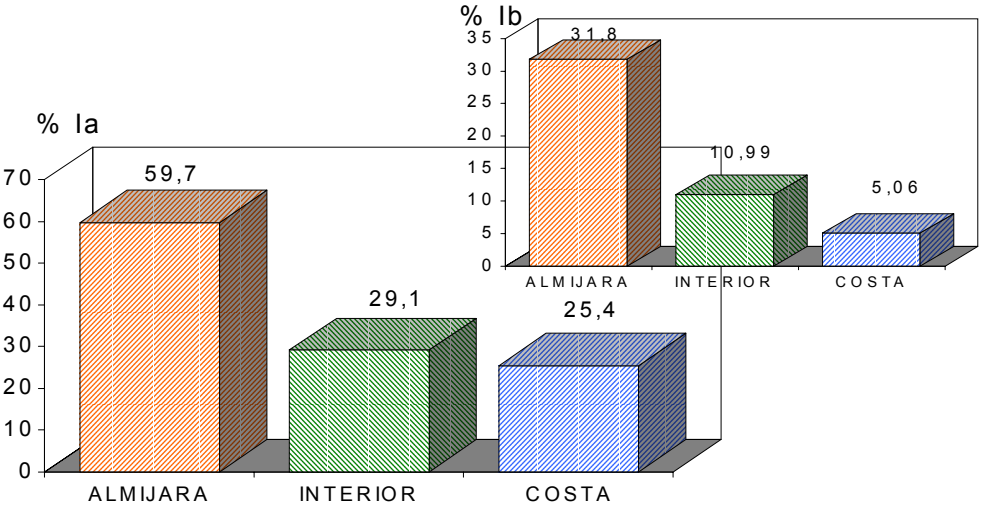


Fig. 21. Prevalencia total de bocio y bocio Ib en las tres zonas



Dentro de la misma zona no había diferencias significativas en la prevalencia de bocio en función del sexo: en la zona A (*Almijara)* afectaba al 64,8% de las niñas y al 54,8% de los niños; en la zona B (*Interior*) al 30,1% de las niñas y al 28,1% de los niños y en la zona C (*Costa*) al 28,1% de las niñas y el 21,5% de los niños (**fig. 22**). La distribución del grado de bocio (*Ia* o *Ib*) también ha sido diferente en función de la zona de residencia. Mientras en las zonas *Interior* y *Costa* prevalecía el bocio palpable (*Ia*) frente al bocio visible (*Ib*) (*Interior:* 18,1% *Ia* vs. 10,9% *Ib; Costa* : 17,3% *Ia* vs. 8,06% *Ib*) en la zona *Almijara* la prevalencia de *Ib* ha sido algo mayor que la de *Ia* (31,8% *Ia* vs. 27,8% *Ib*) (**fig. 23**).

Fig. 22. Prevalencia total de bocio en función del sexo y zona

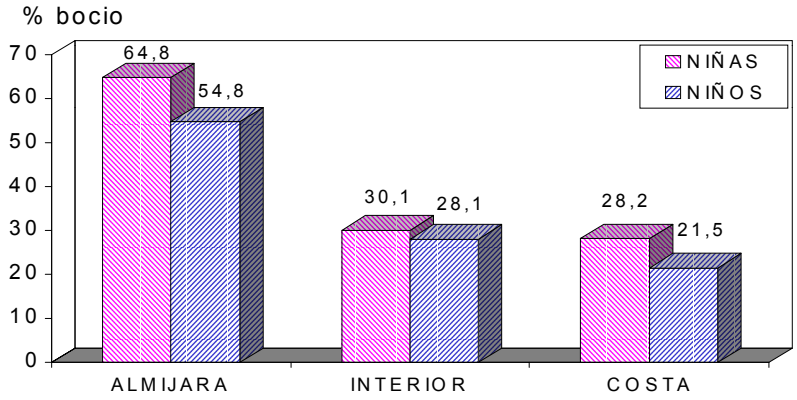
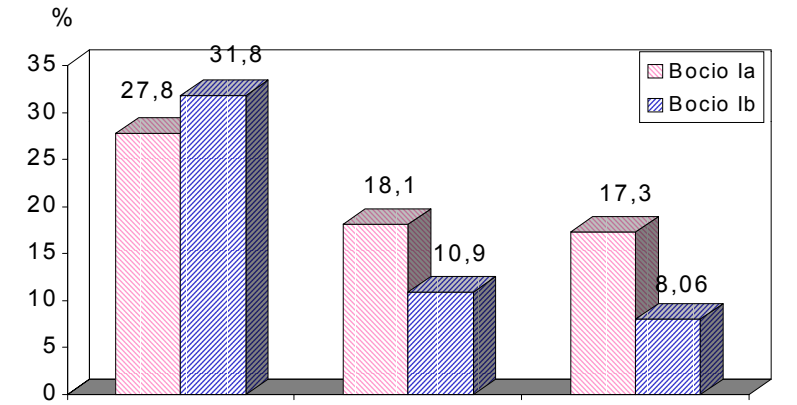
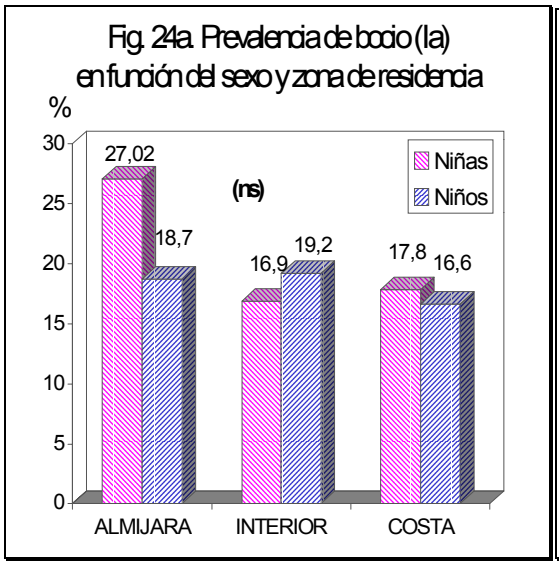


Fig. 23. Prevalencia de bocio Ia y Ib en función de la zona



Al analizar la distribución del grado de bocio en función del sexo y la zona de procedencia también se observa también una tendencia diferente entre las tres zonas (aunque las diferencias no eran estadísticamente significativas) (**tabla 49**).

En cuanto al bocio "sólo palpable" (*Ia*), mientras en las dos zonas de interior (*Interior* y *Almijara*) la prevalencia ha sido algo mayor en niños que en niñas, en la zona de costa la prevalencia ha sido ligeramente superior en niñas que en niños (**fig. 24a**). El bocio "palpable y visible" (*Ib*) ha sido más ligeramente más frecuente en niñas que en niños en las tres zonas (58,3% vs. 47,6% en la zona A; 34,1% vs. 15,8% en la zona B y 23,8% vs. 5% en la zona C, respectivamente) (**fig. 24b)**.



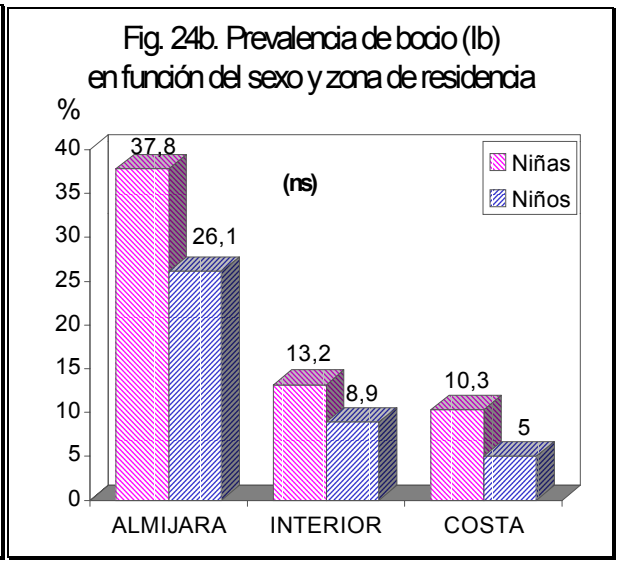


Tabla 49. Distribución del grado de bocio en función de la zona de residencia

Zona	Bocio Ia (%) Niñas	Bocio Ia (%) Niños	Bocio Ib (%) Niñas	Bocio Ib (%) Niños
ALMIJARA	27,02	28,7	37,8	26,1
INTERIOR	16,9	19,2	13,2	8,9
COSTA	17,8	16,6	19,3	5,1
AXARQUIA	20,1	21,5	19,1	13,2

MENU SALIR

5. BOCIO Y YODURIA

5.1. Prevalencia de bocio en función de la yoduria

La prevalencia de bocio no fue significativamente diferente para los distintos intervalos de yoduria, ni al considerar la prevalencia total (**fig. 25**) ni al hacerlo en función del grado de bocio (*Ia* o *Ib*) (**fig. 26a**). Sólo al considerar aisladamente el grado *Ib* apreciamos una correlación negativa entre los niveles de yoduria y prevalencia de bocio siendo éste más frecuentes en los niños que eliminaron ≤ 100 µg/L de orina frente a los que eliminaban más de 100 µg/L (19% vs. 13%) (p = 0,05) (**fig. 26b**).

Fig. 25. Distribución de la prevalencia de bocio en función de la yoduria

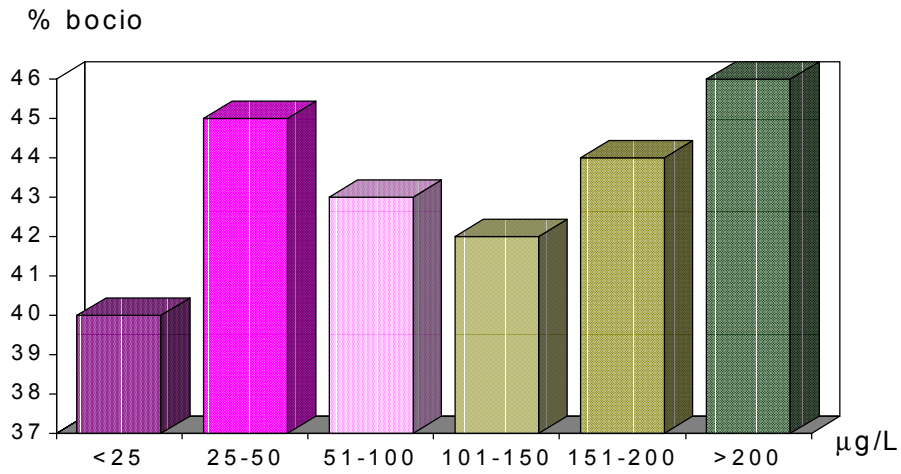
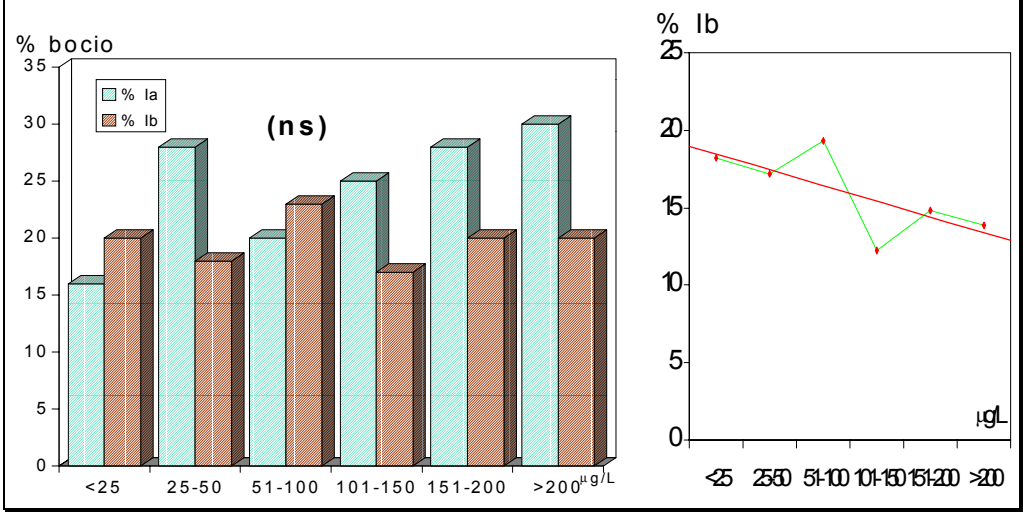


Fig. 26. Distribución del grado de bocio y bocio Ib en función de la yoduria



5.2. Prevalencia de bocio y yoduria en cada uno de los pueblos estudiados

Aunque la información puntual de cada pueblo debe tomarse con precaución pues la posibilidad de cometer un error en la decisión estadística es alta para cada pueblo, en 5 de los 15 pueblos estudiados la tasa total de bocio ha sido mayor del 60% y en tres de ellos, la prevalencia de bocio *Ib* ha oscilado entre el 31% y el 47% (**tabla 50**). En 4 de estos municipios la mediana de yoduria ha sido ≤ 90 µg/L y en dos de ellos (Corumbela y Salares) el porcentaje de yodurias <50 µg/L superaban el 20% (24,2% y 38,4%, respectivamente) (con 12 y 15 % de yodurias <25 µg/L).

La mediana de yoduria ha oscilado entre los 80 µg/L de Alcaucín y los 160 µg/L de Almachar. Debemos señalar que en los dos pueblos con mediana de yoduria ≥150 µg/L (Arenas y Almachar) no se pudo realizar el estudio de campo en la fecha prevista por problemas ajenos a nuestra voluntad (a pesar de estar entregadas las encuestas y concertado el día). Cuando se realizó la palpación y recogida de orina (varios meses después) las madres de estos niños dijeron consumir sal yodada desde varios meses antes de realizar el estudio (lo que se refleja en las cifras de yoduria), confirmando la importancia de la información a la población en este sentido.

Tabla 50. Municipios estudiados, yoduria y bocio

Municipio (n) zona	% bocio	% Ib	Yoduria (µg/L) (Me)	Y media (µg/L)	Yoduria < 50 µg/L	Yoduria < 25µg/L
Alcaucín (37) B	32,4	18,9	80	94,8	12,1	9
Almachar (62) B	38,7	14,5	160	130,1	15,8	-
Árchez (36) A	66,6	40,0	90	104,7	17,8	-
Arenas (35) B	28,5	2,8	150	127,0	9,1	3
Benajarafe (55) C	10,9	3,6	140	129,6	18,2	7
C. Aceituno (60) B	21,6	5,0	140	93,7	16,6	6
C. Albaida (67) A	67,1	31,3	105	122,2	15,1	6
Caleta (92) C	32,6	6,5	120	126,8	13,04	2
Corumbela (30) A	63,8	47,2	90	94,7	24,2	12
El Morche (99) C	25,2	10,1	100	110,9	12,4	1
Frigiliana (88) B	25,1	12,5	120	115,7	14,7	7
Salares (15) A	64,2	20,5	90	73,4	38,4	15
Sayalonga (56) A	58,9	26,7	120	130,1	6,0	5
Sedella (23) A	21,7	13,0	90	90,0	38,9	19

5.3. Predicción del riesgo de tener bocio

En la **tabla 51** se resumen 5 modelos de regresión logística, tomando como variable dependiente la presencia o no de bocio y como variables independientes la localidad (zona geográfica), edad, sexo, yoduria y Superficie corporal de los niños. La variable que más ha influido en la presencia de bocio ha sido la zona donde residía el niño (OR = 2,05; IC al 95% = 1,76-2,15). La edad ha sido la única variable de confusión que ha merecido la pena retener en el modelo y que, lejos de disminuir la fuerza de la asociación entre bocio y localidad, la ha aumentado pasando de un OR de 2,05 a un OR de 2,36 (IC = 1,97-2,81). Al incluir la yoduria el OR aumentó ligeramente (OR = 2,43) pero ni el sexo ni la superficie corporal, incluidos en los restantes modelos, han conseguido mejorar sustancialmente el OR de tener bocio en función de la localidad (OR = 2,43; IC = 2,00-2,96).

Tabla 51. Odds Ratio (OR).
Variable dependiente: prevalencia de bocio

Variables independientes	OR	IC 95 %
Localidad	2,05	1,76-2,13
Localidad Edad	2,36	1,97-2,81
Localidad Edad Yoduria	2,41	1,98-2,93
Localidad Edad Yoduria Sexo	2,43	2,00-2,96
Localidad Edad Yoduria Sexo Superficie corporal	2,43	2,00-2,96

MENU SALIR

6. FUNCIÓN TIROIDEA EN LA POBLACIÓN ESCOLAR DE LA AXARQUÍA

6.1. Descripción de la submuestra en la que se realizaron las determinaciones.

Se tomaron muestras de sangre en 383 niños para la determinación de TSH, $T4_L$, $T3_L$, Tg y anticuerpos antitiroideos. En esta submuestra (**tabla 52**) no había diferencias significativas en cuanto a sexo: 202 eran niñas (52,7%) y 181 eran niños (47,3%). En función de la procedencia, el 39,4% (n=151) procedían de la zona Almijara; el 38,4% (n=147) de la zona Interior; y el 22,2% (n=85) de la zona Costa. En función de la palpación, el 35% (n=134) había sido catalogados "sin bocio" (el 49,3% de las niñas y el 50,7% de los niños) mientras el 65% (n=249) había sido catalogados "con bocio" (54,6% de las niñas y 45,4% de los niños). De los niños "con bocio" el 36% era bocio Ia (52,1% niñas y 47,8% niños); y el 28,9% bocio Ib (56,7% niñas y 42,3% niños). La distribución de los niños en función de la edad era similar a la muestra de la que se tomaron (22,4% eran menores de 7 años; 14,4% tenían entre 7 y 11 años; 27,7% tenían entre 11 y 12 años; y 20,8% eran mayores de 12 años). Las **tablas 53 a 56** muestran la distribución de estas determinaciones en función de la edad y sexo de los niños.

Tabla 52. Descripción de la submuestra: Procedencia y prevalencia de bocio

ZONA	Niñas			Niños			Todos		
	n	(%)	% bocio	n	(%)	% bocio	N	(%)	% bocio
Almijara	79	(42,3)	86,1	72	(47,7)	84,7	151	(39,4)	51,8
Interior	73	(49,7)	49,3	74	(50,3)	43,2	147	(38,4)	27,3
Costa	50	(58,8)	64,1	35	(41,3)	57,1	85	(22,2)	20,8
Todos	202	(52,7)	54,6	181	(47,3)	45,4	383	(100,0)	65,0

6.2. Distribución de TSH, T4, T3 y Tg en función de la edad y el sexo.

La TSH media fue de 2,65 μIU/ml. El valor de TSH no se modificó sustancialmente en función de la edad ni el sexo. En la **tabla 53** se muestran estos valores y se incluyen los niños con TSH> 5 μUI/ml dentro de cada grupo de edad. Los valores medios de T4 (15,19 pmol/L) tendieron a disminuir con la edad, tanto en niños como en niñas (p=0,0001), sin diferencias significativas en función del sexo salvo en el grupo de 11-12 años en el que los niños tuvieron valores de T4 ligeramente superiores que las niñas (15,02±2,18 vs. 14,03±2,17 pmol/L) (p = 0,03) (**tabla 54**). Los niveles medios de T3 (5,99 pmol/L) al igual que los de T4, tendieron a disminuir con la edad, especialmente a partir de los 12 años tanto, en niñas (p = 0,0001) como en niños (p = 0,01). Sólo en los mayores de 12 años la T3 fue significativamente mayor en los niños que en las niñas (p = 0,0003) (**tabla 55**).

La tiroglobulina media fue de 9,6 ng/ml (**tabla 56**). Las diferencias entre sexos no fueron significativas salvo en el grupo de 11-12 años en el que los valores fueron más altos en niños que en niñas (12,45±9,84 vs. 8,87±733) (p = 0,03). A lo largo de los años el comportamiento de las cifras de Tg no fue constante aunque, en general, fue más baja en los niños mayores (>12 años) respecto a los más pequeños (<7 años) tanto en niños (7,3±4,24 vs. 10,8±5,37) (p = 0,02) como en niñas (10,35±11,31 vs. 12,21±7,04) (p=0,01). En conjunto, el 62,2% de la muestra ha tenido valores medios inferiores a 10 ng/ml (n=237) mientras el 37,8% superaron esta cifra (n=144): de éstos el 31,4% tenía valores entre 10 y 19.9 ng/ml (n=120); el 5,2% entre 20 y 39,9 ng/ml (n=20); y el 1,05% ha superado los 40 ng/ml (n=4) (**tabla 57**) (junto a esta tabla se muestran los criterios de deficiencia en función de la mediana poblacional de Tg) (Gamberg, 1996).

La **tabla 57** recoge los valores de Tg media) y la **tabla 58** los valores de mediana de Tg para toda la población estudiada y para cada zona. Aunque los valores de la mediana no han superado los 10 ng/ml ni para el conjunto de la población ni en ninguna de las zonas, han sido valores muy cercanos y (como se ha comentado) casi el 40% de los valores de Tg media han sido superiores a este valor estimado “de seguridad”. En función de la edad, sólo los niños menores de 7 años tuvieron cifras de mediana de Tg que sobrepasaban el valor de 10 ng/ml.

Tabla 53. Función tiroidea (I): TSH (µUI/ml) y prevalencia de hipotiroidismo

Edad (n) (niños/niñas)	TSH (niñas)	TSH (niños)	P	TSH>5 (n)
<7 (49/38)	2,52±1,06	2,83±1,22	(ns)	3
7-8 (26/28)	2,30±0,94	2,56±0,94	(ns)	2
9-10 (54/52)	2,61±1,47	2,68±1,31	(ns)	7
11-12 (28/28)	2,30±0,89	2,66±1,80	(ns)	1
>12 (45/35)	2,94±4,06	2,82±2,83	(ns)	5
	(ns)	(ns)		

Tabla 54. Función tiroidea (II): T4 (pmol/L)

Edad (n) (niñas/niños)	T4 niñas (media ± SD)	T4 niños (media ± SD)	p
<7 (49/38)	16,15±1,9	15,8±2,13	(ns)
7-8 (26/28)	16,73±1,2	16,02±8,5	(ns)
9-10 (54/53)	15,18±1,2	15,80±1,8	(ns)
11-12 (28/28)	14,03±2,17	15,02±2,18	0,03
>12 (45/35)	13,80±2,08	13,20±2,32	(ns)
	(p=0,0001)	(p=0,0001)	

Tabla 55. Función tiroidea (III): T3 (pmol/L)

Edad (n) (niñas/niños)	T3 niñas (media±SD)	T3 niños (media±SD)	p
<7 (49/38)	6,03±0,55	6,11±1,2	(ns)
7-8 (26/28)	6,52±0,71	6,22±0,99	(ns)
9-10 (54/52)	6,14±1,03	6,14±0,61	(ns)
11-12 (28/28)	6,09±0,70	6,09±0,73	(ns)
>12 (45/35)	5,05±0,67	5,76±0,87	0,0003
	(p=0,0001)	(p=0,01)	

Tabla 56. Función tiroidea: Tg (ng/ml)

Edad (n) (niñas/niños)	Tg niñas (media ± SD)	Tg niños (media ± SD)	p
<7 (49/38)	12,21±7,04	10,80± 5,37	(ns)
7-8 (26/28)	8,98±4,75	12,08±17,03	(ns)
9-10 (54/52)	9,67±7,09	10,17±6,78	(ns)
11-12 (28/28)	8,87±7,33	12,45±9,84	0,03
>12 (45/35)	10,35±11,3	7,30±4,24	(ns)
	(p=0,01)	(p=0,02)	

Tabla 57. Distribución de tiroglobulina en la muestra (n=381)

Tiroglobulina media (ng/ml) (n=381)	(n)	%
<10	237	62,2
>10	144	37,8
10,1-19,9	120	31,7
20,0-39,9	20	5,25
>40	4	1,05

Criterios de TDY: mediana poblacional de tiroglobulina

Grados de deficiencia	Tiroglobulina (ng/ml)
Leve	10-19,9
Moderada	20-39,9
Alta	≥ 40

Tabla 58. Prevalencia de TDY en función de las cifras de Tg

	Mediana (ng/ml)
Todos	8,9
Almijara	8,15
Interior	9,15
Costa	9,7
<7	10,3
7-8	9,4
>8-10	8
>10-12	9,25
>12	8

6.3. Presencia de hipotiroidismo

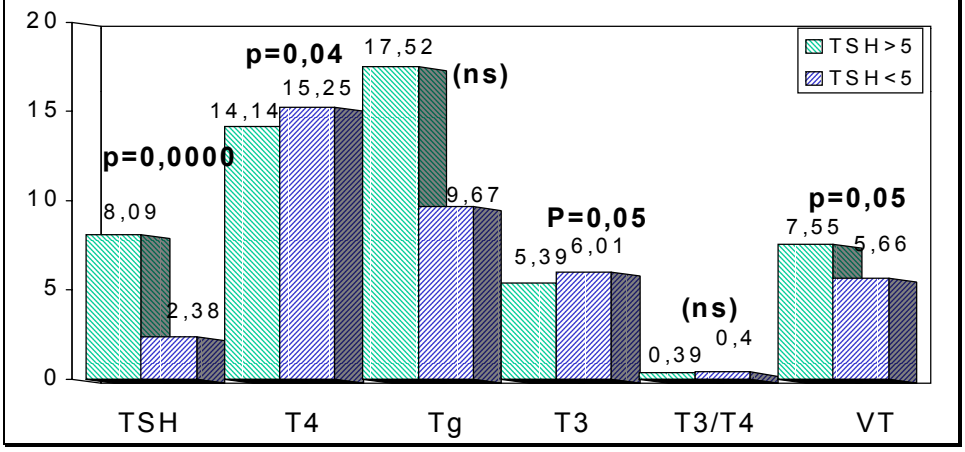
De los 383, 18 tuvieron valores de TSH superiores a 5 μUI/ml. La prevalencia de hipotiroidismo subclínico en nuestro estudio, pues, ha sido del 4,7% (44,4% eran niñas y 55,5% niños). Los niños con TSH >5 μUI/ml se han distribuido a lo largo de todos los grupos de edad (**tabla 53**). De ellos sólo 4 han necesitado tratamiento con hormonas tiroideas, tras ser valorados por el endocrino pediatra: dos niñas de 9 y 14 años y dos niños de 11 y 13 años. En estos 18 niños han habido diferencias significativas en cuanto al volumen tiroideo (7,55±4,8 vs. 5,66±2,8 ml) y valores de TSH (mayores que en los niños con TSH <5 μIU/ml), así como en los valores de T4 (14,14±2,47 vs. 15,25±2,3 pmol/L) (p=0,04) y T3 (5,39±1,26 vs. 6,02±0,82 pmol/L) (p=0,05) que han sido menores que en el grupo de niños con TSH dentro del rango normal. En cambio, no había diferencias significativas en las cifras de yoduria (148,33±10,4 vs.114,02±65 μg/L), Tg (17,52±23,97 vs. 9,67±6,6 ng/ml), ni el cociente T3/T4, (0,39±0,11 vs. 0,40±0,06) entre los niños con TSH mayor o menor de 5 μIU/ml (t**abla 59, fig. 27**). Los niños con TSH >5 μIU/ml han tenido con más frecuencia anticuerpos anti-peroxidasa (TPO) positivos (33,3% vs. 2,4%) mientras los anticuerpos anti-receptor de TSH han sido menos frecuentes (5,5% vs. 7,3%) que en el resto de los niños.(**tabla 59**) En la mayoría de las estratificaciones hechas a lo largo del estudio - estudio audiométrico y ecográfico - estos niños han sido retirados del análisis. (Ningún niño de los estudiados tuvo la TSH inferior a 0,5 μUI/ml).

Tabla 59. TSH, Tg, VT, T4, T3/T4, yoduria y Ac. antitiroideos en función de TSH > o < de 5 μUI/ml

	TSH< 5μUI/ml	TSH > 5μUI/ml	p
TSH (μUI/ml)	8,09±5,94	2,38±0,93	0,0000*
Tg (ng/ml)	17,52±23,97	9,67±6,6	(ns)
VT (ml)	7,55±4,8	5,66±2,8	0,05*
T4 (pmol/L)	14,14±2,47	12,25±2,3	0,04*
T3 (pmol/L)	5,39±1,26	6,02±0,82	0,05*
T3/T4	0,39±0,11	0,40±0,06	(ns)
Edad media (años)	9,89±3,10	9,52±2,84	(ns)
Yoduria (μg/L)	148,3±10,4	114,01±65	(ns)
Sexo (F/M) %	44,4/55,5	53,20±46,8	(ns)
TPO> 20 UI/ml	33,3 (n=6)	2,4 (n=11)	
TBIAb>10 %	5,5 (n=1)	7,6 (n=27)	

** Diferencias significativas en TSH, VT, T3 y T4*

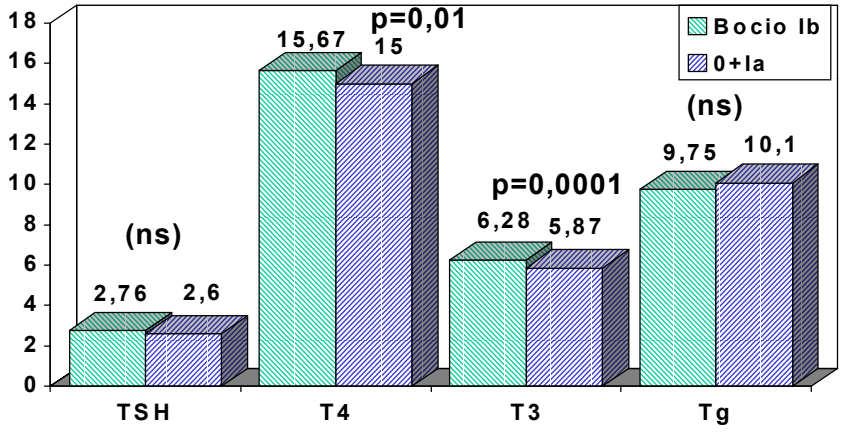
Fig. 27. TSH, T4, T3, Tg y cociente T3/T4 en niños con TSH>5 µUI/ml



6.4. Parámetros de función tiroidea y volumen tiroideo

Cuando se valoraron los niños con bocio visible (Ib) frente a los niños sin bocio o con bocio sólo palpable (0 + Ia), aunque no había diferencias en las cifras de TSH, Tg, yoduria o cociente T3/T4 sí las había en las cifras medias de T4 (15,67±2,3 vs. 15±2,2 pmol/L) (p=0,01) y T3 (6,28±0,95 vs. 5,87±0,8 pmol/L) (p=0,0001), que fueron mayores en los niños con mayor tamaño de bocio a la palpación (**tabla 60, fig. 28**).

Fig. 28. TSH, T3, T4 y Tg en función de la presencia de bocio Ib



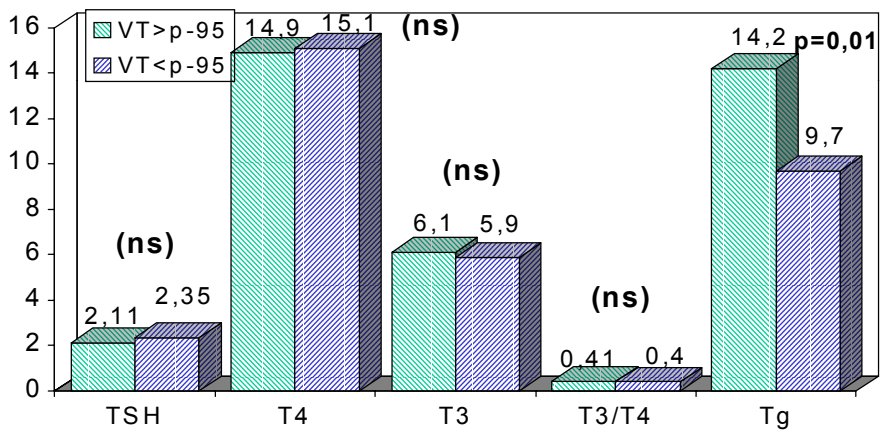
Cociente T3/T4 (0,39 vs. 0,40)= ns

Tabla 60. Edad, TSH, Tg, T4, T3, T3/T4, yoduria y Ac en función de la presencia de bocio

(N=383)	Todos media±SD	Bocio (n=249)	No bocio (n=134)	p	Bocio Ia (n=138)	Bocio Ib (n=111)	p
Edad	9,55 ± 2,8	9,49±3,06	9,66±3,06	(ns)	9,78±2,8	9,06±2,5	(ns)
TSH	2,65 ±1,9	2,67±1,3	2,60±1,65	(ns)	2,60±1,6	2,76±2,8	(ns)
Tg	9,99 ± 8,3	9,93±5,6	10,10±5,6	(ns)	10,08±9,8	9,75±9,1	(ns)
T4	15,2 ±2,3	15,39±2,2	14,8±2,24	(ns)	15,16±2,3	15,67±2,37	0,01
T3	5,9 ±0,85	6,09±0,71	5,81±0,71	(ns)	5,93±0,8	6,28±0,95	0,0001
T3/T4	0,39±0,06	0,39±0,06	0,39±0,06	(ns)	0,39±0,06	0,40±0,07	(ns)
Yoduria	115,7 ±68,1	112,5±62,4	110,9±62,4	(ns)	108,14±76,9	110,6±62,1	(ns)
TPO+(17)	4,4 %	6,02%	1,49%		5,7%	6,3%	
TBIAb+(28)	7,3 %	6,02%	9,7%		5,7%	6,3%	

Si en vez del criterio palpatorio tomamos el volumen tiroideo ecográfico, en aquellos niños cuyo volumen tiroideo estuvo por encima del P-95 de la distribución de volúmenes tiroideos la Tg estuvo claramente más elevada (14,16±15,7 vs.9,7±5,8) (**fig. 29**).

Fig. 29. TSH, T4, T3, T3/T4 y Tg en función del VT ecográfico



6.5. Determinaciones analíticas en función de los intervalos de yoduria

En función de los intervalos de yoduria, sólo la Tg (pero no TSH, $T4_L$ ni $T3_L$) estuvo más elevada en el grupo con yoduria menor de 50 µg/L (**fig. 30**). Finalmente, tanto T3 como T4 fueron mayores entre los niños de los pueblos de interior (especialmente de la zona Almijara) que en los de Costa (más T3 que T4, pues el cociente T3/T4 estuvo más elevado en la zona A que en B o C) (**fig. 31**).

Fig. 30. TSH, T3, T4, T3/T4 y Tg en función de la yoduria

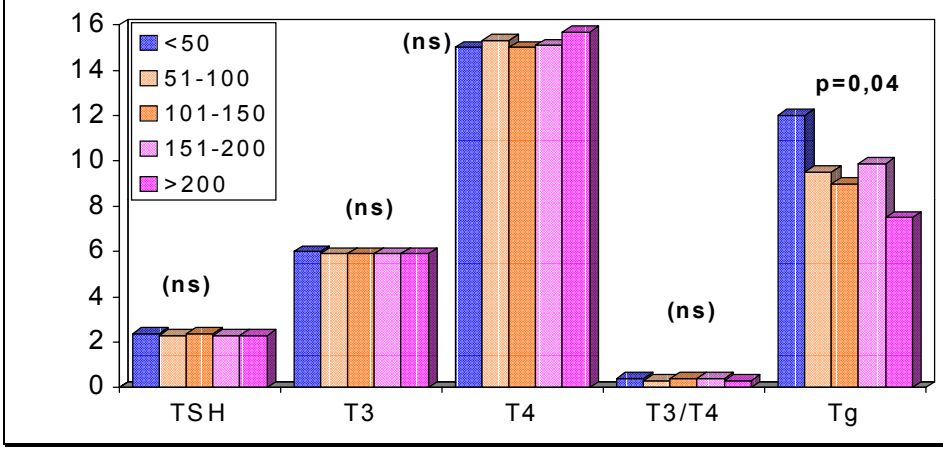
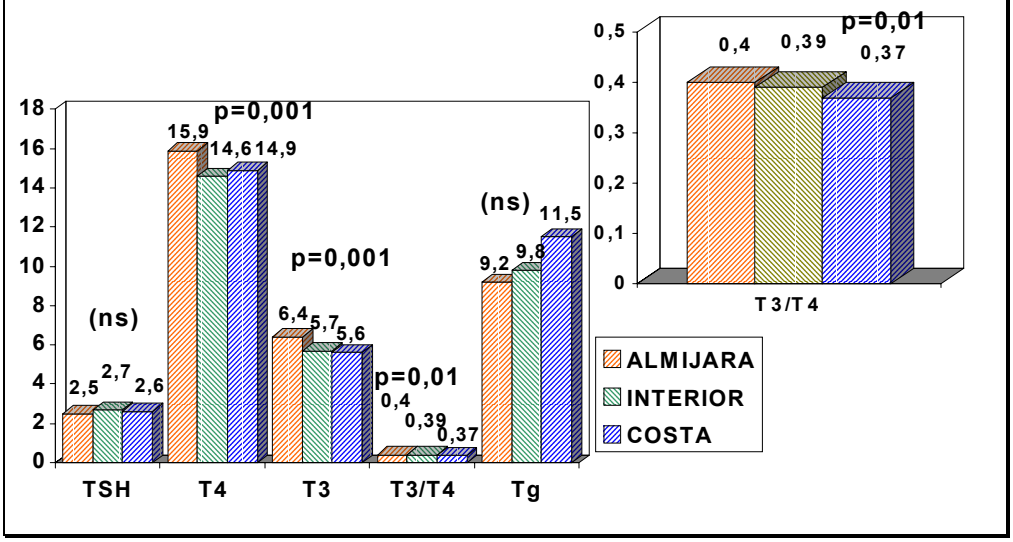


Fig. 31. TSH, T3, T4, T3/T4 y Tg en función de la zona de procedencia



6.6. Prevalencia de anticuerpos antitiroideos

Los anticuerpos antiperoxidasa fueron positivos (TPO>20 µUI/ml) en 17 niños (4,4% de la muestra) (58,8% eran niños y 41,2% niñas) (p=0,0001). Los anticuerpos anti-receptor de TSH fueron positivos (TBIAb>10) en 28 niños (7,3% de la muestra) (46,4% eran niños y 53,6% niñas) (p=0,0001) (**tabla 61**).

Tabla 61. TSH, Tg, T4, T3, T3/T4, edad, bocio y yoduria en función de la presencia de Ac antitiroideos

	TPO>20 (n=17)	TPO<20,1 (n=366)	TBIAb>10 (n=28)	TBIAb<10,1 (n=355)
TSH	6,06±7,04	2,49 ±1,14	2,49±1,2	2,66±2,01
Tg	13,7±25,4	9,82 ±6,6	9,91±6,4	10,05±8,5
T4	14,83±2,7	15,21 ±2,3	15,28±2,6	15,19±2,29
T3	5,39±1,39	6,02 ±0,8	5,99±0,5	5,98±0,8
T3/T4	0,37±0,09	0,40±0,06	0,40±0,07	0,40±0,06
Edad	10,8±2,6	9,68±3,07	9,07±2,81	9,71±3,07
Bocio(%)	88,2	63,9	53,6	65,7
Yoduria	121,2±110,7	119,05±68,9	118,3±63,5	119,1±70,3

No habían diferencias significativas en ninguno de los parámetros excepto TSH que fue mayor en los niños con TPO>20 U (p=0,05).

Los niños con TPO positivos tenían una media de edad ligeramente superior que los niños TPO negativos (10,8±2,6 vs. 9,07±2,81 años) así como cifras más altas de TSH (6,06±7,04 vs. 2,49±1,14 µIU/ml) (p=0,05). En cambio, no había diferencias significativas entre Tg o yoduria en función de la positividad de los Ac anti-TPO (13,6±25,4 vs. 9,82±6,6 ng/ml y 121,1±110,7 vs. 119,05±68,9 µg/L, respectivamente). Aunque los valores de T4 (14,8±2,7 vs. 15,21±2,3 pmol/L), T3 (5,3±1,3 vs. 6,02±0,8 pmol/L) y el cociente T3/T4 (0,37±0,09 vs. 0,40±0,06) fueron más bajos que en los niños con los anticuerpos correspondientes (TPO) negativos, las diferencias no fueron significativas. La presencia de bocio fue mayor entre los niños con TPO positivos que entre los niños TPO negativos (88,2% vs. 63,9%) (**tabla 61**). Los niños con anticuerpos anti-receptor de TSH positivos (TBIAb>10) tuvieron cifras de TSH ligeramente inferiores - aunque no significativas - que los niños con los correspondientes Ac negativos (2,49±1,2 vs. 2,66±2,01 µIU/ml). No hubo diferencia en las cifras de Tg, T4, T3, cociente T3/T4 o

yoduria en función de la presencia o ausencia de anti-TBIAb o TPO. La frecuencia de bocio fue menor en los niños con anticuerpos anti-receptor de TSH positivos que en los niños con los correspondientes anticuerpos negativos (53,6% vs. 65,7%) (**tabla 61**).

6.7. Presencia de anticuerpos antitiroideos en función de la presencia de bocio palpable

Como ya se ha comentado, el 65% (n=249) de los niños en los que se realizaron determinaciones analíticas había sido diagnosticados de bocio por la palpación. No había diferencias significativas de TSH, $T4_L$, $T3_L$, cociente T3/T4 o yoduria respecto a los niños en los que no se palpaba bocio. Sin embargo, la frecuencia de anticuerpos antiperoxidasa (TPO) fue mayor (6% vs. 1,5%) y la frecuencia de anticuerpos anti-receptor de TSH (TBIAb) fue menor que en los niños sin bocio palpable (6% vs. 9,7%) (**tabla 61**).

6.8. TSH neonatal en la población estudiada

En la provincia de Málaga se puso en marcha, hace ya bastantes años, el programa de detección precoz del hipotiroidismo congénito. El programa está coordinado por la Dra. Mª José Garriga del laboratorio de determinaciones hormonales del Hospital Carlos Haya. La Dra. Garriga nos ha cedido la información de los valores de TSH en RN de la provincia de Málaga durante el año 1998 (valores absolutos de la TSH neonatal). Se han evaluado 7.780 "screening" correspondientes a RN de la Axarquía, de la comarca limítrofe de Antequera y de Málaga capital. La prevalencia de TSH>5 μUI/ml ha supuesto el 7% de las determinaciones en Málaga capital (1 y 2) (**tabla 62**). En las comarcas de Antequera y la Axarquía esta prevalencia ha sido claramente superior (9,8% en Antequera y 9,3% en la Axarquía). Es interesante (y preocupante) destacar que en todas las comarcas se ha superado la cifra del 3% estimada como límite de seguridad para poder afirmar que una región está libre de deficiencia de yodo y sin riesgo de trastornos a causa de esta carencia. En conjunto, en Málaga, la cifra de hipotiroidismo congénito está en torno a 1 de cada 3000 RN (0,0003) (Garriga M.J., comunicación personal).

Tabla 62. TSH neonatal > 5 µUI/ml			
Comarca	Nº screening	TSH>5 (n)	%
Málaga (1)	5125	339	6,6
Málaga (2)	777	58	7,4
Antequera	982	88	9,8
Axarquía	896	84	9,3
Total	7780		

Severidad de TDY en función de TSH neonatal (Gamberg, 1996)	
Severidad	**% TSH >5 mU/L**
Leve	3-19.9
Moderada	20-39,9
Grave	>40

MENU SALIR

7. VOLUMEN TIROIDEO POR ECOGRAFÍA:

7.1. Descripción de la submuestra

En una submuestra de 343 niños (45,3% de la muestra): 47,2% niños (n=162) y 52,8% niñas (n=181), se midió el volumen tiroideo por ecografía. El 69,4% (n=238) de los mismos habían sido catalogados como "con bocio" en el estudio de campo: el 108 eran niños (45,4%) y 130 eran niñas (54,6%) (**tabla 63**). Hay que destacar que la exploración ecográfica no fue realizada coetáneamente a la primera exploración del cuello (exploración de campo) sino a la segunda (exploración pediátrica).

Tabla 63. Prevalencia de bocio (palpación) en los niños estudiados ecográficamente

Muestra (n=343)	Niños n	%	Niñas n	%	p	Todos n	%
No bocio	54	33,3	51	28,2	(ns)	105	30,6
Bocio	108	66,6	130	71,8	(ns)	238	69,3
Ia	62	38,3	65	35,9	(ns)	127	37,0
Ib	46	28,3	65	35,9	(ns)	111	32,3
Todos	162	47,2	181	52,8	(ns)	343	100,0

7.2. Volumen tiroideo en función de la edad y sexo

En la **tabla 64** se recogen la edad, el número de niños explorados, valores medios de volumen tiroideo (media±SD) y rango (valores máximo y mínimo) para cada grupo de edad considerado. En las dos columnas de la derecha se recoge el número de niños que, según los criterios de la OMS (OMS, 1994; Delange et al., 1997) hubieran tenido un tiroides fuera del límite normal en función de la edad (1) (3,7% =13 casos) y en función de la superficie corporal (2) (3,2% =11 casos).

Tabla 64. VT en niños de la Axarquía. Comparación con los criterios de Delange

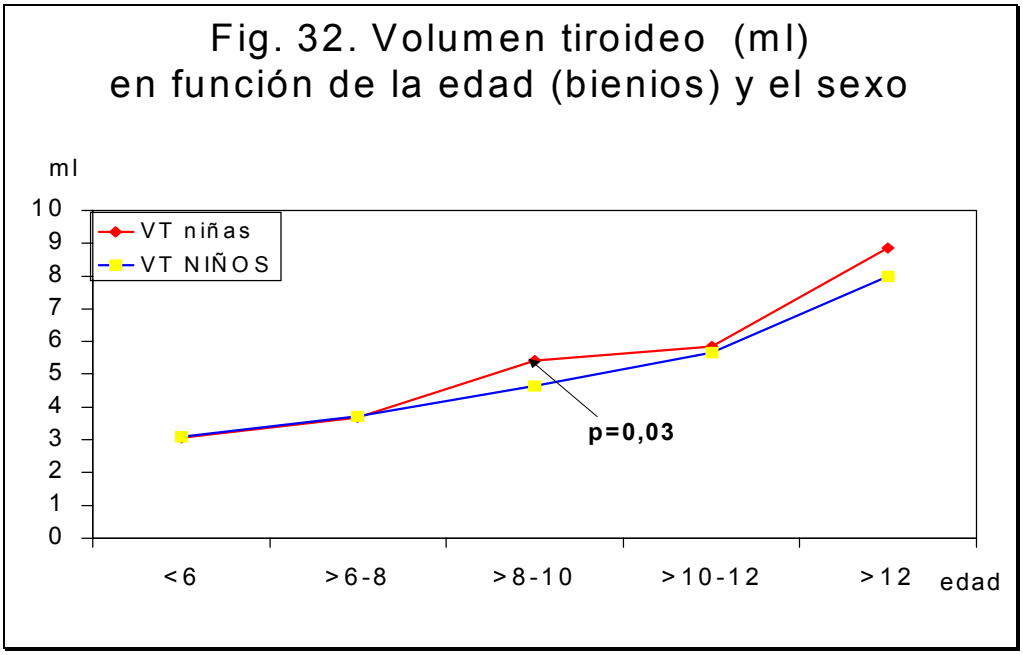
Edad (n)	VT (media±SD)	Mín.-máx.	(1)	(2)
4 (7)	2,29 ± 0,52	1,71-3,07	0	0
5 (9)	3,07 ± 1,26	1,58-5,51	1	0
6 (60)	3,18 ± 0,96	1,44-6,03	4	2
7 (26)	3,34 ± 1,04	1,57-5,68	0	0
8 (23)	4,12 ± 1,16	2,87-7,28	1	0
9 (16)	3,95 ± 1,21	1,76-6,42	0	0
10 (78)	5,27 ± 2.03	2,01-13,22	3	3
11-12 (50)	5,76 ± 1,97	2,72-13,20	1	1
13 (34)	8,12 ± 3,37	2,96-18,49	2	3
14 (31)	8,62 ± 2,64	4,63-14,53	0	1
15 (10)	9,54 ± 6,74	4,14-37,65	1	1
TODOS (343)		1,71-37,65	13 (3,7%)	11 (3,2%)

VT= volumen tiroideo (ml); (1)= según criterio "edad";
(2)= según criterio Superficie corporal

En la **fig. 32** se representa el volumen tiroideo en función de la edad (bienios) y del sexo de la muestra estudiada (**tabla 65**). Sólo entre los 8 y los 10 años las niñas presentaron un volumen tiroideo algo mayor que los niños (5,43±2,01 vs. 4,64±1,87 ml) (p=0,03). (Se detectaron 7 niños con nódulos tiroideos en la exploración ecográfica:3 fueron nódulos unilaterales de 0,7 y 0,9 cm y 4 fueron bilaterales. Todos estos niños habían sido identificados como "con bocio" en la exploración de campo. La prevalencia de nódulos en la muestra estudiada ha sido del 2% -datos no tabulados-).

Tabla 65. Volumen tiroideo (media± SD) en función de la edad y el sexo

Edad	**VT niñas (media±SD) (n)**	**VT niños (media±SD) (n)**	**p**
<7	3,08±1,02 (44)	3,09±0,97 (32)	(ns)
7-8	3,68±1,16 (23)	3,73±1,17 (26)	(ns)
>8-10	5,43±2,01 (48)	4,64±1,87 (46)	0,03
>10-12	5,86±1,73 (25)	5,66±2,22 (25)	(ns)
>12	8,84±4,09 (42)	7,98±3,08 (33)	(ns)



7.3. Correlación entre volumen tiroideo y variables antropométricas

En las **tablas 66 y 67** se presentan los coeficientes de correlación lineal ente el volumen tiroideo medido por ecografía y diferentes variables antropométricas (además de la yoduria y el índice Y/C). En la **tabla 66a** los datos corresponden a toda la serie (todos; n=344) y son presentados, además, desagregados por sexos (niñas; n=182 y niños; n=162) y por bienios (**tabla 66b**). En **tabla 67** los datos se presentan desagregados por años naturales, en un intento de obviar la influencia de la edad en las variables antropométricas.

Tanto al considerar toda la muestra en conjunto como al hacerlo en función del sexo, el volumen tiroideo parece correlacionar negativamente con el índice yodo/creatinina y no correlaciona con la yoduria (**tabla 66a**). Al estratificar la muestra por bienios empiezan a aparecer correlaciones negativas entre yoduria y volumen tiroideo (**tabla 66b**) y al desagregar la muestra por años naturales la correlación negativa entre VT y yoduria es significativa para casi todos los grupos de edad, al tiempo que desaparece la correlación entre VT y cociente Y/C (**tabla 67**).

Tabla 66a. Coef. correlación lineal (r.Pearson): Volumen Tiroideo-Var.antropométricas

V. I. VT	Edad	Talla	Peso	IMC	Cint.	Cad.	ICC	SC	Y	Cr.	Y/C
N=344	0,64*	0,69*	0,66*	0,44*	0,50*	0,82*	-0,37*	0,89*	0,009	0,26*	-0,24*
n.niñas 182	0,66*	0,68*	0,80*	0,39*	0,47*	0,59*	-0,37*	0,65*	-0,03	0,23*	-0,26*
n.niños 162	0,63*	0,72*	0,74*	0,53*	0,57*	0,87*	-0,34	0,76*	0,005	0,36*	-0,28**

V.I.=variable independiente; VT=volumen tiroideo; IMC=índice de masa corporal; ICC=índice cintura-cadera; SC=superficie corporal; Cr=creatinina; Y=yoduria.

Tabla 66 b. Coef. Correlación lineal (r.Pearson): Volumen Tiroideo-Var. antropométricas

V.I.: VT (ml)	edad	Talla	Peso	IMC	Cint	Cad	ICC	SC	Y.u	Cr.u	Y/C
4-6 a. (n=74)	0,23	0,24*	0,42*	0,28*	0,39*	-0,20	-0,15	0,45*	-0,23**	0,02	0,02
7-8 a. (n=49)	0,33*	0,63*	0,53*	0,25	0,46*	0,47*	-0,11	0,58*	-0,20*	0,27	0,27
9-10 a. (n=94)	0,25**	0,56*	0,53*	0,36*	0,43*	0,49*	0,019	0,58*	0,11	0,05	0,05
11-12 (n=50)	0,06	0,30*	0,47*	0,48*	0,40*	0,44*	0,02	0,45*	-0,09	-0,02	-0,02
>12 a. (n=75)	0,09	0,29*	0,14	0,04	0,01	0,15	-0,19	0,22	0,14	0,02	0,02

IMC=Indice Masa Corporal; ICC= Indice cintura cadera; SC= Superficie corporal Yu=yoduria; Cr.u.=creatinina urinaria; Y/C= yodo/creatinina; Cint=cintura; Cad=cadera. *p=0,0001; **p=0,01-0,03; ***p=0,1

Tabla 67. Coef. Correlación: VT-antropometría (III)

V.D. (VT)	Talla	Peso	IMC	SC	Cintura	cadera	Yoduria	Y/C
4 (7)	0,66***	0,58***	0,04	0,63***	0,58***	0,70**	-0,37	-
5 (9)	0,16	0,18	0,08	0,22	-0,07	0,27	-0,58**	-
6 (60)	0,38*	0,40**	0,30**	0,43*	0,30**	0,35*	-0,24**	-0,07
7 (26)	0,54*	0,29	-0,008	0,40*	0,16	0,26	-0,09	0,11
8 (23)	0,59	0,51**	0,23	0,56*	0,49**	0,44**	-0,25***	-
9 (16)	0,43***	0,27	0,01	0,36***	0,18	0,18	-0,36**	-
10(78)	0,54*	0,53*	0,39*	0,58*	0,45*	0,52*	-0,48**	0,03
11-12 (30)	-0,30	0,47*	0,48*	0,45*	0,40*	0,44*	-0,09	0,23
13(33)	0,19	0,22	0,21	0,25	0,06	0,32**	-0,10	-0,22
14(31)	0,24*	0,13	0,01	0,20	-0,16	-0,16	-0,25	-0,05
15(10)	0,43	-0,11	-0,58***	-0,14	0,16	0,53	-0,25	-0,29

La correlación negativa entre yoduria y volumen tiroideo se aprecia también al representar el volumen tiroideo (percentiles) en función de la yoduria (**fig. 33**). Los niños que excretaron menos de 50 µg/L de yodo tuvieron un volumen tiroideo por encima de los percentiles 75 y 90 con más frecuencia que los que eliminaron mayor cantidad de yodo en orina. Si bien esta correlación sólo fue estadísticamente significativa para las niñas con VT>P-90 (p = 0,03) y no en el resto (**tabla 68**).

Fig. 33. Volumen tiroideo (ml) en función de la yoduria (µg/L)

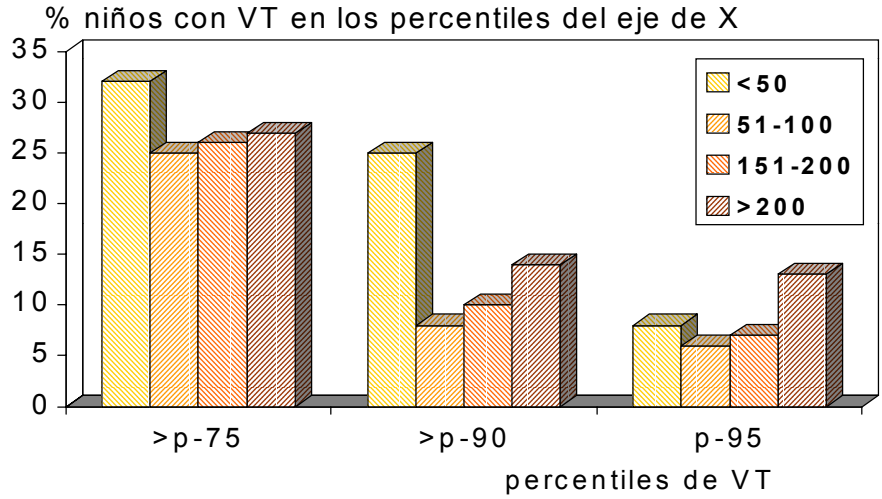


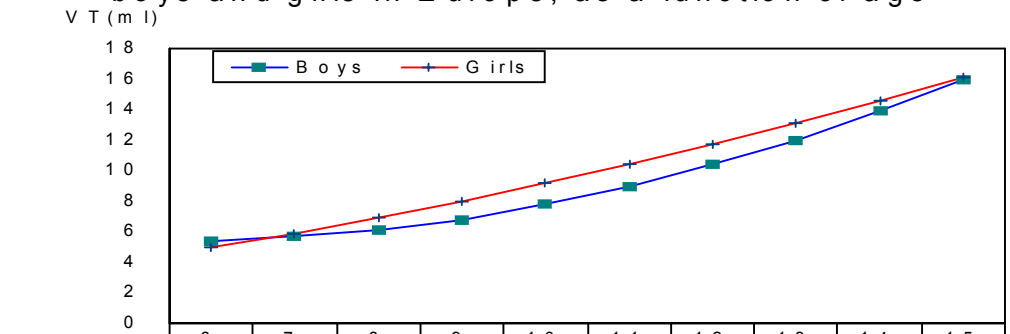
Tabla 68. Yoduria (media±SD) en función del percentil de VT ecográfico

Percentiles de VT	Yoduria niñas (µg/L)	Yoduria niños (µg/L)
VT≥p-75	108,2±64,5 (n=47)	118,4 ± (n=41)
VT<p-75	111,9 ± 59 (n=129)	121,6 ± 67(n=116)
	(ns)	(ns)
VT>p-90	83,3 ± 66,2 (n=21)	105,8 ± 88 (n=11)
VT<p-90	114,4 ±62,3 (n=155)	127,2 ±76 (n=146)
	(p=0,03)	(ns)
VT>p-95	95,1±80 (n=12)	163,5±134,5 (n=10)
VT>p-95	118,8±62 (n=164)	117,8±65,5 (n=147)
	(ns)	(ns)

7.4. Comparación de los datos con los propuestos por Delange

Los valores propuesto por Delange como limites superiores de la normalidad para el volumen tiroideo en función de la edad y/o de la superficie corporal, se representan en la **fig. 34**. Estos valores representan el P-97 de la distribución de volúmenes tiroideos en niños europeos con una yoduria >100 μg/L, estudiados por él y su grupo (Delange et al., 1997). De utilizar estos valores (como ya hemos comentado) sólo 13 niños de nuestra muestra (si se utilizan los criterios de edad) y 11 niños (si se utilizan los de superficie corporal), serían catalogados como anormales o con tiroides grande. Es decir, un 3,8% o un 3,2% de la submuestra estudiada ecográficamente por nosotros (**tablas 64 y 69**).

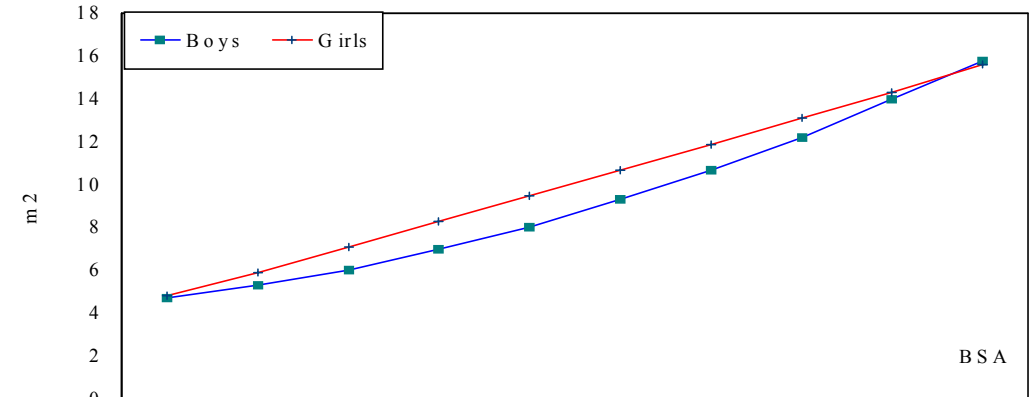
Fig. 34a. Upper Limit of Normal thyroid volume(ml) measured by ultrasonography in iodine-replet boys and girls in Europe, as a function of age



	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Boys	5,4	5,7	6,1	6,8	7,8	9	10,4	12	13,9	16
Girls	5	5,9	6,9	8	9,2	10,4	11,7	13,1	14,6	16,1

EDAD

Fig. 34b. Upper Limit of Normal thyroid volume(ml) measured by ultrasonography in iodine-replet boys and girls in Europe as a function of BSA



	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7
Boys	4,7	5,3	6	7	8	9,3	10,7	12,2	14	15,8
Girls	4,8	5,9	7,1	8,3	9,5	10,7	11,9	13,1	14,3	15,6

La **tabla 69** recoge los valores medios de VT ecográfico (Media±SD) en la muestra (para cada grupo de edad) y los tiroides "grandes" según cuatro criterios: (I) utilizando los criterios actualmente aceptados por la OMS (multiplicando los tres diámetros ecográficos por el factor 0,479) (OMS, 1994; Delange et al., 1997); (II) utilizando el factor 0,52 en vez de 0,479; (III) utilizando los criterios de Vitti et al. (1994); y (IV) utilizando los criterios de Lisbôa et al. (1996) (Ecobody Index>6,2 ml/m^2). Podemos apreciar que no hay unanimidad entre los distintos autores a la hora de catalogar el volumen tiroideo como grande o normal. La aplicación de los diferentes criterios a nuestra muestra de volúmenes tiroideos nos habría dado una prevalencia de tiroides grandes (ecográficamente) que varía entre el 3,2% (n=11) utilizando los criterios de edad de Delange y el 20,6% (n=71) si aplicamos los criterios de Vitti.

Tabla 69. VT (media ±SD) y 3 criterios ecográficos de VT

Años (n)	media±SD	(I) Delange Edad/SC	(II) Delange Edad/SC	(III) Vitti	(IV) Lisbôa)
4 (7)	2,29 ±0,52	0/0	0/0	0	0
5 (9)	3,07 ±1,26	1/0	1/1	2	0
6 (60)	3,18 ±0,98	4/2	4/2	5	1
7 (26)	3,34 ±1,04	0/0	1/2	2	0
8 (23)	4,12 ±1,16	1/0	2/0	4	0
9 (16)	3,95 ±1,21	0/0	0/0	2	0
10 (79)	5,27 ±2,03	3/3	5/4	18	5
11 (40)	5,80 ±2,04	0/0	3/2	8	3
12 (15)	5,85 ±1,80	1/1	0/0	3	1
13 (34)	8,12 ±3,37	2/3	3/5	12	8
14 (31)	8,62 ±2,64	0/1	3/2	12	6
15 (10)	9,54 ±6,74	1/1	1/1	3	2
N=343		13/11(3,7%-3,2%)	3/19 (6,7%/5,5%)	71 (20,6%	26 (9,0%)

(I): Factor de multiplicación=0,479; (II): FM=0,52; (III): FM=0,52; (IV):VT/SC>6,2m2

En la **fig. 35** se representan los percentiles 75, 90 y 95 del volumen tiroideo de los niños estudiados, en función del sexo y la edad. El volumen tiroideo de las niñas de edades comprendidas entre los 8 y 10 años era mayor que en los niños de la misma edad (p = 0,03). En la **fig. 36** se representa la evolución de la relación volumen tiroideo-superficie corporal de los niños en función de la edad (Ecobody-Index). Se aprecia claramente que, mientras hasta los 9 años la relación entre el aumento de volumen

tiroideo y superficie corporal se mantiene constante, a partir de esta edad parece como si el tiroides aumentara en mayor proporción que la superficie corporal. Esto puede explicar que – excepto un caso – todos los tiroides que hubieran sido catalogados de "grandes" siguiendo el criterio de Lisbôa, correspondieran a niños con una edad superior a los 9 años.

Fig. 35. Percentiles 75, 90 Y 95 de V T ecográfico en función de la edad y sexo

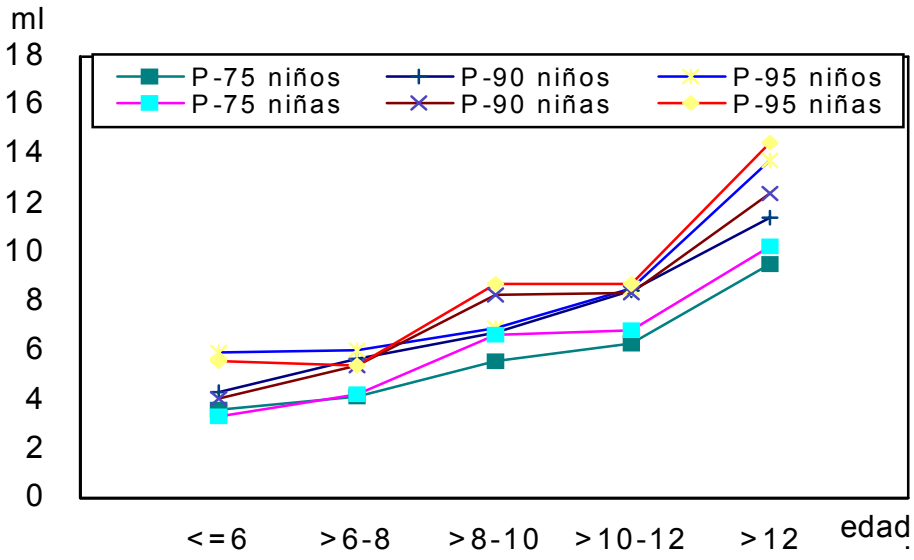
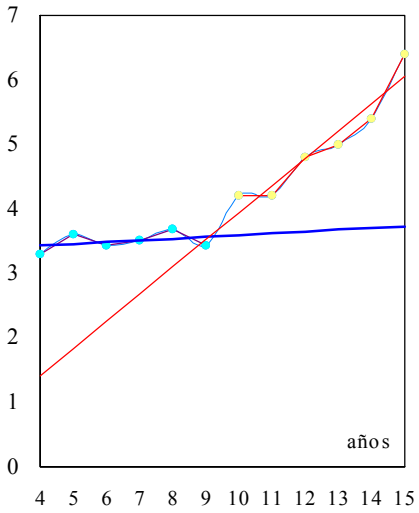


Fig. 36. Ecobody-index en función de la edad (volumen tiroideo / superficie corporal)



7.5. Validación de la palpación con la ecografía

Como ha sido comentado en líneas precedentes, en los 13 niños con "tiroides aumentado" (de acuerdo con los criterios de Delange) el explorador de campo había palpado bocio (en 10 de ellos de grado *Ib*). A partir de nuestros propios volúmenes tiroideos (percentiles 75, 90 y 95) y de los criterios ecográficos de Delange, Vitti y Lisbôa, así como de los resultados de la palpación (tanto del explorador de campo o 1º explorador, como del endocrinólogo pediatra o 2º explorador) hemos calculado la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos positivos y negativos de la palpación frente a la ecografía (**tabla 70**). Para el punto de corte "P-75" de nuestra propia distribución muestral de volúmenes tiroideos ecográficos, el explorador de campo y el endocrinólogo pediatra (2º evaluador) tuvieron el mayor valor predictivo positivo, aún cuando éste fue bajo (algo menos en el caso del primer evaluador) (27% vs. 40,9%). El valor predictivo positivo fue más bajo cuando los puntos de corte se establecieron en los percentiles P-90 o P-95 de la distribución de volúmenes tiroideos ecográficos.

Partiendo de la hipótesis nula de que la palpación y la ecografía en esos percentiles representan realidades idénticas (bocio o aumento de la glándula), en ninguno de los tres supuestos (P-75, P-90, P-95) el coeficiente de concordancia *kappa* fue superior a 0,18 (datos no tabulados), un coeficiente muy bajo para sostener la hipótesis estadística de concordancia entre ambos criterios.

Tabla 70. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos (palpación vs. ecografía)

	ULN Delange)	ULN (Vitti)	P-75	P-90	P-95	Ecobody-Index
S(1)	100	67,3	72	75	81,8	84,6
S(2)	66,6	69,2	40,9	70	58,3	72,2
E(1)	31,6	32,1	32,1	31.9	31,9	31,8
E(2)	62,7	66,6	68,4	65,1	62,2	66,4
VPP(1)	4,8	13,3	27	12,6	7,6	9,6
VPP(2)	7,2	29,5	40,9	22,9	11,4	8,8
VPN(1)	100,0	91,4	76,6	90,6	96,2	96
VPN(2)	97,7	87,8	82,9	93,6	94,6	94,3

S(1) y S(2)= sensibilidad 1º y 2º explorador;
E(1) y E(2)= especificidad 1º y 2º explorador;
VPP y VPN =valores predictivos positivos y negativos

7.6. Estudio de concordancia

En 144 niños (19% de la muestra) hubo una segunda exploración tiroidea por palpación realizada por dos pediatras (expertos en Endocrinología Pediátrica) del Hospital Regional. La **tabla 71** muestra los resultados del estudio de concordancia entre el investigador de campo y el endocrino pediatra. Hay que reseñar que la segunda exploración no fue coetánea con la primera. El 50% de los niños fueron examinados por el 2º explorador en los 6 meses siguientes a la exploración de campo y un 40% entre 12 y 16 meses después. Es importante saber que la submuestra reevaluada no fue completamente aleatoria (incluía la mayor parte de los niños a los que se les había palpado bocio en el estudio de campo más un número similar de niños sin bocio palpable). La concordancia bruta (presencia/ausencia de bocio) fue del 65%. El índice *kappa* entre los dos evaluadores fue de 0,38 y el error estándar (EE_K) de 0,07 ($p<0,01$). Aunque la concordancia no haya sido muy alta, es superior a la que hubiera sido de esperar por el azar. Cuando se consideró la concordancia entre los dos evaluadores para decidir si se trataba de un bocio *Ia* o *Ib*, la concordancia bruta descendió al 53,4% y el índice *kappa* a 0,24 con un EE_K de 0,06 ($p<0,01$). Lo que significa que, aunque débil, la concordancia sigue siendo superior a la que podría ser atribuida al azar. Sólo cuando se considera separadamente la concordancia para reconocer el grado *Ib* frente al resto (*0* + *Ia*), desaparece la significación estadística pues, aunque *kappa* es también de 0,24, el EE_K es mayor (0,13) ($z = 1,84$; $p>0,05$).

7.7. Predicción del volumen tiroideo ecográfico

En un modelo de Regresión Múltiple, tomando como variable dependiente el volumen tiroideo ecográfico y como variables independientes la superficie corporal, los valores de tiroglobulina y de yoduria, la variable que más influyó en el volumen tiroideo fue la superficie corporal ($r^2 = 0,48$) (Modelo 1). Cuando se incluye además la Tg se explica hasta un 54% de la variabilidad del volumen tiroideo (Modelo 2); y si incluimos también yoduria y una variable de interacción yoduria-tiroglobulina, se explica hasta un 60% (Modelo 3) (**tabla 72**).

Tabla 71. Estudio de concordancia (n=144): explorador de campo (EC) vs. pediatra endocrino (PE)

- **1) Criterio**: Presencia de bocio (0 vs.Ia+Ib)
  Prevalencia:EC (56,9%)//PE (40,0%);
  Índice Kappa =0,38; EEκ=0,07; z=4,90;p<0.01.
  ***Conclusión**: la concordancia (65%) aunque no muy alta, es superior a que podría esperarse por el azar.*
- **2)Criterio**: Presencia y grado de bocio (0 vs. Ia vs. Ib)
  Prevalencia Ia: EC (38,19%)/PE (27,00%)
  Prevalencia Ib: EC (18,75%)/PE (13,00%)
  Índice Capa=0,24; EEκ=0,06; z=4,00; p<0,01.
  ***Conclusión**: la concordancia (53,4%) aunque débil, sigue siendo superior a la que podría ser debida al azar*
- **3) Criterio**: Presencia de bocio VIH vs. 0+Ia.
  EC (18,75%)/PE (13,00%).
  Índice Kappa=0,24; EEκ=0,13; z=1,84; p>0,05.
  ***Conclusión**: la concordancia es inferior a la que podría ser debida al azar*

Tabla 72. Modelos de regresión múltiple. Variable dependiente: VT ecográfico

	Coeficiente	EES	p	R^2
Modelo 1:				
Ordenada en el origen	-3,70	0,52	0,0001	***0,48***
Superficie corporal	7,41	0,42	0,0001	
Modelo 2:				
Ordenada en el origen	-5,08	0,56	0,0001	***0,54***
Superficie corporal	7,83	0,43	0,0001	
Tiroglobulina	0,08	0,01	0,0001	
Modelo 3:				
Ordenada en el origen	-6,51	0,41	0,0001	***0,60***
Superficie corporal	7,69	0,002	0,0001	
Yoduria	0,01	0,02	0,0001	
Tiroglobulina	0,71	0,0002	0,0001	
Tiroglobulina*yoduria	-0,001			

MENU SALIR

8. CAPACIDAD AUDITIVA EN LOS NIÑOS ESTUDIADOS

8.1. Descripción de la muestra evaluada audiométricamente

A partir del estudio poblacional de prevalencia de bocio, se realizó una prueba audiométrica, para valoración de la capacidad auditiva, en 150 niños. Los niños de esta submuestra eran de una edad similar (media de edad 10,6±2,9; rango = 6-16) a la muestra de la que procedían, excepto por la exclusión de los niños menores de 6 años de edad (para evitar falsos positivos o negativos en la valoración auditiva, por la menor colaboración en función de la edad).

Tanto la prevalencia de bocio (38,3% vs. 37%), como la proporción de niños y niñas en esta submuestra (44% vs. 56%) era similar a la de la muestra de la que procedían (48% vs. 52%). Tampoco había diferencias en los valores medios de yoduria (119,6±67,4 vs. 119,3±70 µg/L) o cociente Y/C (130,0±83,7 vs. 138,2±98,8 µg/g), ni en los cuartiles (Q1, Q2 y Q3) de ambas distribuciones. La mediana de Tg era similar en ambos grupos (8,9 vs. 8,95 ng/ml). Para la valoración estadística de los datos audiométricos se excluyeron los niños con TSH>5 µIU/ml, por lo que la proporción de niños con Ac antiperoxidasa (TPO) era mayor en la muestra de la que procedían (5,5% vs. 1,4%). El volumen tiroideo, por último, fue mayor en los niños con bocio palpable tanto en la muestra general (7,08±4,3 vs. 5,39±2,6 ml) como en la submuestra estudiada (6,95±4,2 vs. 4,6±2,03 ml) (**tabla 73**).

8.2. Audiograma medio de la muestra.

En la **fig. 37** se representa el audiograma medio de los niños estudiados tanto para la vía aérea (n=150) como para la vía ósea (n=32). La prevalencia de niños que necesitaron en cualquier frecuencia una intensidad >20 dB fue de 65% (el 38,4% necesitó más de 25 dB y 19,7% más de 30 dB) (**tabla 74**).

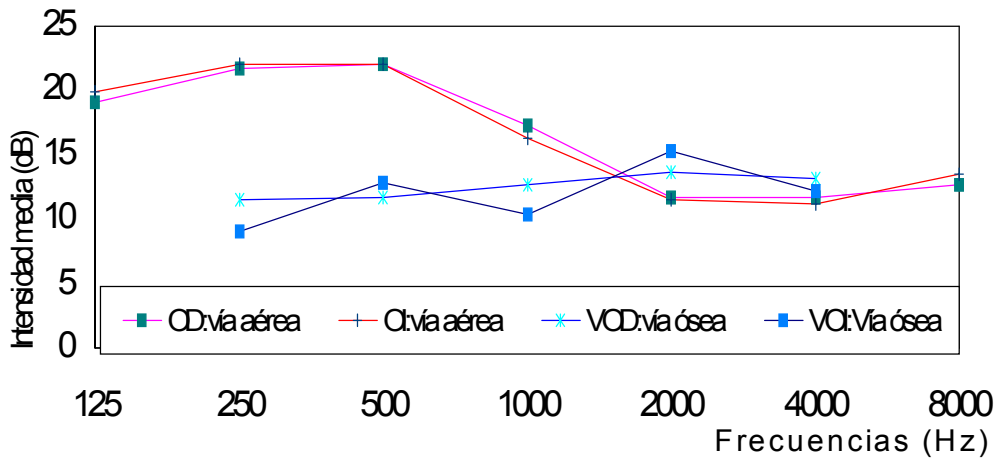
En la **fig. 38** se representa el audiograma medio en función de los niveles de yoduria. Para todas las frecuencias, los niños que eliminaron menos yodo en orina necesitaron más decibelios para reconocer la señal (tono) en la audiometría. Si excluimos los valores de yodo urinario >150 µg/L, este gradiente entre valores de yoduria y dintel auditivo es estadísticamente significativo para todas las frecuencias y para

ambos oídos (datos no representados). Este gradiente se mantiene también tanto para la vía aérea (**fig. 38a**) como para la vía ósea (en este caso, se dicotomizan los valores de yoduria en mayor o menor de 100 µg/L), aunque en ésta la significación es menor dado el menor número de niños explorados (**fig. 38b**).

Tabla 73. Descripción de la submuestra (audiometría)

	Muestra (n=756)	Submuestra (n=150)
Edad (media±SD) (mín.-máx.)	9,7±3,1 (4-16)	10,6 ±2,9 (6-16)
BMI (media±SD) (mín.-máx.)	10,2 ±3,5 (13,0-35,6)	19,8 ±3,7 (13,3-36,4)
Prevalencia de bocio (IC 95%)	37 % (33-39)	38,3% (31-46)
Sexo (F/M)	363/393	66/84
Yoduria (µg/L) (media±SD) (mín.-máx.)	119,3 ±70,1 (10-500)	119,6 ±67,4 (20-500)
Yoduria (µg/L) (media±SD)(Q1-Q2-Q3)	60-120-160	80-120-160
Y/C (µg/g) (media±SD) (mín.-máx.)	138,2 ±98,8 (12,5-612,9)	130,0 ±83,7 (12,5-592)
Y/C (µg/g) (Q1-mediana-Q3)	70,4-115,9-173,9	74-116,5-170,2
TSH>5 µUI/ml (%)	4,6%	Excluidos
Tiroglobulina (mediana) (ng(ml)	8,9	8,95
TPO>20U.	5,5%	1,4%
TSI>10u.	9,2%	7,1%
Volumen tiroideo (ml)		
no bocio palpable	5,39 ±2,6	4,6 ±2,03
Bocio palpable	7,08 ±4,3*	6,95 ±4,2*
		*p<0,0001(bocio vs.no bocio)

Fig. 37. Aaudiometría media (todos) (vía aérea y vía ósea)



Vía aérea (n=150); OD= Oído Derecho; OI = Oído Izquierdo.
Vía ósea (n=32); VOD= Vía ósea Oído Derecho; VOI= Vía ósea Oído Izquierdo.

Tabla 74. Prevalencia de cuatro dinteles auditivos (I: todas las frecuencias; II:Frec.conversacionales)

Dintel	(I) 125; 250; 500; 1000; 2000; 4000; 8000Hz	(II) 500; 1000; 2000; 4000 Hz
>15 dB	88%	81,2 %
>20 dB	65%	60 %
>25dB	38,4%	29,1%
>30 dB	19,7%	15,4%

Sin embargo, el gradiente entre dintel auditivo y yoduria no ha sido totalmente independiente de la presencia de bocio. Así, el gradiente yoduria/decibelios (Y/dB) sólo se mantiene con significación estadística para casi todas las frecuencias en aquellos niños que presentaron bocio a la palpación, (**fig. 39b**) pero no en aquellos en los que no se palpó bocio en el estudio de campo (**fig. 39a**).

En la **fig. 40** se representa el gradiente Y/dB para todas las frecuencias y ambos oídos en función de que los niños eliminaran más o menos de 50 μg/L, tanto en niños con bocio como sin bocio (a la palpación). Como se ve (**fig. 40b**), los niños con bocio que eliminaron menos de 50 μg/L tendieron a necesitar más decibelios (a igual frecuencia) que los niños sin bocio (**fig. 40a**); y el gradiente entre los dos niveles de yoduria y los decibelios (dB) fue muchos más evidente (y estadísticamente significativo) en los niños con bocio. Esta misma tendencia se mantiene también en los niños en los que se exploró la vía ósea (según eliminaran más o menos de 100 μg/L) aunque sin alcanzar (seguramente por el escaso tamaño muestral) significación estadística (**fig. 41**). Por otro lado, ni la edad, ni el sexo, ni la superficie corporal fueron significativamente diferentes entre los niños que eliminaron menos o más de 50 μg de yodo/L de orina (datos no tabulados). Tampoco parece haber influencia del sexo en la diferente capacidad auditiva, ni para la vía ósea ni para la aérea, en ninguna de las frecuencias evaluadas.

Fig. 38a. Audiometría (vía aérea) en función de la yoduria (todos)

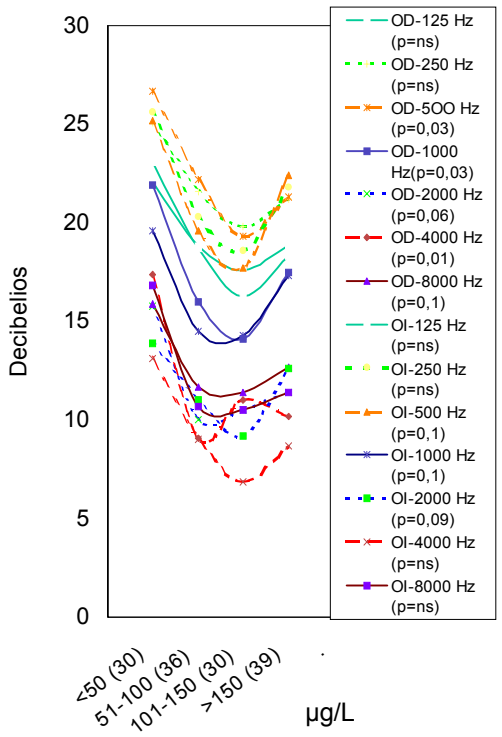


Fig. 38b. Audiometría (vía ósea) en función de yoduria >/< de 100 µg/L

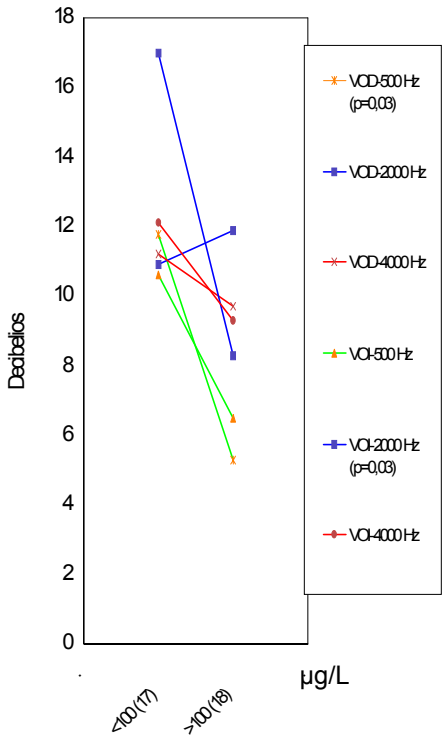


Fig. 39a. Audiometría (VA) niños sin bocio en función de la yoduria

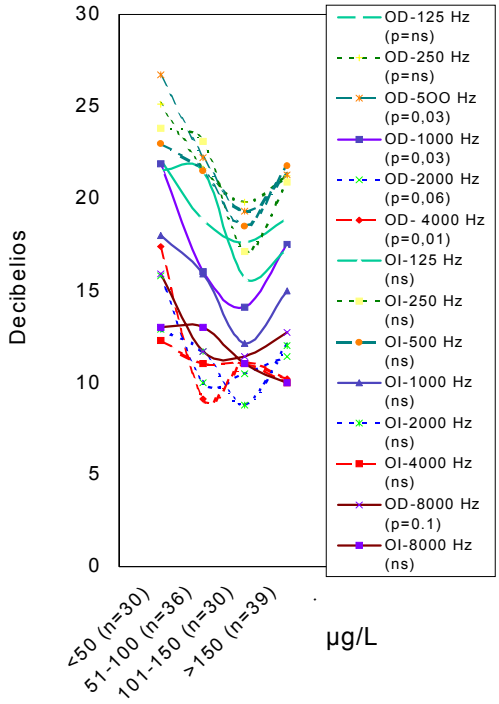


Fig. 39b. Audiometría (VA) niños con bocio en función de la yoduria

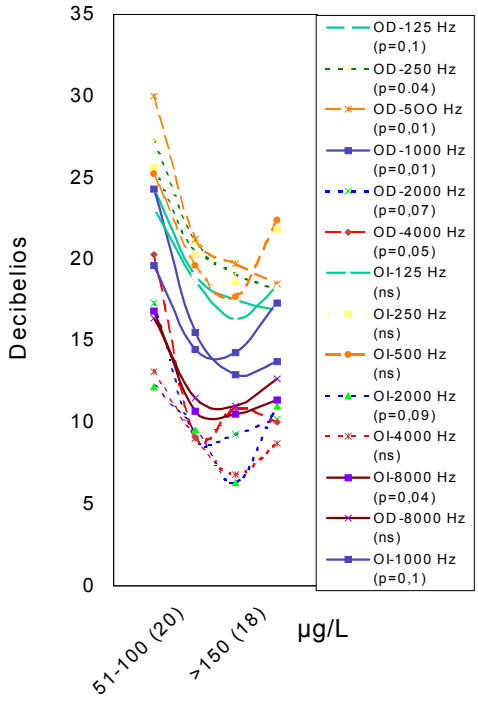


Fig. 40a. Audiometría (niños sin bocio) en función de yoduria >/ < de 50 µg/L

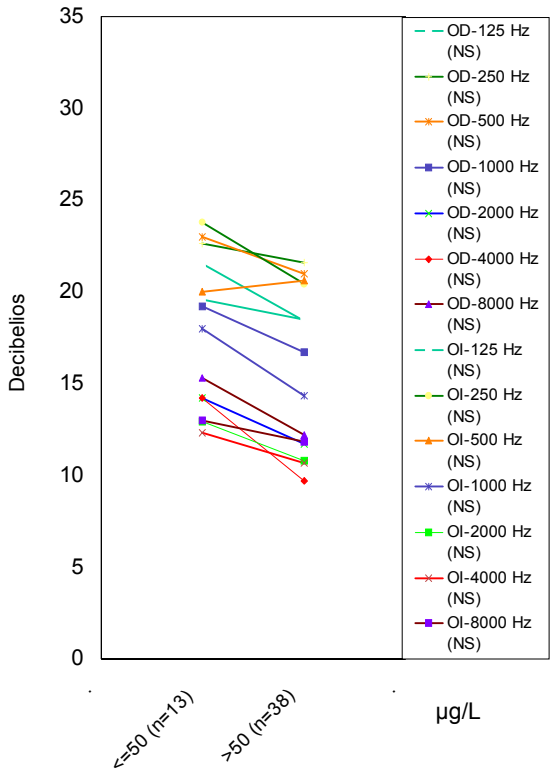


Fig. 40b. Audiometría (niños con bocio) en función de yoduria >/ < de 50 µg/L

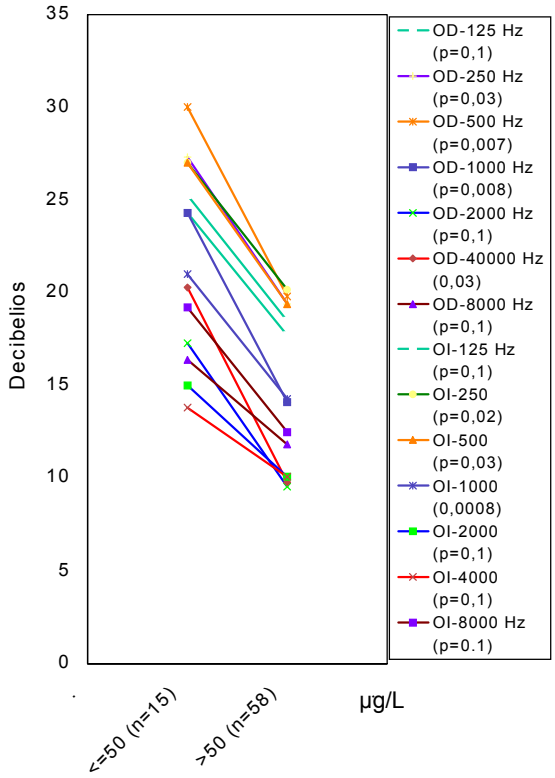


Fig. 41a. Audiometría niños sin bocio (VO) en función de yoduria >/ < 100 µg/L

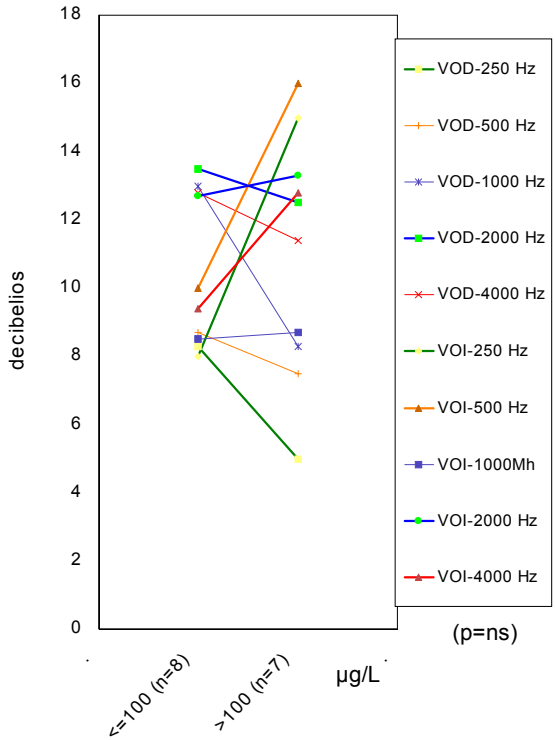
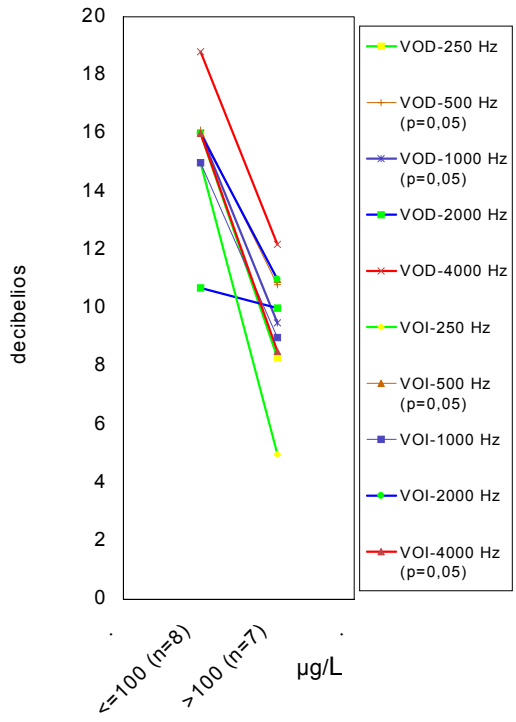


Fig. 41b. Audiometría (VO) niños con bocio en función de yoduria > o < de 100 µg/L



8.3. Asociaciones entre la función tiroidea y la capacidad auditiva

Los niños con niveles de tiroglobulina mayores de 10 ng/ml han tenido en todas las frecuencias, y para ambos oídos, menor sensibilidad auditiva (con significación estadística o cercana a ella) necesitando más decibelios para reconocer la señal que los que tuvieron cifras de tiroglobulina menores de 10 ng/ml, tanto para la vía aérea como para la vía ósea (aunque las significaciones estadísticas hayan sido menores en este caso, al ser pocos los casos explorados) (**fig. 42**). Se ha escogido la cifra de 10 ng/ml por ser el punto o valor de corte en el que se suele sugerir la existencia de una endemia bociosa leve (**tabla 11**).

Fig. 42a. Audiometría (VA) ambos oídos en función de los niveles de Tg

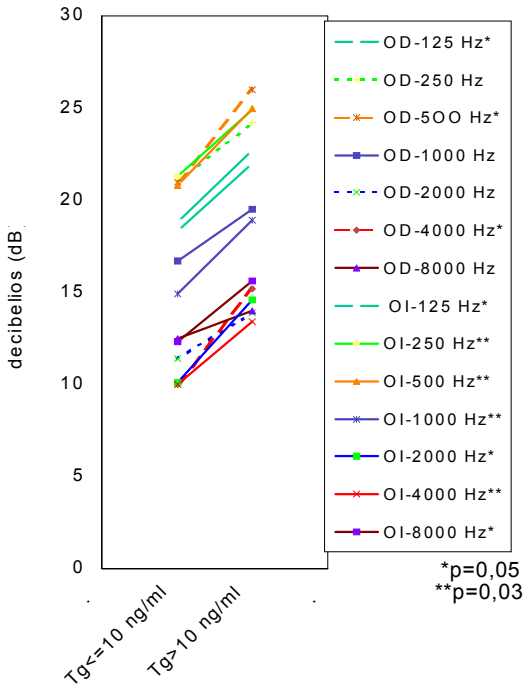
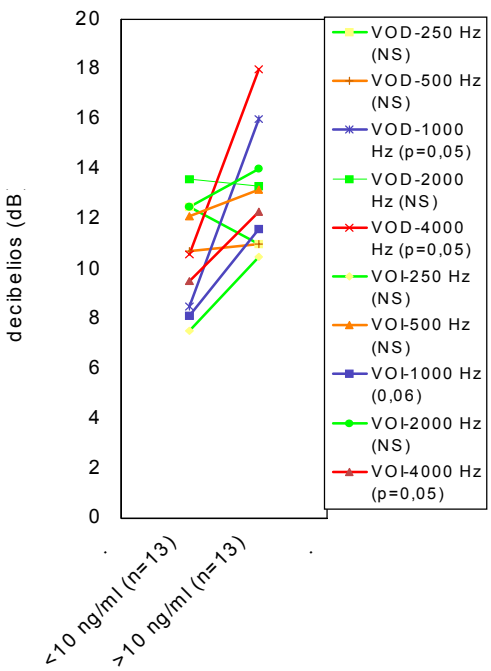


Fig. 42b. Audiometría (VO) ambos oídos en función de los niveles de Tg



Ante la posibilidad de que estas asociaciones pudieran estar explicadas por otras variables de confusión, hemos diseñado diferentes modelos de regresión múltiple tras haber realizado estratificaciones bivariantes con el objetivo de detectar, en última instancia, los posibles sesgos de confusión.

En los modelos se han introducido sistemáticamente la yoduria y la edad, por aparecer ambos relacionados en el análisis de correlación bivariante con la capacidad auditiva, además de por coherencia biológica, pues son dos variables de gran significado en el presente estudio. Así mismo, la influencia de la presencia de bocio se ha controlado mediante la estratificación en función del resultado de la palpación, dentro de cada modelo. Los niveles de tiroglobulina, ajustados por la yoduria y la edad, explicaron el 52% de la varianza de los decibelios necesarios para reconocer la señal auditiva a la frecuencia de 2.000 Hz (vía aérea) (también en otras frecuencias), pero sólo en los niños en los que se había palpado bocio. En los niños en los que no se había palpado bocio no se halló esta correlación (**tabla 75**). Resultados parecidos se han encontrado al explorar la vía ósea (a pesar de que el número de niños a los que se les ha explorado la vía ósea es menor) donde la Tg explicó hasta el 63% de las diferencias en niños clasificados "con bocio" mientras en los niños sin bocio la asociación no fue significativa (**tabla 76**). Si estratificamos en función de la "yoduria" en vez de utilizar el criterio "bocio", también la tiroglobulina (ajustada por la yoduria y la edad) ha explicado el 41% de la varianza de la capacidad auditiva a 2000 Hz (vía aérea) en los niños con yoduria ≤ 100 μg/L. En cambio no existió tal asociación en aquéllos con yodurias mayores de 100 μg/L (**tabla 77**) (con otras frecuencias resultados parecidos). Finalmente, es en el grupo de niños con "bocio y yodurias inferiores a 100 μg/L" en el que la tiroglobulina y la capacidad auditiva han estado más estrechamente asociadas.

Tabla 75. Modelo de regresión múltiple.
Variable dependiente: dB a 2000* Hz (VA)

	Parámetro	**ES**	**p**	**R^2**
Niños con bocio				
Ord. Origen	-148	4,90	0,76	***0,52***
Tiroglobulina	0,77	0,09	0,0001	(p=0,0001)
Yoduria	-0,0004	0,01	(ns)	
Edad	0,47	0,33	(ns)	
Niños sin bocio				
Ord. Origen	22,2	0,75	(ns)	***(ns)***
Tiroglobulina	-0,15	0,02	(ns)	
Yoduria	-0,0001	0,46	(ns)	
Edad	-0,76			

**(con otras frecuencias resultados parecidos)*

Tabla 76. Modelo de regresión múltiple. Variable Dpte dB a 1000* Hz (vía ósea)

	Parámetro	ES	p	R^2
Niños con bocio				
Ord. Origen	746	2,49	2	***0,63***
Tiroglobulina	28	0,09	0,01	(p=0,05)
Yoduria	-0,03	0,03		(ns)
Edad	-0,54	0,93		(ns)
Niños sin bocio				**(ns)**

**(Con otras frecuencias resultados parecidos)*

Tabla 77. Modelo de regresión múltiple. Variable Dependiente:dB a 2000 Hz* (vía aérea)

	Parámetro	**ES**	**p**	**R^2**
Yoduria ≤ 100 µg/L				
Ord. Origen	512	5,45	35	***0,41***
Tiroglobulina	6	0,11	0,0001	(p=0,0001)
Yoduria	-0,09	0,04	0,03	
Edad	0,61	0,43	0,16	
Yoduria > 100 µg/L				
Ord. Origen	10,2	7,17	0,16	(ns)
Tiroglobulina	-0,17	0,19	0,38	
Yoduria	0,05	0,06	0,11	
edad	-0,57	0,33	0,09	

**(con otras frecuencias resultados parecidos)*

Como se ve en la **tabla 78**, la tiroglobulina ha explicado el 75% de la varianza de los decibelios necesarios para que estos niños reconocieran la señal a 2000 Hz (con otras frecuencias los resultados han sido parecidos). La ausencia de bocio hizo desaparecer la significación de la asociación entre tiroglobulina y sensibilidad auditiva, incluso con yodurias menores de 100 μg/L. Por el contrario, la presencia de bocio hace aparecer a la yoduria como variable explicativa de la capacidad auditiva incluso con valores de yoduria mayores de 100 μg/L (aunque el modelo del subgrupo con bocio y yodurias mayores de 100 μg/L sólo roza la significación estadística).

En las **tablas 79 y 80** se resumen varios modelos de predicción de la variabilidad de los decibelios necesarios para reconocer la señal a las frecuencias de 1000 Hz (vía aérea) y 4000 Hz (vía ósea). Como se puede ver, en ambos modelos edad, tiroglobulina y yoduria, son variables que interactúan y que, cuando se presentan simultáneamente, mejoran significativamente el grado de explicación de la variabilidad de los decibelios necesarios para percibir el tono (hasta el 52% en la vía aérea y hasta el 36% en la vía ósea). Aunque el número de niños en los que se exploró la vía ósea fue menor (n=30), los modelos reproducen los hallazgos de la vía aérea.

Tabla 79. Modelos de regresión múltiple.
Variable Dependiente: dB a 1000 Hz (vía aérea/OD)

	Parámetro	**ES**	**p**	**R^2**
Modelo 1:				
Ord. Origen	-4,9	3,8	0,36	***0,34***
Edad	1,837	0,3	0,02	(p=0,002)
Modelo 2:				
Ord. Origen	11.07	2,23	0,0001	0,09
Tiroglobulina	0,11	0,007	0,10	(ns)
Modelo 3:				
Ord. Origen	-7.22	5,18	0,17	***0,46***
Edad	1,88	0,30	0,001	(p=0,002)
Tiroglobulina	0,12	0,06	0,03	
Modelo 4:				
Ord. Origen	0,88	7,72	0,89	***0,52***
Edad	1,5	0,6	0,02	(p=0,007)
Tiroglobulina	0,11	0,1	0,28	
Y/C	-0,03	0,2	0,16	

Tabla 80. Modelo de regresión múltiple.
Variable Dependiente: dB a 4000 Hz (VO,OD) (n=30)

	Parámetro	ES	p	R^2
Modelo 1:				
Ord. Origen	4,17	3,2	0,43	0,09
Edad	1,02	0,3	0,08	(p=0,08)
Modelo 2:				
Ord. Origen	11,6	1,96	0,0001	0,07
Tiroglobulina	0,13	0,09	0,16	(p=0,16)
Modelo 3:				
Ord. Origen	0,43	3,48	0,93	**0,21**
Edad	1,22	0,36	0,04	(p=0,049)
Tiroglobulina	0,17	0,08	0,03	
Modelo 4:				
Ord, origen	-0,8	7,4	0,19	**0,36**
Edad	1,62	7,4	0,19	(p=0,01)
Tiroglobulina	0,70	0,27	0,01	
Y/C	0,008	0,01	0,60	

8.4. Predicción de riesgo de un (determinado) umbral auditivo.

Hemos estimado el riesgo de que un niño tuviera un dintel mayor de 20 dB en cualquiera de las frecuencias evaluadas mediante un modelo de regresión logística, considerando como variable dependiente un valor mayor o menor de 20 dB y como variable explicatoria principal la presencia o no de bocio (modelo 1) o el VT medido por ecografía (modelos 2 y 3). Dado que el volumen del tiroides es una variable continua que covaría con la edad y el sexo, hemos dicotomizado la variable en función de los percentiles 75 y 90 de la distribución muestral de VT, ajustados en función del sexo y la edad. En todos los modelos se ha incluido la tiroglobulina como marcador indirecto de función tiroidea.

En la **tabla 81** se representa el riesgo de necesitar más de 20 decibelios en cualquier frecuencia (3 modelos): primero, considerando la presencia de bocio por palpación e incluyendo las variables edad, Tg y yoduria, el riesgo sería de 2 en los niños "con bocio" (OR = 1,97; IC del 95%=1,34-2,52). En el segundo modelo (niños con VT superior al percentil 75 de la distribución de VT) e incluyendo además la Tg y una

variable de interacción P-75*Tg el riesgo de necesitar más de 20 dB aumenta a 3,06 (IC = 2,19-3,92). En el tercer modelo se incluyen las variables: VT>P-90, Tg y la variable de interacción P-90*Tg, con lo que el riesgo de necesitar más de 20 dB aumenta casi hasta 4 (OR=3,86; IC=2,59-5,10). De los 150 niños valorados, 17 niños fueron reevaluados por el especialista en ORL por sospecha de problemas auditivos. El 52,9% (n=9) necesitaron 20 decibelios o más en alguna de las frecuencias (esta vez en cabina). No se detectó sordera en ninguno de los niños (aunque 2 niñas utilizaban audífonos desde pequeñas por lo que no se incluyeron en el análisis estadístico).

Tabla 81. Predicción de riesgo (dintel auditivo).
Vararíable Dependiente: dB>20 a cualquier frecuencia

	Parámetro	EE	Chi²	p	OR (IC 95%)
Modelo 1:					
Intercep	0,88	1,31	0,27	0,65	***1,97 (1,34-2,52)***
Bocio	0,88	0,3	4,84	0,02	
Edad	-0,22	0,1	4,3	0,03	
Tiroglobulina	0,14	0,08	4,32	0,10	
Yoduria	0,01	0,004	3,72	0,001	
Modelo 2:					
Intercep	0,3	0,44	0,47	0,49	***3,06 (2,19-3,92)***
VT>p-75	1,12	0,44	6,45	0,01	
Tiroglobulina	0,038	0,03	2,30	0,10	
VT>p-75*Tg	0,071	0,03	3,7	0,04	
Modelo 1:					
Intercep	1,14	0,64	3,13	0,07	***3,86 (2,59-5,10)***
VT>p-90	1,45	0,64	4,34	0,03	
Tiroglobulina	0,02	0,03	0,63	0,42	
VT>p-90*Tg	0,08	0,03	3,81	0,03	

MENU SALIR

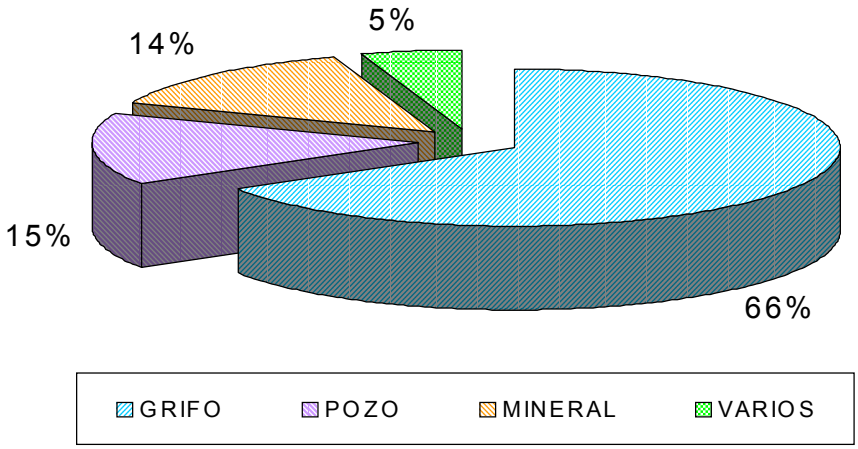
9. DETERMINANTES DE LA ELIMINACION DE YODO EN ORINA (ANÁLISIS DE LA ENCUESTA ALIMENTARIA)

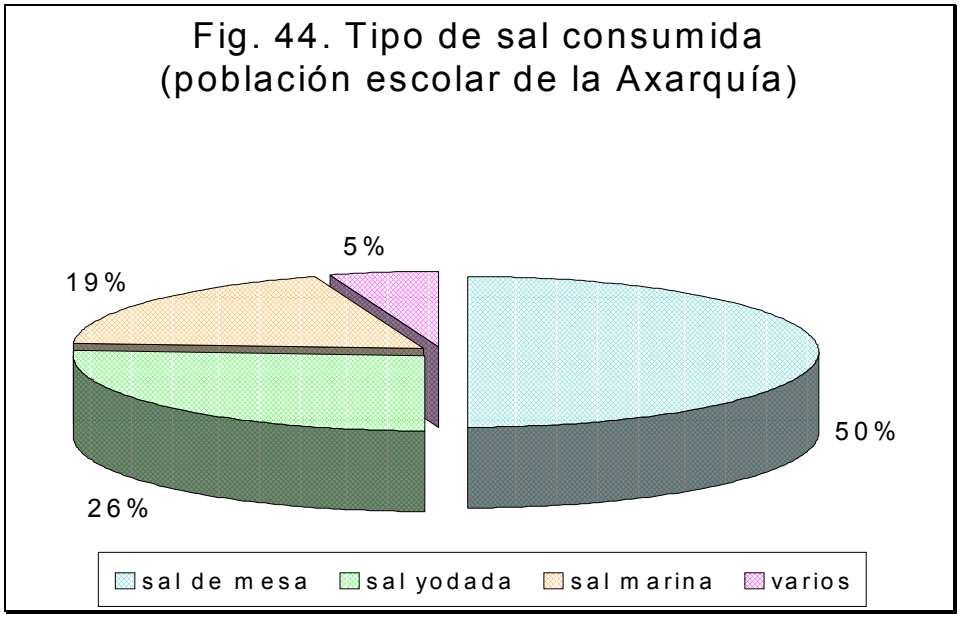
9.1. Procedencia del agua de consumo, consumo de sal yodada y uso de desinfectantes.

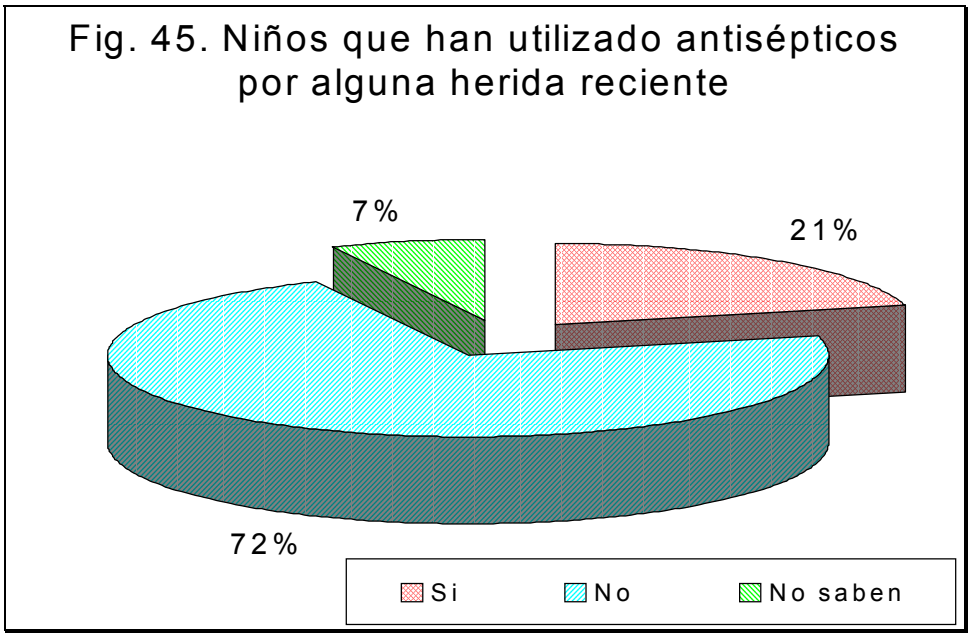
Algunos de los resultados de la encuesta alimentaria (n=547) (dado el gran número de datos recogidos en la encuesta se analizan sólo los que se han relacionado con el nivel de yoduria en los niños) son los siguientes:

1. El 66% de los niños dijeron utilizar agua del grifo para beber y cocinar, un 19% utilizaba agua embotellada (mineral) o alternaba entre distintos tipos (mineral/grifo = varios) y un 15% de toda la muestra aún utilizaba agua de pozo (**fig. 43**).
2. El 26% de las madres dijeron consumir "sal yodada", el 19% utilizaba "sal marina" y el 50% "sal común de mesa" (**fig. 44**).
3. Al menos el 21% de los niños dijeron haber sufrido recientemente alguna herida y haber utilizado algún antiséptico local (Betadine®) (**fig. 45**).

Fig. 43. Procedencia del agua de bebida (población escolar de la Axarquía)



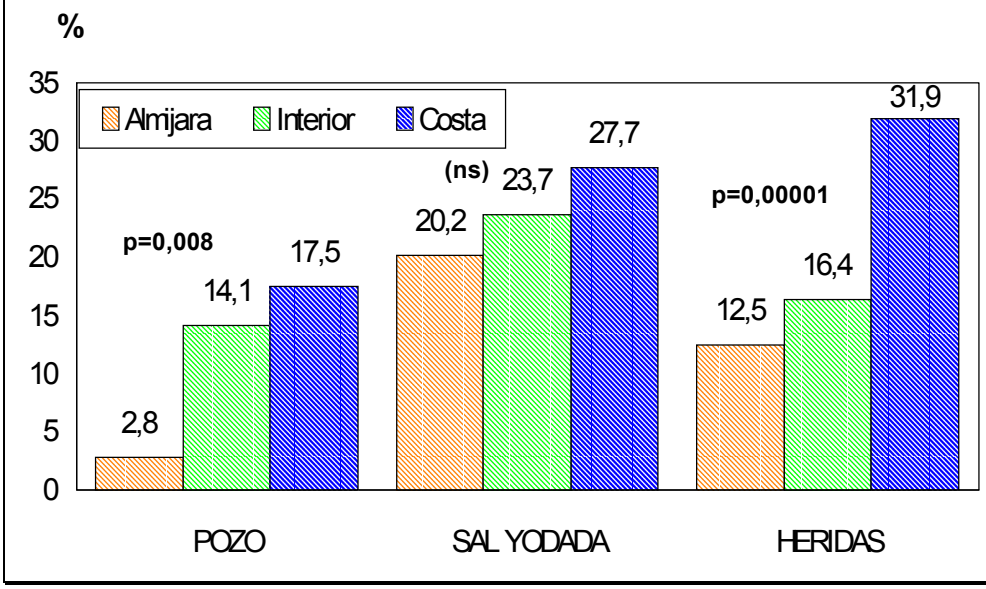




Cuando se representaron estas tres variables (importantes determinantes de la ingesta/eliminación de yodo) observamos que no se distribuían aleatoriamente en las tres zonas geográficas consideradas en el estudio. Así, mientras en la zona A (Almijara) sólo el 2,8% de los niños dijeron utilizar agua de pozo, en la zona C (Costa) dijeron utilizarla el 17,5% de los niños (p=0,008). Y, sorprendentemente, los niños de Costa dijeron haber sufrido heridas que necesitaron desinfección con mucha mayor frecuencia

que los niños de Interior o Almijara (p=0,00001). No hubo diferencias en el consumo de sal yodada entre las tres zonas (**fig. 46**). (Es importante reseñar aquí que el agua que se consume habitualmente en muchos los pueblos incluidos en la zona interior – Almijara e Interior – procede de manantiales que se incorporan a las redes de abastecimiento).

Fig. 46. Procedencia del agua, consumo de sal yodada y uso reciente de desinfectantes cada zona



Como se ve en la **fig. 47**, la yoduria de los niños no ha sido diferente en función de la procedencia del agua de bebida. Los niños que bebieron agua de pozo o de grifo tendieron a eliminar menos yodo en orina que los que bebían agua mineral o alternaban ésta con las demás. Si bien no había diferencias significativas al considerar los cuatro grupos independientemente (p= 0,12) sí las había cuando se compararon conjuntamente las yodurias de los niños que tomaban agua de pozo y agua de grifo, frente a los que tomaban agua mineral o utilizaban diferentes tipos agua en función de su procedencia (p= 0,05). Estas diferencias se mantienen cuando se separan los niños en función de la zona de procedencia (sobre todo en los pueblos de interior: Almijara e Interior), aunque sin llegar a ser estadísticamente significativas (**fig. 48**). En contra de lo que cabría esperar, la yoduria de los niños no fue significativamente diferente en función del consumo declarado de sal yodada (posiblemente porque no pudimos controlar la duración el consumo de "sal yodada" en los niños que contestan afirmativamente) (**fig. 50**).

Fig. 47. Yoduria media en función del origen del agua de bebida

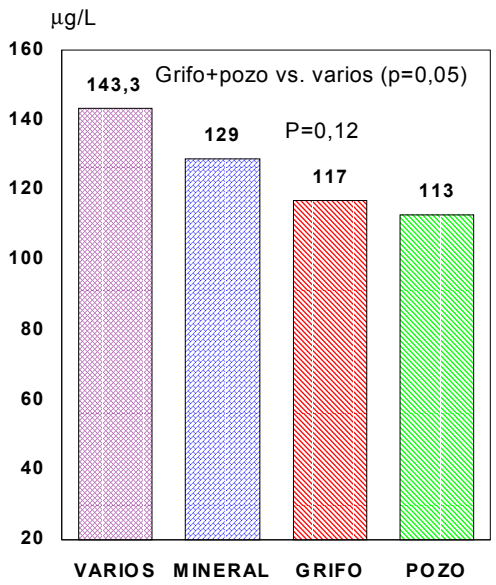


Fig. 48. Yoduria media vs. procedencia del agua y lugar de residencia

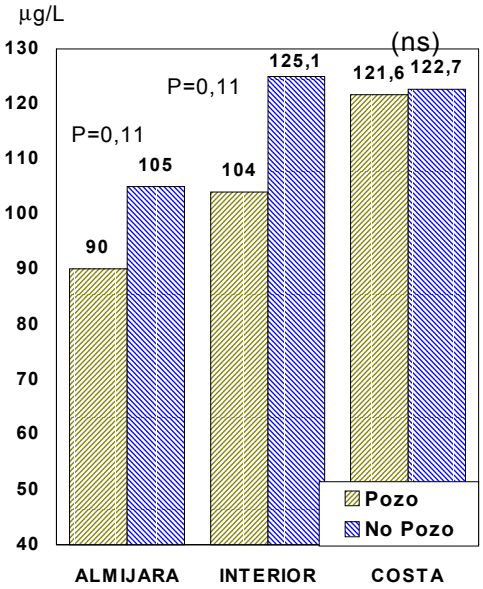


Fig. 49. Yoduria media en función de heridas recientes

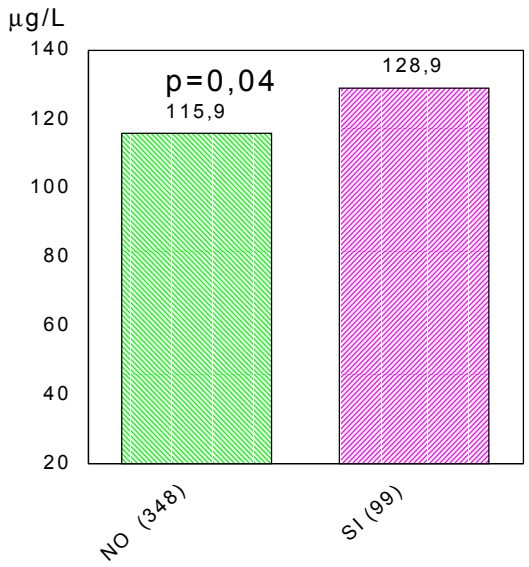
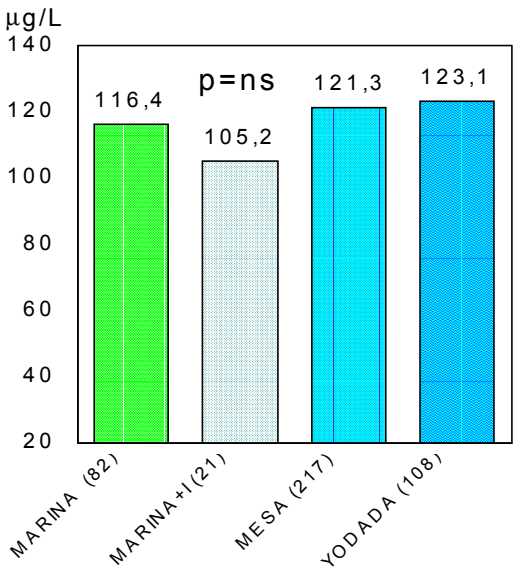
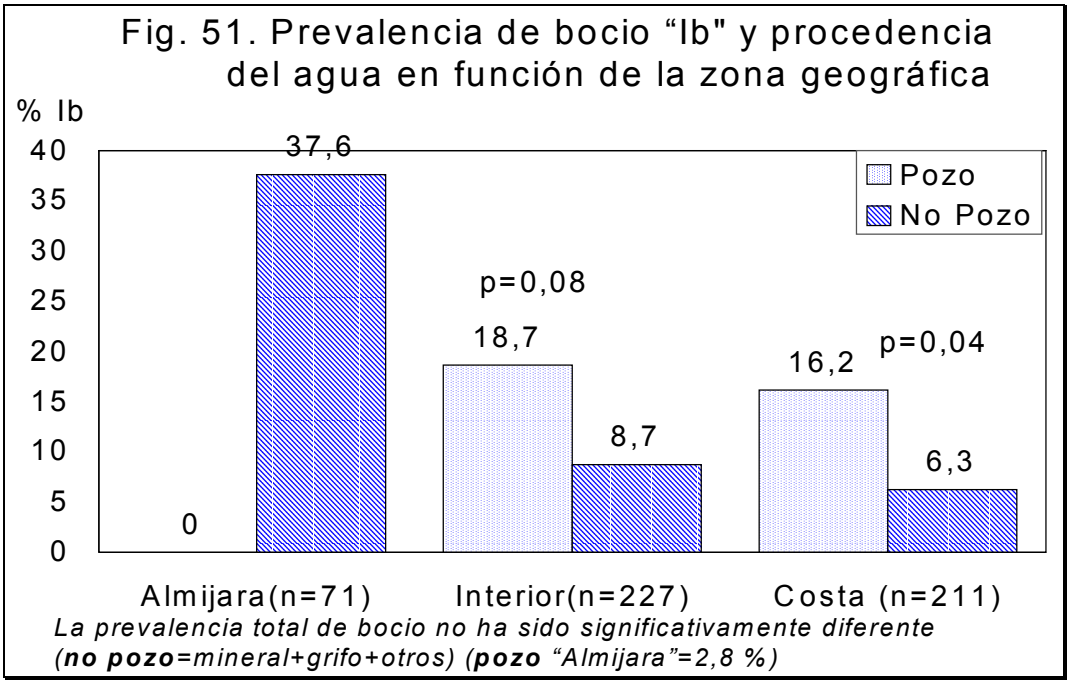


Fig. 50. Yoduria media en función del tipo de sal



Sin embargo, la yoduria de los niños que habían tenido una herida recientemente si fue significativamente mayor que la de aquéllos que no la habían tenido (p=0,04) (**fig. 49**). De especial interés es la observación de que la prevalencia de bocio Ib en Interior y Costa ha sido significativamente mayor en los niños que consumieron agua de pozo (**fig. 51**).



9.2. Ingesta de alimentos y yoduria

Dada la enorme cantidad de información obtenida a partir de la encuesta de frecuencias alimentarias, sólo se presentan aquellos alimentos que parecen haber condicionado la eliminación urinaria de yodo. En la **tabla 82** se muestra la distribución del consumo de productos lácteos. El 24,8% dijo consumir algún producto lácteo al menos tres veces al día mientras sólo el 0,7% dijo consumirlos menos de 1 vez por semana. Como se ve, la yoduria fue significativamente diferente entre estos niños (126,1±76,04 vs. 40,0±17,3 μg/L). La diferencia también fue significativa entre los niños que consumieron algún producto lácteo al menos dos veces al día y los que los hicieron menos de dos veces al día (123,6±68,2 vs. 105,6±68,3 μg/L) (p=0,003), e incluso entre los que consumieron productos lácteos 4-6 veces por semana frente a los que lo hicieron con menor frecuencia (120,7±65,5 vs. 87,6±47,2) (p=0,05).

En la **fig. 52** se representa gráficamente la asociación (tendencia) entre el consumo de productos lácteos y las cifras de yoduria. En la **fig. 53** se incluye también la tendencia del BMI y la edad media de los niños (dos posible variables "confounding" de la yoduria) en función de la ingesta de lácteos. Como se ve, mientras la pendiente entre yoduria y consumo de lácteos ha sido diferente de cero, al considerar la relación entre el Índice de masa corporal (BMI) y la edad respecto a la ingesta de lácteos la pendiente se ha mantenido cercana a cero.

Tabla 82. Consumo de productos lácteos

Cualquier lácteo	n	%	Edad	BMI	Yoduria
3 v/día	134	24,9	10,5±2,9	19,5 ±2,9	126,1 ±76,04
<3 v/d	407	75,2	9,8 ±2,9	19,9 ±3,9	117,7 ±87,6
			(p=0,01)	**p=0,0003**	**ns**
> 2 v/día	426	79,5	10,01 ±2,9	19,0 ±3,8	123,6 ±69,2
< 2 v/día	115	21,3	11,5 ±2,9	21,2 ±3,0	105,6 ±69,3
			(p=0,0001)	**p=0,0001**	**p=0,003**
>1 v/día	529	95,7	10,2 ±2,9	19,4 ±3,6	120,4 ±65,7
≤ 1 v/día	24	4,3	11,4 ±2,9	21,1 ±3,6	103,5 ±51,3
			(p=0,07)	**p=0,03**	p=0,13
≥4-6 v/día	526	97,2	10,2 ±2,9	19,4 ±3,6	120,7 ±65,5
<4-6 v/día	15	2,8	11,6 ±2,9	21,2 ±3,3	97,6 ±47,2
			(p=0,08)	**p=0,08**	**p=0,05**
≥2-3 v/sem.	537	99,3	10,3 ±2,9	19,4 ±3,6	120,3 ±65,2
≤1 v/sem.	4	0,7	9,7 ±9,4	20,2 ±3,2	40,0 ±17,3

Fig. 52. Consumo de leche entera y yoduria

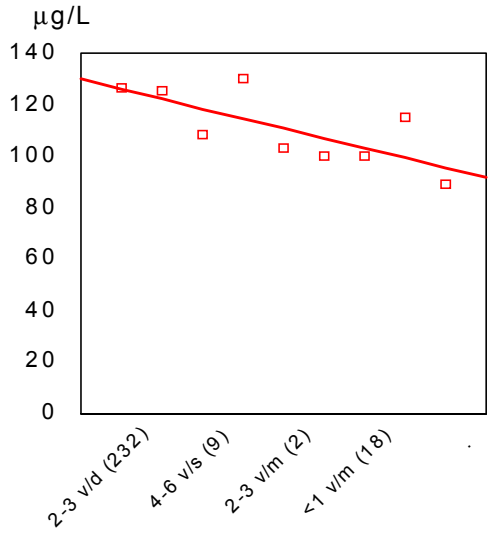
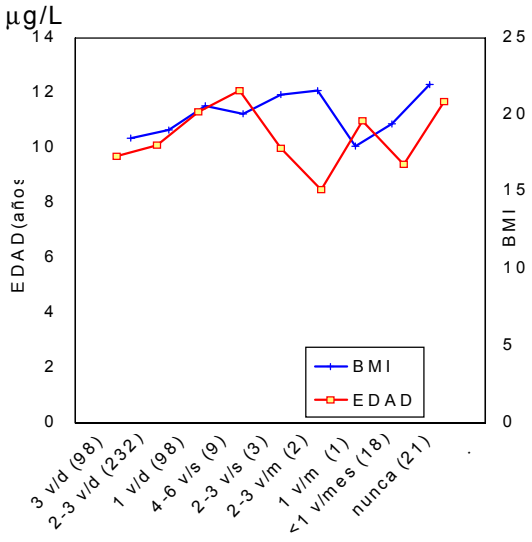


Fig. 53. Consumo de leche entera, edad y BMI



Frecuencia de consumo: v = veces; d = día; s = semana; m = mes

En la **tabla 83** se tabulan los OR calculados a partir de diferentes modelos de regresión logística en los que la variable dependiente ha sido la presencia de yoduria menor o mayor de 100 µg/L (codificados como 0/1) y la variable independiente la ingesta de leche entera (codificada como 0/1 en función de que los niños la tomaran o no, más de una vez al día) ajustada por la edad (como variable continua), el sexo (0/1) y la coincidencia de heridas (0/1). Como se ve en la tabla, el OR es de 0,54 para la leche

entera (p=0,0001). Cuando se incluyen en el modelo la edad, el sexo y la presencia de heridas el OR sube a 0,63 (p=0,03).

Tabla 83. Riesgo (OR) de yoduria >/< de 100µg/L en función del número de ingestas/día de leche entera, ajustado por edad, el sexo y heridas recientes

	Coeficiente	p	OR
Modelo 1			
Intercep	0,13	0,32	
Leche	-0,81	0,0001	***0,34***
Modelo 2			
Intercep	-0,32	0,18	
Edad	0,04	0,23	
Sexo	0,13	0,13	
Leche	-0,30	0,01	***0,80***
Modelo 3.			
Intercep	-0,83	0,02	
Edad	0,08	0,03	
Sexo	0,13	0,18	
Heridas	0,22	0,07	
Leche	-0,48	0,03	***0,83***

En la **tabla 84** se recogen los coeficientes (β), los OR con sus intervalos de confianza y la significación estadística de los riesgos de tener una yoduria menor de 100 µg/L, en función del número de ingestas de leche entera. Como se ve (**fig. 54**, **tabla 84**) existe un claro gradiente del riesgo de tener yodurias menores de 100 µg/L entre los niños que toman leche más de tres veces al día (OR=1,29) y los que no la toman casi nunca (OR=3,56). Dada la estrecha asociación encontrada entre la ingesta de lácteos y yoduria, en las figuras siguientes se representa la frecuencia de ingesta de lácteos en la población estudiada. El 95,2% de los niños consumían algún producto lácteo al menos 1 vez al día (**fig. 55**). El consumo de lácteos tendió a decrecer con la edad (el 88% de los niños menores de 8 años tomaban leche 2-3 veces al día frente al 64,8% de los mayores de 12) (**fig. 56**). La mayor parte del consumo de lácteos se hizo a expensas de la ingesta de leche entera (**fig. 57**) tomándose en menores cantidades el resto de los productos lácteos (**fig. 58** y **fig. 59**).

Fig. 54. Riesgo de yoduria > o < de 100 µg/l en función del número de ingestas de leche

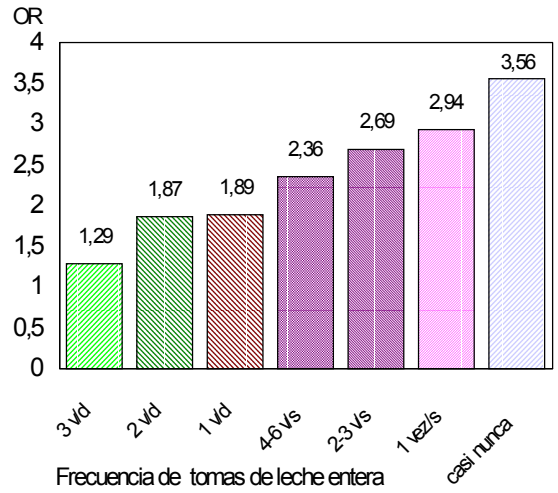
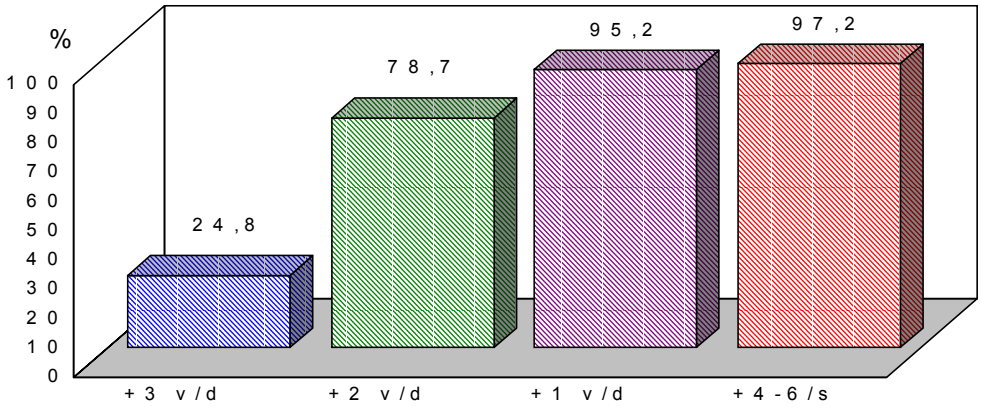


Tabla 84. Riesgo (OR) de yoduria mayor o menor de 100µg/L en función del número de ingestas/d de leche

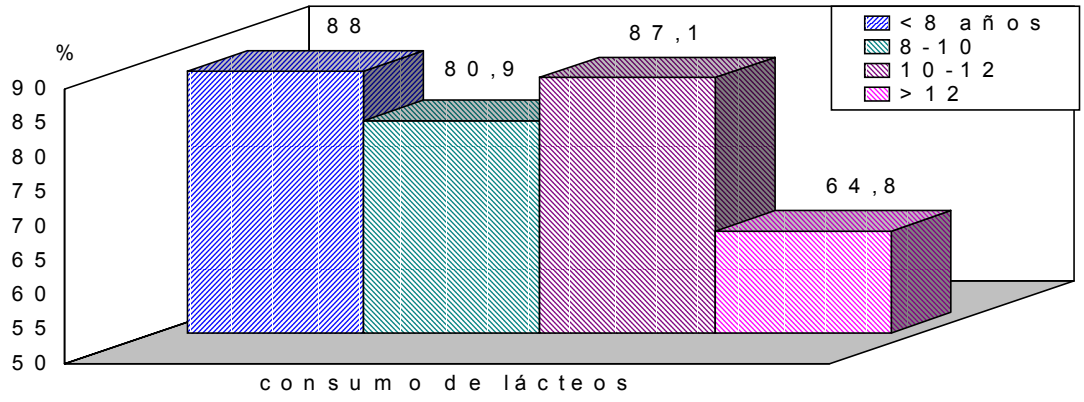
	β	OR	p
3 veces/d	0,26	1,29 (1,18-1,84)	0,22
2 veces /d	0,63	1,87 (1,20-2,95)	0,007
1 vez/d	0,64	1,89 (1,0-3,59)	0,05
4-6 v/sem	0,86	2,36 (1,17-4,75)	0,01
2-3 v/sem	0,99	2,69 (1,28-5,84)	0,01
1 vez/sem	1,08	2,94 (1,43-6,04)	0,01
Casi nunca	1,27	3,58 (1,17-10,8)	0,005

Fig. 55. Frecuencia de ingesta de productos lácteos en la población escolar de la Axarquía



(v=veces; d=día; s=semana)
El 95,2 % de los niños ingería algún producto lácteo al menos 1 v/d

Fig. 56. Frecuencia de consumo de lácteos en función de la edad de los niños



(2-3 v/d vs. menos de 2 v/d) (n=503)

Fig. 57. Frecuencia de consumo de lácteos (1)

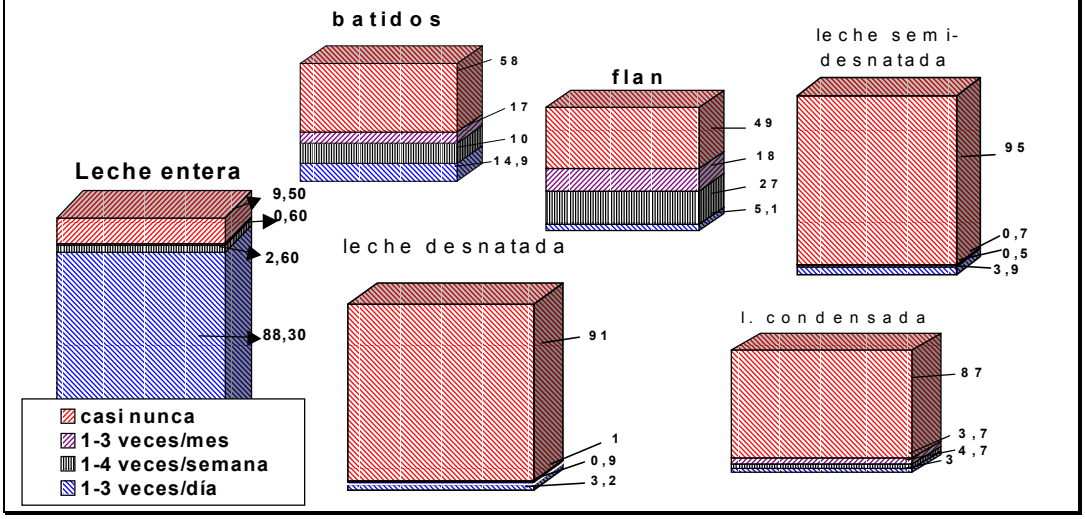


fig. 58. frecuencia de consumo de lácteos (2)

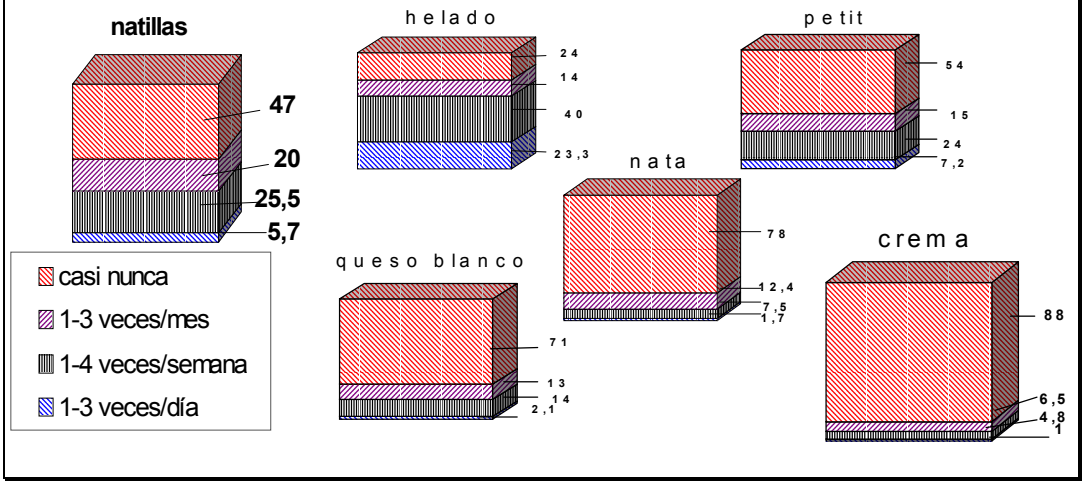
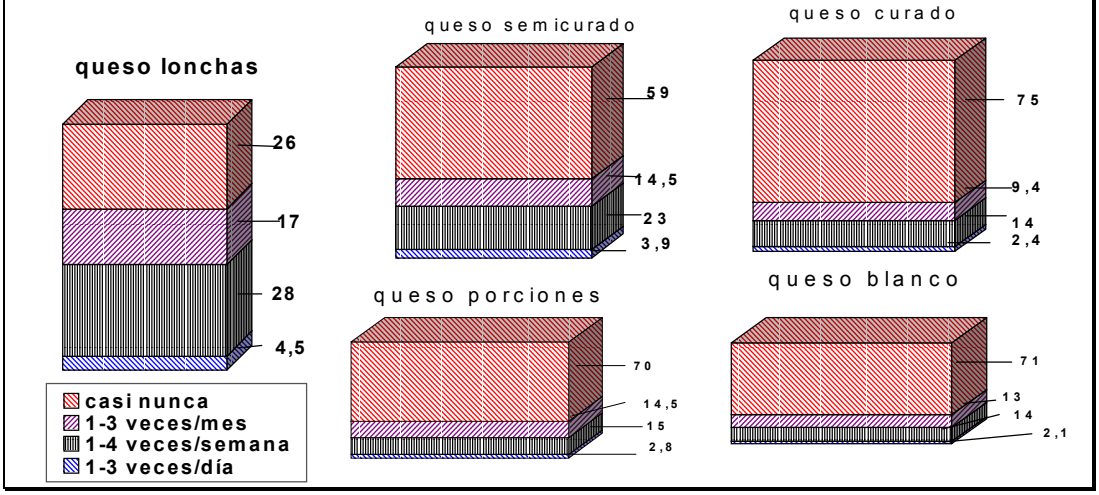
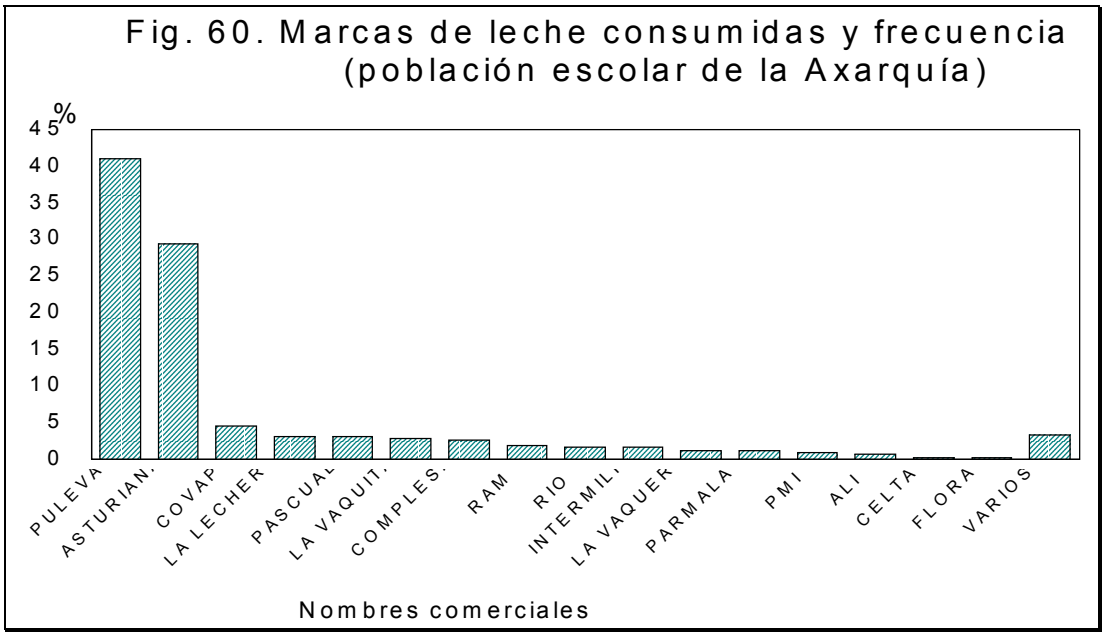
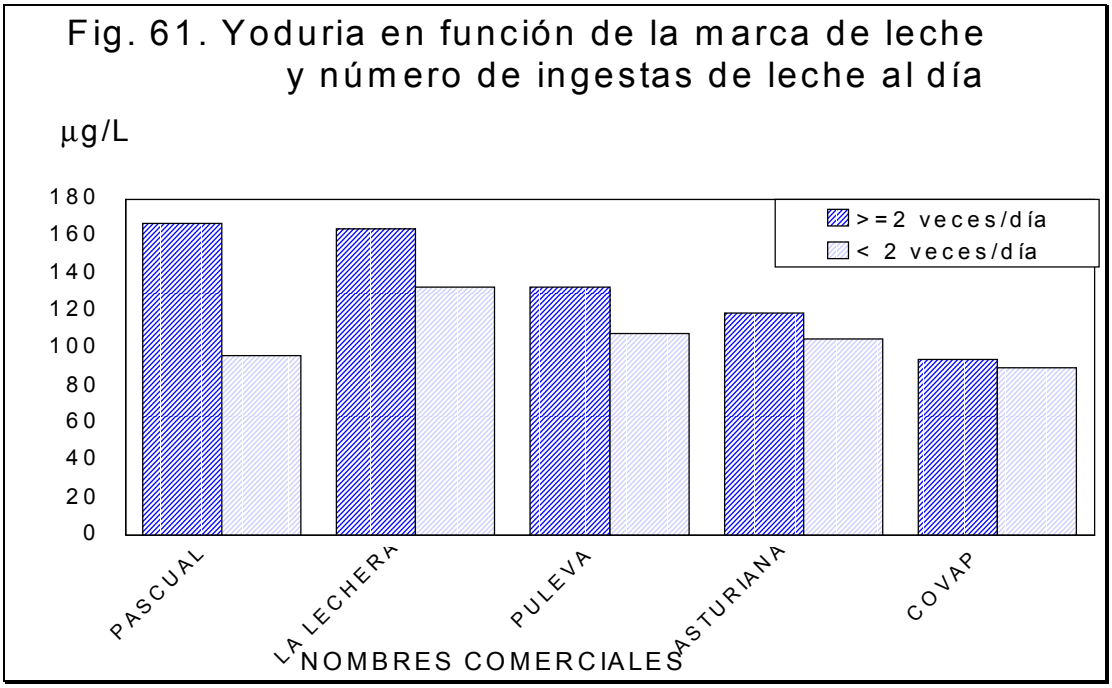


Fig. 59. Frecuencia de consumo de lácteos (3)



La **figura 60** muestra las marcas de leche más frecuentemente consumidas por los escolares de La Axarquía. Las dos marcas más consumidas supusieron el 30 y 40% del consumo total de leche, respectivamente. Pero, como muestra la **figura 61**, independientemente del contenido en yodo de las distintas marcas, la yoduria siempre fue mayor en los niños que tomaban leche más de 2 veces al día que en los que tomaron lácteos con menor frecuencia.





IV. DISCUSIÓN:

MENU SALIR

1. Análisis crítico de la metodología

La veracidad de los resultados de una investigación, sobre todo de una investigación epidemiológica depende, por un lado, de la precisión o ausencia de error aleatorio y, de otro, de la exactitud o ausencia de error sistemático. El error aleatorio o de precisión de los estudios epidemiológicos se controla por diseño. El cálculo del tamaño muestral (representatividad de la muestra) así como del error muestral y el control de los errores tipo 1 y tipo 2, son algunos de los procedimientos para evitar el sesgo aleatorio o imprecisión. La exactitud o ausencia de errores sistemáticos, sólo se puede asegurar mediante una adecuada técnica de randomización e instrumentalización previa. Mientras la falta de precisión afecta a la representatividad del muestreo y a la universalización de los resultados a toda la población, la falta de exactitud afecta a todas las conclusiones.. En nuestro estudio el tamaño muestral utilizado ha sido suficiente para controlar los errores de decisión estadística con una seguridad del 95% para los errores tipo 1 y del 90% para los errores tipo 2 y el margen del error muestral definitivo ha sido de 3,4 (3,3-3,5) (IC del 95%). No obstante, cierta imprecisión puede venir de varias fuentes:

1. La incorporación de niños no previstos en el diseño original en una de las zonas estudiadas (*Almijara*) - al comprobar el investigador la mayor prevalencia de bocio en la misma , además de por la demanda familiar - podía aumentar la prevalencia. Pero es ésta una falta de precisión sobre el diseño original, que no sobre la propia realidad poblacional, sobre todo cuando la subzona afectada ha sido identificada y tratada como una variable de clasificación “adhoc”. Se ha tratado, en todo caso, de una adaptación necesaria ante la evidencia observacional. La imprecisión tal vez hubiera sido mayor de habernos atenido estrictamente al diseño de gabinete original. No obstante, el hecho de trabajar con un tamaño muestral tres veces mayor que el necesario puede amortiguar algunos de los problemas aquí planteados.
2. Pero aunque el número de casos haya sido suficiente, en la interpretación de los resultados parciales se debe ser más cauto que cuando se refieren al estudio global ya que, cuando se hacen inferencias a partir de submuestras para las que no se ha hecho “a priori” un cálculo del error muestral, las conclusiones hay que tomarlas con mayor margen de error - con menor precisión - que las estimaciones sobre toda la muestra.

3. Otra falta de precisión a tener en cuenta es que los estudios ecográficos, audiométricos y de función tiroidea no se han hecho sobre los 756 niños de la muestra, sino sobre una submuestra en la que a la mayoría de los niños se les había detectado bocio a la palpación en el estudio de campo, tomados discrecionalmente y no aleatoriamente. Han habido razones logísticas (que no conceptuales) y razones éticas (conceptuales) para ello. Tal vez podían haberse evitado, aunque algunas resultaron insalvables. En todo caso, en nombre de la realización de todo el estudio, tuvimos que rendirnos a ellas. El hecho de que la segunda exploración (endocrinólogo pediátrico) así como la exploración ecográfica no fueran coetáneas con la medición de la yoduria ni con la exploración de campo, puede haber afectado a la concordancia de la palpación interexplorador. El bocio infantil es un fenómeno dinámico, como lo demuestra la distinta prevalencia en función de la edad y un periodo de 6 meses o 1 año puede hacer aparecer o desaparecer, si no la realidad misma, sí el signo exploratorio.
4. El último sesgo de precisión puede venir del análisis de los resultados. Así, la decisión de excluir casos discordantes (yoduria >600 μg/L o TSH >5 μIU/ml) debe tomarse, pero también advertirse.

Mas con ser la precisión importante lo es más, en nuestra opinión y en la de muchos epidemiólogos clínicos, la exactitud. Esto es, la evitación del error sistemático. El control del error sistemático ha sido una obsesión para el equipo investigador. Dado el objetivo del estudio, el mayor error sistemático podía venir de la errónea identificación del bocio durante la investigación de campo. En niños, la palpación del cuello está sometida a múltiples errores y la experiencia del evaluador es de gran importancia. En nuestro estudio se ha intentado controlar este posible sesgo con los siguientes procedimientos:

1. Todas las exploraciones cervicales han sido realizadas por la misma persona (investigadora de campo).
2. En las 200 primeras exploraciones, aproximadamente, la investigadora de campo estuvo acompañada por una especialista en Endocrinología con la que consensuaba cada exploración.
3. Se diseñó ya desde el principio un estudio de concordancia con otro explorador independiente (endocrinólogo pediátrico).

4. El estudio ecográfico, que además servía a otros objetivos, también ha sido utilizado como control del posible sesgo sistemático de la exploración de campo.
5. Finalmente, *a posteriori,* la coherencia de los resultados con el resto de los hallazgos, de acuerdo con lo esperado o con lo biológicamente razonable (ver resultados y discusión), nos ha servido también de validación de la exactitud de algunos de los procedimientos de medición.

2. Reflexión critica sobre la ética de la investigación

El trabajo que se presenta es, en esencia, un estudio de prevalencia de un proceso morboso: el bocio endémico. Pero es también un estudio que detecta problemas clínicos que ni los niños ni los padres, conocían. Creemos que su realización está suficientemente justificada, pues estudios previos (Durán García et al, 1987; Costa Mestanza et al., 1993) sugerían la persistencia de TDY en la zona y pensamos que con este estudio se hacía una contribución al mejor conocimiento de la Salud Pública y, por tanto de la política de salud pública, en la zona estudiada. Pero no es indiferente la forma en que se haga el estudio a la hora de garantizar los intereses (y derechos), a veces aparentemente encontrados, entre los derechos públicos (de salud) y los individuales (de los pacientes). Para no conculcar ninguno de ellos, el estudio ha contado con las siguientes garantías:

1. El estudio fue autorizado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Carlos Haya de Málaga y estuvo avalado por una ayuda de investigación de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (conseguida mediante concurso-evaluación del proyecto).
2. Las delegaciones de Salud y de Educación de la provincia de Málaga fueron informadas del proyecto y ambas dieron su consentimiento por escrito, al tiempo que recomendaban a los colegios su colaboración con los investigadores.
3. A todos los padres se les informó del estudio (mediante charlas previas al mismo) y se les solicitó un consentimiento informado por escrito, antes de la inclusión de sus hijos en el mismo.
4. Desde el principio se previó la colaboración con otros servicios (médico de familia o “de cabecera”, pediatras, endocrinólogos y especialista en ORL) a los que remitir aquellos casos que pudieran ser detectados con patología (tiroidea o de

otro tipo). Este criterio ha servido también como validación de algunas exploraciones (p.e.: la audiometría de campo).

5. En el proyecto ha colaborado también, desde el principio, el Servicio de Medicina Interna del Hospital Comarcal de La Axarquía a través de la presencia en el equipo del Dr. Gómez Huelgas como jefe del Servicio, garantizándose de esta manera la prestación e interconexión asistencial.
6. Por último, este trabajo está dentro de un proyecto nacional liderado por el grupo de trabajo sobre Deficiencia de Yodo (TDY) de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) y de un proyecto mundial (liderado por la OMS/UNESCO) que se fundamenta - como después se comentará - en la consideración de que conseguir un adecuado nivel de yodo en la dieta es un derecho humano de la infancia.

3. Validación de los procedimientos:

3.1. Estudio de concordancia en la palpación de bocio

Desde el comienzo mismo del estudio se previó ya un procedimiento de control de los sesgos sistemáticos (como se ha comentado). Teniendo en cuenta que el principal objetivo de este trabajo era el estudio de prevalencia de bocio, la exploración del tiroides, su reproducibilidad y la validación del explorador eran de suma importancia para garantizar la bondad de los resultados. La palpación del tiroides es una prueba diagnóstica más y, como tal, tiene una técnica y unas propiedades. Las propiedades de una prueba se miden por la *sensibilidad* y *especificidad* (mediante cálculos de probabilidad simple y probabilidad condicionada) y por los *valores predictivos* positivos y negativos (mediante cálculos bayesianos). Como es bien sabido, una razonable sensibilidad (probabilidad de que la prueba sea positiva cuando la enfermedad esté presente) y especificidad (probabilidad de que la prueba sea negativa cuando la enfermedad esté ausente) son condiciones necesarias pero no suficientes, para garantizar la bondad de una prueba diagnóstica. Ésta viene dada, sobre todo, por su capacidad predictiva (valores predictivos positivos y negativos). Esto es, la probabilidad de que la enfermedad esté presente o ausente cuando la prueba sea positiva o negativa, respectivamente. Condiciones que, al contrario de la sensibilidad y especificidad, dependen de la prevalencia de la enfermedad que se investiga.

El cálculo de la sensibilidad y especificidad de una prueba diagnóstica, exige de la existencia de una prueba previa (*gold standard*) capaz de definir con propiedad el problema investigado. Debe ser bien entendido que una prueba diagnóstica no puede nunca tener más sensibilidad y especificidad que su "gold standard". Sin embargo, en algunas ocasiones este "gold standard" no existe. Tal es el caso - hasta ahora al menos - del diagnóstico de bocio mediante la palpación tiroidea (aunque tal vez la ecografía pueda ocupar este lugar). De alguna manera era imposible decidir en los pequeños bocios, si lo que se palpaba se correspondía con la realidad clínica que queríamos definir (bocio). En estos casos, la única alternativa de validación de una prueba es la realización de un estudio de concordancia. El estudio de concordancia se realizó sobre 144 niños que fueron reexaminados, tanto por la investigadora de campo como por un equipo de pediatras (expertos en endocrinología), coincidiendo con la evaluación ecográfica en el centro hospitalario de referencia (Hospital Materno Infantil del Complejo Hospitalario Carlos Haya). Como se ha comentado en los resultados, la concordancia bruta (presencia o ausencia de bocio por palpación) ha sido del 65%. El test de Kappa, que cuantifica la intensidad de esta concordancia, ha sido de 0,38. No es realmente una concordancia muy elevada pero sí es superior a la que podría esperarse por el azar.

Para la adecuada interpretación de esta concordancia hay que recordar que entre ambas evaluaciones ha habido un lapso de tiempo que, en un tercio de los casos (33,75% de los niños reevaluados), ha sido de más de 12 meses. De hecho, hay una diferencia de peso y de talla en el estudio de campo (P_1, T_1) respecto a la segunda exploración realizada en el Hospital (P_2, T_2). (T_{1media}=131,64 cm; T_{2media}=145,20cm; P_{1medio}=38,27 Kg.; $P_{2\ medio}$=44,27 Kg.). El porcentaje de concordancia se mantuvo cuando se trataba de clasificar el tiroides según su tamaño (*0, Ia* y *Ib*) y descendió algo (hasta rozar la ausencia de significación estadística) cuando se evaluó sólo la concordancia en el diagnóstico palpatorio del grado *Ib* frente al resto (aunque en términos absolutos la concordancia bruta, en este caso, fuese de hasta el 80%).

[**NOTA**: En el curso de este estudio hemos podido comprobar cómo el tamaño del tiroides aumenta con la superficie corporal y con la edad, aunque el aumento de tamaño con el paso del tiempo no implique su palpación. De mayor importancia es el cambio de prevalencia (que se observa en todos los estudios sobre bocio endémico) en función de los grupos de edad (ver más adelante) de manera que, a lo largo de un año puede haber ocurrido un descenso (o un aumento) de la prevalencia de tiroides palpable. Por esto consideramos razonable la concordancia encontrada, y estimamos que podría haber sido incluso mayor de haberse realizado ambas exploraciones coetáneamente].

En resumen: La ausencia de una concordancia del 100% nos advierte de la existencia de falsos positivos y negativos en la identificación de niños "con bocio" o "sin bocio" por palpación. No obstante, los resultados también garantizan que, desde el punto de vista epidemiológico, pueden representar el estado del bocio infantil de la población estudiada. Por otra parte, la nueva clasificación de la OMS para decidir cuándo un niño tiene bocio a la palpación, no parece mejorar los resultados en los estudios de campo. Los resultados del estudio de Peterson et al. (2000) en el que los autores comparan los resultados obtenidos en la valoración del bocio por palpación utilizando los criterios de 1961 y la nueva clasificación de 1994, parecen indicar que con la nueva clasificación disminuiría la especificidad (del 76% al 29%) mientras aumentaría la sensibilidad (del 56% al 80%). Los autores de este estudio llegan a la conclusión de que la utilización de los criterios palpatorios en cuatro grados de bocio y el retorno a los valores de prevalencia aceptable del 10%, estimarían razonablemente la severidad de la endemia en los estudios de campo.

3.2. Cuantificación de la eliminación urinaria de yodo:

a) Distribución de Yoduria.

La distribución de yodurias, en nuestro estudio, no se ha ajustado a la normalidad (**figuras 6 y 14**). Reconocer el tipo de distribución de una variable continua es la primera aproximación a su estudio, por muchas razones. Primero, para poder establecer intervalos de una manera racional, si así se decidiera, Segundo, para poder utilizar con rigor el tratamiento estadístico de los resultados. Y tercero, porque nos puede ofrecer información puntual sobre los casos discordantes ("*outlayer*"), lo que nos aumenta la información a partir de la muestra. En los casos en los que la distribución se aparta de la distribución gaussiana, la aplicación de los estadísticos diseñados para la distribución normal puede confundir la información. Tal es el caso de la utilización de la *media* como medida de centralización, o del contraste de hipótesis con *test paramétricos*. La alternativa en estos casos puede ser, bien intentar una transformación logarítmica de los datos con la esperanza de que entonces se ajusten a la normalidad, bien utilizar estadísticos que no exijan la normalidad (p.e. *percentiles*, *mediana*, o *moda*) o, por último, utilizar *test no paramétricos* para el contraste de hipótesis. Estas son las alternativas que se han utilizado en este trabajo.

b) Distribución del cociente yodo/creatinina.

La corrección de la yoduria por la creatinina urinaria no ha hecho la distribución de yoduria más "normal" y la distribución yodo/creatinina ha seguido presentando una amplia cola hacia la derecha. Sin embargo, hay que resaltar algunas diferencias entre ambas distribuciones:

1. Por un lado, la curva de la distribución del cociente Y/C es aparentemente más homogénea que la curva de distribución de yodurias (si bien es más platicúrtica como demuestran el aumento del CV, de la curtosis y de la desviación interquartil) (**fig. 14**).
2. Por otro lado, mientras en la curva de yodurias la media y la mediana están bastante cercanas, estos dos valores están muy distanciados en la curva de Y/C (**tabla 41**). Además, la moda, medida de centralización escasamente utilizada, es ostensiblemente distinta en ambas distribuciones (160 μg/L en la distribución de yodurias vs. 39,2 μg/g en la distribución Y/C).

c) Correlación entre yoduria, cociente yodo/creatinina y superficie corporal.

El estudio de los coeficientes de correlación entre yoduria, índice Y/C y superficie corporal, también nos ofrece alguna información sugerente (**tabla 44**):

1. En primer lugar, tanto la yoduria (positivamente) como la creatinina (negativamente) correlacionan con el índice Y/C; pero el peso es mayor para la creatinina (r = -0,51) que para la yoduria (r = 0,47).
2. En segundo lugar, hay una cierta correlación biológica entre yoduria y creatinina (r de yoduria vs. creatinina=0,20). Es decir, no son dos variables totalmente independientes, como podría esperarse ("... un estandarizador que correlaciona con lo estandarizado es, sin duda, un mal estandarizador...").
3. Por otro lado, mientras la yoduria no parece estar influenciada por la superficie corporal (r de S. corporal vs. yoduria = -0,1), la creatinina (como era de esperar) si lo está (r de S. corporal vs. creatinina=0,41). Y además, como podemos observar (**tabla 44**), el cociente Y/C depende de la superficie corporal casi en la misma medida que la propia creatinina (r = 0,41 ≅ r = -0.48).

Las anteriores reflexiones nos previenen del riesgo de utilizar acrítica e indistintamente la yoduria y/o el índice Y/C (algo que ya había sido advertido por Jolín y Escobar del Rey en 1965, por Bourdoux en 1986 y por Fournée en 1993, entre otros) para valorar la eliminación urinaria de yodo. Como se ha expuesto en los resultados (**tabla 43**) en, aproximadamente, el 36% de los casos coincidían valores de creatinina inferiores a 0,5 g/L (percentil 25 de la distribución de creatininas en la muestra) con valores de yoduria inferiores a 100 μg/L. El 25% de estos niños mostraron una franca disociación entre los valores medios de yoduria (58,3 μg/L, claramente bajos) y de cociente Y/C (216,3 μg/g, valores claramente altos o "suficientes"). De haber elegido el criterio Y/C para estimar la eliminación urinaria de yodo, se hubiera subestimado la intensidad de la deficiencia de yodo. Por otra parte, en el otro extremo de la distribución (niños con cifras de creatinina superiores a 2 g/L y yodurias superiores a 150 μg/L) se hallaban el 2% de los niños en los se aprecia justo el fenómeno contrario: cifras de yoduria elevadas (182,5 μg/L) frente a valores de cociente Y/C "insuficientes" (77,7 μg/g).

En resumen: Los valores de yoduria y el índice Y/C no pueden ser utilizados indistintamente, pues representan aspectos distintos (al menos en los extremos de la distribución de ambas variables). Además, hoy sabemos que en niños muy pequeños la yoduria no representa el verdadero balance de la ingesta de yodo. No se conoce bien el ritmo de aumento de la excreción urinaria de yodo a lo largo de la infancia (Ares et al., 1994). La fuerte dependencia de la eliminación urinaria de creatinina respecto de la superficie corporal (y por tanto de la edad) puede introducir una corrección excesiva en el balance ingesta/eliminación de yodo, que no tiene por qué seguir una progresión tan rápida como la superficie corporal. De hecho, las recomendaciones de la WHO/ICCDDD (RDA) (**tabla 5**) permanecen sin apenas modificaciones desde el nacimiento hasta los 6 años (90 μg/día) y no se ha podido llegar a una estandarización en función de la superficie corporal. No obstante, al contrario que la ingesta de yodo, el volumen tiroideo sí guarda una estrecha relación con la superficie corporal. En el caso de querer establecer alguna relación entre volumen del tiroides e ingesta de yodo, tal vez sería procedente la corrección de la yoduria por una variable de fuerte dependencia con la antropometría (en situación de normalidad calórico-proteica en la dieta) como es la superficie corporal.

4. Prevalencia de bocio en la población escolar de la Axarquía.

4.1. Límites de la representatividad de los resultados

Los resultados sobre prevalencia de bocio encontrados representan, en primer lugar a los 756 niños estudiados y a los 17.400 escolares sobre los que se ha hecho el muestreo. Representan también, con una seguridad del 95%, a los niños de los pueblos incluidos en el estudio. Probablemente pueden representar también a los niños de la Axarquía, pero al haber sido excluidos del estudio tres de los grandes núcleos urbanos de la misma (Nerja, Vélez-Málaga y Torre del Mar) la extrapolación de los resultados a toda la comarca debe ser hecha con reservas.

Es éste uno de los grandes problemas de diseño a la hora de estudiar una patología que no se distribuye aleatoriamente en la población, sino que lo hace por conglomerados. Por eso es muy difícil (e incluso inconveniente) hablar de prevalencias nacionales de bocio endémico. Un ejemplo que ilustra esta aseveración es la prevalencia de bocio hallada por Delange en Alemania: si bien, por los datos del estudio que se comenta, podríamos creer que Alemania está libre de TDY, otros estudios (Meng et al., 1998) hablan de zonas con franca deficiencia de yodo dentro del país. Es también la razón de las (aparentes) discrepancias entre los resultados de este estudio y aquél de S. Durán y cols. (1987) realizado en la misma área geográfica. Por otro lado, la estratificación que se suele llevar a cabo "a posteriori", tras la realización del estudio de campo, puede alterar el margen de seguridad (error muestral) que se cometerá con cada estratificación no prevista en el diseño (no tiene por qué ser necesariamente mayor que el total). Por eso, para interpretar los datos de prevalencia es importante conocer la distribución de las variables de interés (así como sus interrelaciones y covariaciones). Variables de interés que son todas aquéllas que luego pueden ser utilizadas como variables de estratificación.

4.2. Prevalencia de bocio en la población escolar de la Axarquía

En 280 niños (37% de la muestra) se ha hallado bocio palpable (20,8% tenían bocio sólo palpable *Ia* y 16,2% bocio palpable y visible *Ib+II*). Estos resultados son algo inesperados, si tenemos en cuenta que el único estudio previo realizado en la zona en 1981 (S. Durán y col., 1987) recogía para la provincia de Málaga una tasa de bocio del 13,9% (en aquel estudio se incluían dos pueblos de la Axarquía: Alcaucín y Sedella,

estudiados también en esta ocasión). Sin embargo (y paradójicamente, como después comentaremos al hablar de la yoduria), la cuarta parte de los niños estudiados por S. Durán en Sedella y Alcaucín, tuvieron una excreción de yodo y una relación Y/C menor de 20 μg/L y 20 μg/g de creatinina, respectivamente. *¿Cómo podrían explicarse las discrepancias entre los resultados de aquel estudio y el actual, en el que el número de niños con bocio es más del doble?:*

1. Por un lado, puede ser el resultado de distintos criterios a la hora de la identificación del bocio por palpación. Ya hemos comentado que la palpación del tiroides es una prueba diagnóstica cuya sensibilidad y especificidad desconocemos y que éstas dependen de la pericia y subjetividad del explorador. Un explorador más estricto podría subestimar la prevalencia de bocio (y a la inversa).
2. Aunque la distribución de edad del estudio de referencia (para todos los niños de Andalucía) estuvo entre los 6 y los 16 años, como en nuestro estudio, los datos de edad para los pueblos estudiados en la Axarquía no vienen referidos en el trabajo de Durán. Una distribución de edad diferente podría también justificar, en parte, la discrepancia.
3. Por otro lado, el estudio de 1981 fue un estudio realizado en todo el ámbito de Andalucía y sabemos que a medida que el ámbito del estudio es mayor, se corre el riesgo de ir perdiendo sensibilidad en cada una de las subunidades de muestreo (la aleatorización local puede no ser tan precisa).
4. Una cuarta posibilidad es que realmente haya aumentado la prevalencia de bocio en la comarca de la Axarquía. Realmente puede haber sido así, pero la baja excreción de yodo encontrada en el estudio previo (menor que la actual), nos hace dudar que así fuera.

4.3. Distribución de la prevalencia de bocio en función de la edad y el sexo

En casi todos los estudios epidemiológicos consultados se encuentran diferencias en la prevalencia de bocio en función del sexo y la edad. Una inadecuada randomización en función de estas dos variables, puede inducir una inadecuada representación de la prevalencia total. En nuestro estudio, la distribución por sexos ha sido aleatoria (45% eran niños y 55% niñas) tanto en la muestra total como en cada uno de los grupos de

edad. Todos los niños han estado incluidos entre los 4 y los 16 años (periodo escolar) al haber sido la escuela la unidad de análisis y muestreo. Los niños de 4 a 6 años (25%), los de 9 y 10 años (24%) y los de 12 a 16 años (26%), han representando las tres cuartas partes de la muestra mientras los niños de 7 y 8 años (11,2%) junto a los de 11 y 12 años (13,3%) representaban la otra cuarta parte. Conocer esta distribución de la edad en la muestra es de gran importancia para interpretar adecuadamente los resultados, pues la edad es una de las variables de confusión más importantes a la hora de analizar algunos de los trastornos asociados a la deficiencia de yodo e, incluso, los cambios en la propia prevalencia de bocio a lo largo de la infancia. Otras posibles variables "confounding" de gran significado biológico son las variables antropométricas (IMC y SC). Ya se ha comentado que existe una correlación entre el índice Y/C - y también entre el volumen tiroideo - y la superficie corporal.

En los niños de nuestro estudio el aumento del IMC con la edad no mostró diferencias apreciables entre niños y niñas, al menos hasta la edad de 9 años (prepúberes) si bien después de esta edad aumentó algo más en niñas que en niños (**fig. 5b**). Por el contrario, el cociente cintura/cadera (un marcador de género más específico que el IMC) descendió con la edad y el descenso fue sistemáticamente mayor en las niñas, indicando que existe una diferencia de género en la distribución de la grasa corporal, ya desde los primeros años de la vida (como por otro lado es bien conocido) (**fig. 5b**). La importancia de la corrección antropométrica en los estudios poblacionales de bocio ha llevado a Delange a proponer la estandarización del tamaño del tiroides (VT ecográfico) en función de la superficie corporal, por ser ésta una variable que expresa mejor que la edad (y que el IMC), la envergadura real del niño. Por otro lado, como se ve en la **figura 5b**, las diferencias de SC. entre sexos son mínimas. Las niñas son más bajas pero tienen algo más de peso (y de IMC), lo que hace que la superficie corporal de niños y niñas en la muestra sea muy parecida. Esto nos plantea la importante cuestión de si el volumen tiroideo medido por ecografía se correlaciona mejor con el IMC, con la Talla o con la SC (aspecto éste que comentaremos después y que no es irrelevante ante la falta de concordancia encontrada en este estudio, entre el volumen tiroideo medido por ecografía y la propia palpación tiroidea).

4.4. Distribución del grado de bocio en función de la edad y el sexo

La tasa de bocio hallada en nuestro estudio ha sido mayor entre los niños de 7 y 8 años (50,5%). La menor prevalencia se halló entre los mayores de 12 años (29,2%) y los

menores de 7 años (30%). Entre los 9 y 12 años la prevalencia media fue del 43%. En relación al tamaño del bocio, también el grupo de 7 y 8 años fue el que mostró mayor frecuencia de bocio *Ib* que de bocio *Ia* (30,5% frente a 20,1%) y en el que la prevalencia total en niños superaba ligeramente la de las niñas (52,3 vs. 47,6%, ns). La mayor prevalencia en la edad peripuberal (9-13 años) tanto en niños como en niñas, ha sido comentada en prácticamente todos los trabajos consultados. Esta es una de las razones por la que los escolares son considerados la población más idónea para realizar los estudios sobre prevalencia de bocio endémico (otra es la mayor accesibilidad por estar "localizados" en la escuela). La mayor incidencia hallada (en este estudio) en niños de 7 y 8 años, debe prevenirnos de la importancia del proceso (puede ser el resultado de una deficiencia de yodo previa), pues ésta es una edad fundamental en el devenir intelectual y afectivo de los niños (Piaget, 1973).

En la mayor parte de los estudios realizados en España (y en otros países) la prevalencia de bocio aumenta a lo largo de los años. Tal es el caso del estudio realizado en Andalucía por S. Durán (1987), en Murcia por Serrano (1993), en Navarra por Goñi Goicoechea (1993) o en el país vasco por Arrizabalaga (1992) (por citar sólo algunos). Las discrepancias de nuestros resultados con los de otros estudios realizados en España, se escapan a una explicación con la información de que disponemos, si bien nos permiten algunas reflexiones:

1. La primera podría ser que se está asistiendo a una disminución de los efectos bociógenos ambientales. Los niños más jóvenes (que se incorporan transversalmente al estudio) tienen menos riesgo de bocio y, por lo tanto, menos prevalencia. Puede no ser un problema relacionado con la edad del niño, sino más bien con el ambiente más favorable que al niño le ha tocado vivir. Si esto es así, la mayor prevalencia encontrada en nuestro estudio entre los 7 y 8 años nos hablaría de una época determinada, en la que esta generación de niños pudo haber estado sometida a una mayor exposición bociógena que el grupo de niños menores (<6 años) o mayores (>12 años).
2. En los estudios citados, la prevalencia aumenta a partir del periodo peripuberal, sobre todo en las niñas. Según el informe de la PAHO (1986), a los 10 años la prevalencia es mayor en niñas que en niños y a partir de esta edad el bocio va a predominar en el sexo femenino. En nuestro estudio, la mayor prevalencia de bocio en las niñas se observa ya a los 6 años (aunque las diferencias entre sexos

no son significativas a esta edad) y se mantiene a los 12 años (p=0,05) y, a diferencia de los estudios citados, la prevalencia media global no aumentó, sino que fue menor (como ya ha sido comentado) a partir de los 12 años (**tabla 47, fig. 18**).

4.5. Prevalencia de bocio entre las distintas localidades estudiadas

En todos los estudios revisados para este trabajo la norma es la existencia de diferencias importantes en la prevalencia entre distintas localidades, dentro de la misma zona geográfica en la que se realiza el estudio. Ya hemos advertido en páginas precedentes, de los riesgos de decisión estadística cuando se desagrega la muestra fuera de las previsiones del diseño. Aún con estas reservas, la descripción del mapa de prevalencias pormenorizado para cada pueblo reproduce también la experiencia de otros grandes estudios, habiendo oscilado ente el 10,9% en la zona costera (Benajarafe) y el 67,1% en la zona *Almijara* (Canillas de Albaida). Empíricamente hemos dividido la comarca estudiada en dos zonas (costa e interior) y en la zona de interior, a su vez, hemos desgajado los pueblos de la Sierra Almijara del resto. Había razones para hacerlo así, pues es común que la prevalencia de bocio sea mayor en las zonas de sierra que en las de la costa o interior, aunque algunos estudios hayan advertido del riesgo de esta generalización (Díaz Cadórniga en Asturias, 1992).

En nuestro estudio, como habíamos sospechado, la prevalencia de bocio fue el doble en la zona de interior (*Almijara* + *Interior*) que en la de costa a expensas, sobre todo, de los pueblos de la Sierra Almijara. Una proporción que llega a triplicarse en el caso del bocio *Ib* (31,8% en la zona A, frente a 10,9% en B y 8,06% en C) sin que estas diferencias puedan ser explicadas por la discreta mayor proporción de niñas en los pueblos de la costa (ya hemos visto que la prevalencia de bocio entre sexos apenas ha alcanzado significación estadística), ni por la marcada diferencia de edad entre las tres zonas (ya justificada al comienzo de esta discusión) - entre otras cosas por que esta diferencia de edad y sexo va en contra de la hipótesis de nulidad de la diferente prevalencia de bocio de las tres zonas, al ser más frecuente en la Almijara el grupo de niños más jóvenes y al ser más numeroso el grupo de niñas que el de niños en la zona de costa.

5. Eliminación urinaria de yodo en la comarca de la Axarquía

5.1. Yoduria en toda la muestra

El título de este estudio: "Prevalencia de bocio endémico y de otros trastornos relacionados con la deficiencia de yodo en la dieta..." deriva del concepto de Hetzel (1983) "*Iodine Deficiency Disorders*". Hoy sabemos que el bocio no es más que un signo (la parte visible del "iceberg") de un problema nutricional que está dentro de lo que suele llamarse "hambre oculta" (aquélla que no se asocia a desnutrición severa sino a la deficiencia específica de algún micronutriente). En este contexto, la medición del yodo en la orina (con las limitaciones arriba comentadas) se convierte en un instrumento imprescindible para el diagnóstico y gradación de los TDY, ya que la excreción de yodo en cifras inferiores a 100 μg/L implica la calificación de una zona como "yododeficiente".

En nuestro estudio (**fig. 6**) el 6% de los niños excretaron menos de 20 μg/L, el 20% menos de 50 μg/L y casi el 50% menos de 100 μg/L de orina. Nuestros resultados son sensiblemente diferentes a los publicados por S. Durán et al., en 1987 (en los que la yoduria media fue de 67±65 μg/L frente a los 121±65,4 μg/L obtenidos en esta ocasión y en el que el 41% de los escolares tenía una yoduria inferior a 40 μg/L frente al 8,6% en nuestro estudio). En los dos municipios axarqueños estudiados por Durán a principios de los ochenta (Alcaucín y Sedella), el 25% de los niños excretaron menos de 20 μg/L frente al 19% de yodurias inferiores a 20 μg/L en Sedella y el 9% en Alcaucín, hallados en este estudio. A la vista de estos resultados, la ingesta de yodo en la población escolar de la zona estudiada ha mejorado aparentemente, a pesar de que la prevalencia de bocio hallada en estos pueblos haya sido alta (21,7% en Sedella, y 32,4% en Alcaucín). Finalmente, es interesante también fijarse en la otra cola de la distribución de yodurias, expresión de numerosos casos con yodurias poblacionalmente aceptables (30% >150 μg/L) o incluso elevadas (5% >200 μg/L), con algunos valores de hasta 500 μg/L indicando la presencia simultánea de dos poblaciones: una en la que aún la ingesta de yodo no parece suficiente y otra en la que sí lo parece e incluso, en algunas ocasiones, sugiere la presencia de "contaminantes".

5.2. Yoduria en función de la edad y el sexo

En general, las diferencias entre sexos fueron escasas y, aunque los niños tendieron a eliminar más yodo que las niñas, sólo se acercó a la significación en el grupo de niños menores de 7 años (p=0,07). Existió un gradiente de yoduria a lo largo de los años tendiendo ser menor en los niños mayores (aunque sólo alcanzase la significación en el grupo de niños y no en las niñas). Este gradiente de yoduria con la edad se ha hallado también en algunos estudios llevados a cabo en España, como por ejemplo, el realizado por Serrano Corredor en Murcia en 1993, que comprobó un claro y continuado descenso de la yoduria entre los 4 y los 17 años (125,89±69,53 vs.74,43±51,05 μg/L). Esta dependencia de la yoduria con la edad es una de las dificultades metodológicas a la hora de evaluar posibles implicaciones fisiopatológicas entre la yoduria y otras variables como el bocio, el tamaño del tiroides y los déficit auditivos (como se comentará más adelante). Por otra parte, la estabilización del "pool" corporal de yodo y la falta de concordancia entre ingesta y eliminación de yodo a edades tempranas (Ares et al., 1994, Ares et al., 1996), dificultan el análisis de los datos de yoduria en niños pequeños (como ya se ha comentado).

5.3. Yoduria y localización geográfica

Como hemos visto en los resultados, la yoduria no se distribuyó homogéneamente en toda la comarca. Aunque no hubo una clara diferencia entre los niños de costa e interior considerando toda la muestra, si la había al separar la comarca en 3 zonas (casi el 50 % de los niños que eliminaron menos de 25 μg/L procedían de la Almijara). Esta situación se ha mantenido cuando se ha corregido la yoduria en función del sexo, a pesar de que los niños menores de 7 años (con una media de yoduria superior) eran más numerosos en esta zona. Estos resultados son consecuentes con el hecho de que haya sido la Almijara la zona donde la prevalencia de bocio se ha encontrado más alta.

5.4. Relación entre yoduria y prevalencia de bocio

En contra de lo que cabría esperar, no ha existido una correlación clara entre la prevalencia total de bocio y los niveles de yoduria. Esta falta de correlación ha sido también encontrada en otros estudios (Muñoz Márquez en Teruel, 1993) lo que puede ser explicado por diferentes motivos:

1. Por un lado, la relación etiopatogénica entre una ingesta deficiente en yodo y la aparición de bocio se desarrolla con el tiempo, mientras que la yoduria de una muestra aislada está sometida a contingencias cercanas en el mismo.
2. En segundo lugar, una correlación no es más que un artificio matemático que exige covariabilidad entre las variables, pero también un cierto grado de varianza dentro de cada una de ellas. No es sorprendente que sea en los estudios ecológicos, multiculturales o multigeográficos en los que se pueden alcanzar mayores correlaciones. Estos estudios, al considerar los grupos "homogéneos" para el cálculo de la covarianza entre dos variables, introducen un aumento de la varianza de cada una de ellas que potencia la correlación. Es una versión de lo que en la jerga epidemiológica se suele llamar "paradoja de Simpson" y que no suele tenerse en cuenta en ocasiones. No es sorprendente que en estudios como el nuestro (o el de Muñoz Márquez) sobre poblaciones relativamente definidas, estas esperadas e históricas correlaciones entre yoduria y bocio, no aparezcan en un primer análisis.
3. En tercer lugar, las dos variables de las que se presume covariación (bocio y yoduria), son el resultado de pruebas diagnósticas que, salvo situaciones extremas (grandes bocio o grandes carencias yódicas) están sujetas a numerosos falsos positivos o negativos (no conocidos por otro lado con precisión, y de las que este estudio da fe en algunos de sus apartados).
4. Por otro lado, debemos esperar que la situación mejore a medida que el nivel socioeconómico (de nutrición y de salud) de la población vaya mejorando y que el bocio no será ya el epifenómeno de la deficiencia de yodo, sino la anécdota.

Sin embargo, sí se ha hallado una correlación entre yoduria y grado de bocio. Como muestra la **fig. 26b,** la prevalencia de bocio *"Ib"* ha sido más alta en los niños que excretaron menos de 100 μg/L que en los niños que eliminaron más de 100 μg/L (19% vs. 13%) (p=0,05).

6. Riesgo de tener bocio en un niño de la comarca de la Axarquía

Con la información poblacional y clínica recogida en el estudio de campo, hemos diseñado un modelo de regresión logística con el que poder definir el riesgo de tener bocio para un niño que vive dentro de la comarca estudiada. La regresión logística es un modelo de predicción de riesgo multivariante, en el que la variable dependiente tiene que estar diseñada de manera dicotómica (en nuestro caso presencia o ausencia de bocio) y en el que las variables independientes pueden ser de cualquier tipo y estar en cualquier clase de intervalos (aunque no sea indiferente para su interpretación la forma en que se presenten). El modelo de regresión logística permite calcular el riesgo (ODDS RATIO) de que un acontecimiento ocurra a partir de una determinada exposición (exposición principal), ajustada por otras exposiciones asociadas (que en los modelos deben ser tratadas como variables asociadas, *confounding* o variables de interacción). En el modelo diseñado (**tabla 51**) incluyendo como variables de interacción la edad, el sexo, la yoduria, la superficie corporal y la localidad de residencia, el riesgo de tener bocio ha sido el doble en un niño que vive en la zona llamada *Almijara* que en un niño que vive en cualquier otro punto de la comarca (OR=2,05). Éste riesgo aumenta algo con la edad del niño (OR=2,41) pero, como se puede ver en la tabla, la yoduria modifica poco el riesgo de bocio en función de la zona (OR=2,43) (lo que no representa más que la escasa correlación individual encontrada en los estudios bivariantes). Una observación que nos advierte también de los riesgos de los modelos bivariantes, ya que en la simplificación de los modelos se puede perder mucha información relevante para comprender la complejidad global del fenómeno estudiado.

En resumen: No existe una relación uniforme entre la distribución de bocio y la excreción de yodo en toda la zona estudiada, pero sí el patrón del modelo ecológico esperado. Los resultados son también un ejemplo (repetidamente comentado a lo largo del trabajo) de la falacia de hablar de prevalencias nacionales. Las posibles deficiencias de yodo en la nutrición y sus potenciales secuelas, se siguen presentando en zonas geográficamente delimitadas, a veces con pocos kilómetros de distancia entre ellas,, como parecen demostrar las observaciones de este estudio sobre los pueblos de la Sierra Almijara y los demás pueblos estudiados (algunos a sólo 8 Km. de distancia).

7. Volumen tiroideo calculado por ecografía

7.1. Exploración ecográfica en el diagnóstico de bocio

El diagnóstico de bocio por palpación nunca ha satisfecho completamente a los investigadores que, desde al menos los años sesenta, están empeñados en sistematizar la exploración para evitar la variabilidad inter e intraevaluador. Al servicio de este empeño objetivador, están los sucesivos protocolos y estandarizaciones propuestos por las agencias nacionales e internacionales (como se comenta en otro apartado). A pesar de todas las limitaciones, la experiencia clínica sobre palpación del bocio a lo largo del mundo es enorme. La coherencia biológica entre la exploración clínica y la eliminación urinaria de yodo, ha satisfecho razonablemente las necesidades de los investigadores (y también las de prevención) en todos aquellos lugares en los que se ha puesto en marcha la yodoprofilaxis. De hecho, la reducción del bocio palpable a medida que aumenta la eliminación urinaria de yodo tras la yodoprofilaxis, se ha convertido en una ley universal y en la "prueba del nueve", tanto de la eficacia de la medida tomada como de la exploración cervical del tiroides en la población escolar. La esperada reducción de la prevalencia de bocio por palpación venía a avalar la bondad del procedimiento explorador, al menos desde el punto de vista epidemiológico. Pero en la actualidad, estamos entrando en una nueva era a este respecto:

- Por un lado, afortunadamente, en muchos lugares la endemia bociosa esta remitiendo (bien por la adopción de medidas activas, bien por cambios nutricionales o culturales), con lo que el bocio como tal empieza a no ser el único referente de los TDY.
- Por otra parte, numerosos estudios han demostrado que, aunque el bocio no esté presente pueden estarlo otros signos y síntomas de TDY y que éstos tienen una especial relevancia para la salud (sobre todo durante el embarazo y la infancia). Por tanto, la exploración convencional del tiroides por palpación podría ser insuficiente para apreciar los cambios de volumen tiroideo y su significado.

Desde hace ya algún tiempo disponemos de un método incruento, la ecografía tiroidea, que podría convertirse en el "gold standard" del diagnóstico de bocio endémico. Un acontecimiento "revolucionario" que podría hacernos cambiar algunas de las lecturas habidas hasta ahora sobre la cuestión. Al aumentar la sensibilidad y, sobre todo, la

exactitud (no en el sentido probabilístico sino mecánico) de la medición, la nueva técnica permitiría disminuir los sesgos sistemáticos (más importantes en cualquier estudio que la precisión misma) al ser capaz – al menos en teoría - de cuantificar los falsos positivos o negativos de la prueba diagnóstica palpatoria.

Es común la idea de que la palpación del tiroides en un niño es sinónimo de un aumento de tamaño de la glándula. Presumir que la más precisa detección de este aumento (por medio de la ecografía) puede validar e incluso sustituir a la palpación, es una consecuencia lógica. Pero, ¿realmente es así de sencillo?. Para poder aceptar que la ecografía puede mejorar y sustituir a la palpación, deben hacerse algunas reflexiones previas:

1. En primer lugar, hemos de tomar conciencia de que las dos exploraciones no tienen por qué tener los mismos significados (al menos “a priori”), pues:
    a) Por un lado, el explorador está construyendo una variable digital (presencia ó ausencia de bocio) a partir de un proceso de carácter analógico. Durante la palpación se integran multitud de percepciones conscientes e inconscientes (desde la experiencia y habilidad del explorador, pasando por los conocimientos fisiopatológicos y el interés académico y humano) que chocan además, con la respuesta del observado y su entorno. Algunas escuelas del pensamiento (que no todas) suelen desdeñar este conjunto de percepciones por su subjetividad e incluso, como “poco científicas”.
    b) Frente a la palpación, la ecografía significa la capacidad de cuantificación numérica del volumen tiroideo - inicialmente mucho más sensible que la apreciación “grosera” de la palpación - y la posibilidad de representarlo como una variable continua. Además, aporta una precisión técnica avalada.
2. En segundo lugar, para que la ecografía tiroidea pueda constituirse en “gold standard” será imprescindible conocer la distribución poblacional del volumen tiroideo ecográfico y de todas las circunstancias que influyen en el mismo. Se han realizado numerosos estudios en niños - la mayoría de ellos en zonas con una ingesta de yodo aceptable y otros en zonas deficientes - dirigidos a este fin. Sin embargo, los resultados - hasta ahora al menos - parecen algo desconcertantes pues, como se ha comentado, los patrones de referencia están lejos de estar establecidos.

Así, por ejemplo, el patrón poblacional realizado sobre una población de niños de 12 países europeos con una yoduria "epidemiológicamente aceptable" (Delange et al., 1997) ofrece valores de referencia mayores que otros estudios realizados en países del norte de Europa bien nutridos de yodo. Sin embargo, son inferiores a los hallados en Japón, un país conocido históricamente por su dieta "suficiente" en este nutriente. En el trabajo de Delange se propone la corrección del volumen tiroideo ecográfico por el sexo y por la superficie corporal (en vez de por la edad), al ser ambas variables que "covarían" con el volumen tiroideo. La definición de patrones antropométricos que covarían con la edad y el sexo son de una gran dificultad.

En nuestro estudio, considerando la submuestra de niños estudiados ecográficamente (n=344), el volumen tiroideo ha correlacionado con la edad y con las variables antropométricas (sobre todo la talla, el peso, la superficie corporal y en menor medida con el IMC). Pero, aunque los coeficientes son muy significativos (dado el tamaño muestral) distan mucho de satisfacer ciertas exigencias de precisión predictiva. Así, por ejemplo, la edad deja sin explicar un 20% de la varianza del volumen tiroideo, la talla o la superficie corporal un 17% de la varianza del mismo y, en el caso del IMC, la varianza del volumen tiroideo sin explicar alcanza el 34%. Aunque la situación es algo mejor para los niños que para las niñas, las diferencias no son sustanciales poblacionalmente hablando (**tabla 66a**). Como era de esperar, al estratificar en función de la edad (bienios) (**tabla 66b**) y disminuir las varianzas de edad, peso, talla y superficie corporal dentro de un mismo estrato, la contribución de cada una de ellas a la variabilidad del volumen tiroideo disminuye y más aún cuando se estratifica por años naturales (**tabla 67**). Así, por ejemplo, la superficie corporal que era la variable más explicativa en la muestra total deja de explicar el 24% de la varianza del volumen tiroideo entre los 6 y los 10 años de edad y a partir de los 12 años, incluso deja de alcanzar significación estadística explicando tan sólo el 47% de la varianza o, lo que es lo mismo, dejando sin explicar el 53%.

Una desagregación mayor de la edad (anual, semestral, mensual o diaria) iría disminuyendo la contribución de la antropometría corporal al volumen tiroideo. Naturalmente éste es un "*desideratum*" difícil de alcanzar en la práctica, pero el razonamiento nos advierte de la utilización acrítica de una nueva técnica con pretensiones de "*gold standard"*, como hemos intentado demostrar al analizar las covariaciones entre el volumen tiroideo y las variables antropométricas. Desagregando el análisis por años naturales disminuye notablemente la potencia estadística, al reducir el

tamaño de las submuestras y, por otro lado, sabemos que un año es un gran intervalo de tiempo en la evolución antropométrica del niño, por lo que el gradiente de tiempo dentro de los niños de cada grupo sigue presente en los coeficientes de variación. Sin embargo, estos coeficientes deben estar más cercanos a la verdadera covariación entre el volumen tiroideo y variables antropométricas como la superficie corporal.

Una cuestión de gran interés clínico es saber si la palpación del tiroides de un niño (en los casos en que la palpación del tiroides fuese normal) depende más de la talla que de la envergadura total del niño. En nuestro estudio hemos podido comprobar que la superficie corporal correlaciona mejor con la talla que con el IMC. Y que, tanto la superficie corporal como la talla covarían (casi en la misma magnitud) con el volumen tiroideo. Esto podría sugerirnos, indirectamente, que la palpación del tiroides podría ser más fácil en los niños más altos. Sin embargo, el peso (que al igual que la talla o la superficie corporal depende de la edad) explica también de manera importante la variabilidad del volumen tiroideo (sobre todo entre los 6 y los 10 años de edad). Además, tanto en la muestra en conjunto como al desagregar por bienios o por años naturales, vemos que el peso corporal covaría en muchos subgrupos con la misma intensidad o más, que la propia talla o superficie corporal (**tablas 66 y 67**). Por otro lado, ya hemos comentado la escasa contribución de todas las variables antropométricas a la variabilidad del volumen tiroideo a partir de los 12 años (en relación, sin duda, con el estirón puberal y la redistribución de los espacios corporales que se produce en este periodo de la vida).

Finalmente, es conveniente llamar la atención sobre la covarianza del volumen tiroideo con otras variables como los diámetros de cintura o cadera que, aunque estrechamente relacionadas con las otras variables antropométricas, son además variables de corpulencia. Estos hechos nos sugieren que el tiroides es un órgano más, cuyo volumen no depende de una sola dimensión corporal sino que forma parte de una estructura integrada y armónica, que es el cuerpo del niño en desarrollo.

7.2. Valoración de la ecografía tiroidea como prueba diagnóstica

Para que el volumen tiroideo pueda tener una utilidad diagnóstica en la valoración del bocio - y sobre todo más utilidad que la palpación de la glándula - debe demostrar ante todo, su plausibilidad biológica. Al tratarse de una variable continua que puede ser medida en cualquier punto del intervalo, sería muy conveniente que existiera una correspondencia entre ingesta de yodo y volumen tiroideo (y, de hecho, es razonable

que así sea). Como ya hemos comentado, la glándula tiroides desde antes del nacimiento y a lo largo de toda la infancia y juventud, va acumulando el "pool" de yodo hasta tener el de una glándula adulta (10-20 mg de yodo). El aumento de la demanda de hormonas tiroideas con el crecimiento, debido al incremento de la tasa metabólica basal, al aumento de los requerimientos periféricos, etc., así como el balance positivo del "pool" tiroideo de yodo, hace que las necesidades de este elemento vayan aumentando a lo largo de los años (sobre todo en algunos periodos especialmente sensibles como la infancia, el embarazo y la lactancia). Unos incrementos que hoy son reconocidos, y recomendados, por todos los consensos nacionales e internacionales sobre las necesidades diarias de yodo en la dieta (RDA). No es sorprendente pues que, cuando este incremento no se produce, la glándula tiroides entre en una situación de déficit relativo de yodo que es reconocido como uno de los más importante estímulos bociogénicos. Por eso es preocupante que en algunos estudios, como el de Serrano Corredor en Murcia (1993) o el nuestro en La Axarquía (Millón et al. 1999), la yoduria vaya descendiendo a lo largo de los años (salvo que por razones antropométricas o de otra índole, este descenso de la yoduria en una muestra ocasional no represente el verdadero gradiente de la yoduria de 24 horas, a lo largo del crecimiento). En el presente trabajo hemos correlacionado el volumen tiroideo con la yoduria (y con el cociente Y/C) de una muestra casual y hemos encontrado que:

a) Considerando globalmente la muestra (344 niños a los que se realizó ecografía) no había relación entre la yoduria ocasional y el volumen tiroideo (ecográfico) a lo largo de la infancia. Sin embargo, el volumen tiroideo correlacionaba negativamente con el cociente Y/C. Una correlación que ha sido claramente dependiente de la cifra de creatinina (y casi de la misma intensidad que la encontrada entre el volumen tiroideo y la creatinina urinaria) (**tabla 66**).

b) Al desagregar la muestra en función de la edad (por bienios y por años naturales) aunque el poder estadístico desciende, comprobamos que aparece una correlación negativa entre el volumen tiroideo y la yoduria, que es estadísticamente significativa especialmente entre los 4 y los 9 años de edad, al tiempo que la correlación negativa ente el volumen tiroideo y el cociente Y/C desaparece en prácticamente todos los estratos considerados (**tablas 66 y 67**).

En resumen, a pesar de las limitaciones metodológicas previamente advertidas, nuestros datos sugieren que parte del incremento del volumen tiroideo a lo largo de la infancia (al menos en la situación poblacional analizada) puede ser dependiente de la ingesta de yodo en el medio (medido a partir de la excreción urinaria de yodo en una muestra ocasional). Unas observaciones que validarían también el valor epidemiológico de la medición del yodo en una muestra aislada de orina y que justificarían la utilización de la medición ecográfica del tiroides como prueba diagnóstica.

7.3. Palpación versus ecografía tiroidea en el diagnóstico de bocio.

El paso siguiente que hemos dado en el presente trabajo ha sido intentar validar la ecografía como prueba diagnóstica en los TDY, en sustitución de la palpación tiroidea. Para nosotros ha sido una sorpresa la utilización de los criterios de Delange et al. (WHO/ICCIDD 1997) (ULN ó "Upper Limit Normal") del volumen tiroideo. Con estos criterios la prevalencia de bocio en nuestra serie (submuestra de 334 niños en los que ya se había producido una "concentración" diagnóstica" al haber una mayoría de niños con tiroides palpable en el estudio de campo) hubiera sido de entre 3,2 y 3,8% (según se utilizara el criterio de edad o el de superficie corporal). Una prevalencia que contrasta radicalmente con la experiencia histórica (de la zona, de Andalucía y del resto del país), con la experiencia del propio estudio de campo y con el resto de las observaciones que se han ido comentado y, sobre todo, con algunas que comentaremos más adelante en las que creemos demostrar la existencia de problemas neurológicos asociados a la deficiencia de yodo y a la presencia de bocio palpable en una zona con TDY leve. Para acercarnos a esta cuestión hemos desarrollado dos estrategias:

1. Planteando una hipótesis de nulidad sobre la concordancia de ambas exploraciones (la ecográfica y la manual) y tomando como punto de corte tres percentiles de la cola de la derecha (P-75, P-90 y P-95) de nuestra distribución de volúmenes tiroideos.
2. Considerando indistintamente como "gold standard" el volumen tiroideo medido ecográficamente o la palpación del tiroides y calculando a continuación las propiedades de la prueba (sensibilidad, especificidad y valores predictivos) frente a la opuesta (los datos son calculados a partir de las mismas tablas de 2x2 y han sido comentados en los resultados), considerando a su vez dos escenarios de prevalencia:

a) el procedente del diagnóstico en el estudio de campo (primer evaluador) y
b) el obtenido en el hospital de referencia (segundo evaluador). En éste caso (segundo evaluador), por su proximidad en el tiempo a la exploración ecográfica y el conocimiento de la "concentración diagnóstica submuestral" se suponía un cambio de prevalencia "preprueba" (ésta, que como es conocido no tiene por qué cambiar la sensibilidad "S" ni la especificidad "E" de una prueba, si puede, por razones bayesianas, cambiar sus valores predictivos "VPP" y "VPN").

Ante nuestra sorpresa, al poner a prueba la primera de las hipótesis, en los seis supuestos (tres puntos de corte en función de los percentiles de volumen tiroideo y dos escenarios: prevalencia poblacional o primer evaluador y prevalencia submuestral o segundo evaluador) pudimos observar que la concordancia entre la ecografía y el diagnóstico de bocio por palpación fue muy escasa y nunca superior a la que podría haber sido encontrada por el azar (el valor más alto para el índice Kappa fue de 0,38, para los puntos de corte P-75 y P-90 con el segundo evaluador). Al poner a prueba la segunda hipótesis observamos que:

a) Cuando consideramos el volumen tiroideo ecográfico como "gold standard" los mayores valores predictivos positivos (probabilidad de que cuando el evaluador diagnostique bocio en un niño realmente el volumen tiroideo esté por encima del punto de corte "ULN" del volumen tiroideo ecográfico) han sido de 32% y 40% (primer y segundo evaluador respectivamente) para el punto de corte P-75 (para los otros percentiles los VPP han sido aún mucho más bajos).

b) Cuando se consideró a la palpación tiroidea como "gold standard" y a la ecografía como la prueba diagnóstica evaluada (que no es más que un cambio de ejes del anterior supuesto y como consecuencia un cambio de la sensibilidad y especificidad de los valores predictivos del mismo), los mayores VPP (probabilidad de que cuando un niño tuviera el volumen tiroideo por encima de alguno de los tres puntos de corte de la distribución decididos de antemano, el explorador diagnostique bocio a la palpación) han sido del 72% (P-75), 75% (P-90) y 81,8% (P-95).

La escasa concordancia hallada entre la exploración ecográfica y palpatoria, resulta inesperada. La ecografía resulta útil para ratificar el diagnóstico de bocio sobre todo en situaciones de mayor prevalencia estimada (caso del observador de campo) pero, cuando el clínico define a un niño 'con bocio' no consigue identificarlo como un niño con un tiroides en los límites más altos de la distribución del volumen tiroideo.

7.4. Correspondencia entre volumen tiroideo y yoduria.

Ya hemos comentado la existencia de una (débil) correlación entre la yoduria y el volumen tiroideo para toda la población estudiada. Como se ve en la **fig. 33**, los niños que eliminaron menos de 50 μg/L de orina tuvieron con más frecuencia un volumen tiroideo por encima del percentil 75 (P-75) aunque sin alcanzar la significación estadística y del P-90 ($p<0,05$ en las niñas y no significativa en niños). Aunque la frecuencia de volumen tiroideo superior al P-95 no fue diferente para los distintos intervalos de yoduria, las niñas con un volumen tiroideo superior o igual al P-95 tendieron a eliminar menos yodo de media (95,1±80 vs. 111,8±62) (p=ns) (**tabla 68**). Este hallazgo es coherente también con el hecho de que aquellos niños con volumen tiroideo por encima del P-95 hayan tenido niveles más altos de tiroglobulina (14,2±15,7 vs. 9,7±5,8 ng/ml) (p=0,01) como se ha comentado en el apartado de resultados (**fig. 29**).

Los niveles de corte propuestos por la OMS (1994) correspondientes al P-97 de la distribución de volumen ecográfico han sido decididos, entre otras cosas, porque parecen corresponder a la prevalencia "aceptable" de bocio cuando la yoduria media poblacional está por encima de 100 μg/L. Sin embargo, Delange (1997) al introducir en su estudio poblaciones multiculturales con diferencias étnicas y ambientales muy importantes, puede estar cometiendo cierta "falacia ecológica" cuyas consecuencias al intentar aplicarla ahora a nuestra propia experiencia, las estamos viviendo. La variabilidad del volumen tiroideo, tanto a la palpación como en la ecografía, se ve influenciada por la edad y el sexo (además de por las variables antropométricas, como ya hemos comentado). Otros autores lo han puesto de manifiesto tanto en niños (Vitti et al. 1994, Lisbôa et al. 1996, Xu F. et al. 1999) como en adultos (Gutekunst et al. 1986, Hegedus et al. 1984, Erdogan et al., 1997).

7.5. Los nuevos criterios diagnósticos en los estudios poblacionales de bocio endémico

La aplicación de distintos criterios (palpatorios o ecográficos) para diagnosticar la presencia de bocio, ha demostrado llevar a distintos resultados en cuanto a prevalencia poblacional de bocio se refiere (como ya se ha comentado). Recientemente, Peterson et al. han realizado un estudio en el que comparan los nuevos criterios ecográficos y palpatorios con los tradicionalmente aceptados de Pérez et al. (Peterson et al., 2000). Como ya se ha comentado en páginas precedentes, los autores llegan a la conclusión de que los nuevos criterios podrían llevar a un mayor error diagnóstico a la hora de identificar un niño 'con bocio' en los estudios poblacionales de bocio endémico (TDY). Foo L.C. et al (1999) han realizado un trabajo en el que comparan los criterios actuales de la OMS con los patrones locales de diagnóstico de bocio. La utilización de la clasificación clásica en cuatro grados (Pérez et al. 1960, OMS 1961) considerando bocio "tiroides cuyos lóbulos laterales son de mayor tamaño que la última falange del pulgar de la persona que está siendo explorada", parece aquilatar mejor – al menos en los estudios de campo – la prevalencia encontrada con la experiencia histórica de la zona.

Por otra parte, la utilización de la ecografía tiroidea en adultos permite valorar los cambios que se producen en el volumen tiroideo, bien por circunstancias ambientales o estilos de vida (estación del año, tabaquismo, ejercicio...) (Hegedus et al. 1984, Rezzónico et al. 1997) bien en ciertas situaciones fisiológicas como la menstruación o el embarazo (Rezzónico et al. 1997, Smith et al. 1999). Pero, mientras en los estudios poblacionales para investigar la prevalencia de bocio (marcador indiscutible de la existencia de una deficiencia nutricional de yodo) siga utilizándose como población de referencia a los escolares (por otra parte la más idónea, como se ha venido comprobando desde principios del siglo XX) habrá que obtener previamente unos patrones de normalidad del VT ecográfico en la población escolar estudiada. Posiblemente éstos varíen para cada país o, incluso, para distintas regiones dentro de un mismo país dependiendo tanto de la variabilidad interindividual como de los distintos patrones de crecimiento en distintas edades y sexo (evolución del peso, la talla y otras variables antropométricas), que dependen también de la latitud, la alimentación, el ejercicio o la situación fisiológica en que se viva (embarazo o crecimiento).

Finalmente, tomados todos estos datos conjuntamente nos llevan a considerar que, aunque hay muestras claras de la correspondencia biológica entre el volumen tiroideo y

la ingesta de yodo, la utilización de la ecografía como prueba diagnostica - en sustitución del diagnóstico de bocio por palpación - necesita aún de una mayor reflexión e investigación clínica y epidemiológica, con el fin de poder encontrar los criterios de discriminación adecuados.

8. Función tiroidea

Como se ha comentado en la introducción y a lo lardo de este trabajo, el cretinismo - como expresión de la deficiencia de yodo y del bocio endémico - ha desaparecido en los países occidentales aunque perviva aún en algunas zonas del mundo abandonadas sanitaria y socialmente. Sin embargo, en la génesis del bocio endémico (incluso en su forma menor) y en la fisiopatología de los TDY, está la disfunción tiroidea secundaria a la deficiencia de yodo. Es por esta razón que el estudio de la función tiroidea es un complemento muy conveniente en una aproximación epidemiológica al estudio de los trastornos por deficiencia de yodo (TDY). Por otro lado, la deficiencia de yodo no es la única causa de bocio, por lo que conviene evaluar simultáneamente la funcionalidad del tiroides.

En nuestro estudio, desde el punto de vista poblacional, los valores de TSH no se modificaron a lo largo de los años ni hubo diferencias en función del sexo (**tabla 53**). Los valores medios de T4 y T3 fueron algo más bajos a partir de los 11-12 años de edad tanto en niños como en niñas, con escasas diferencias entre sexos (**tablas 54 y 55**). El patrón de la tiroglobulina, aunque menos constante, también mostró una disminución en los niños mayores de 12 años respecto a los más pequeños (**tabla 56**). Los niños menores de 7 años tendieron a tener unos valores medios de Tg más altos (**tabla 58**). Esta distribución muestral de hormonas y proteínas tiroideas no se diferencia demasiado, salvo en algunos matices, de lo que cabría esperar de un estudio poblacional de función tiroidea. Por otro lado, el estudio de la función tiroidea no es tampoco el objetivo de este trabajo. Sin embargo, conocer esta distribución respecto a la edad y el sexo es de gran importancia para interpretar correctamente algunos de los hallazgos encontrados entre sensibilidad auditiva y TDY, que comentaremos más adelante.

Ningún niño de nuestro estudio tuvo hipertiroidismo - ni clínico, ni subclínico - (TSH<0,8 μUI/ml) pero 18 niños (4,7% de la muestra) han tenido valores de TSH>5 μUI/ml (hipotiroidismo bioquímico). Por otro lado, el 4,4% de los niños tuvieron anticuerpos antiperoxidasa (TPOAb) positivos (que se asociaron con la prevalencia de

bocio y de hipotiroidismo) y el 7,3% tuvieron anticuerpos anti-receptor de TSH (TBIAb) positivos (**tabla 60**). La yoduria media de los 18 niños con hipotiroidismo bioquímico, aunque mayor, no fue significativamente diferente de la de los niños con TSH<5 μIU/ml (148,3±10,4 vs. 114,01±65 μg/L) mientras los niveles de hormonas tiroideas (T4 y T3) fueron significativamente menores (p=0,04 y p=0,05, respectivamente) y el volumen tiroideo fue significativamente mayor (p=0,05) (**tabla 59, fig. 27**). Un aumento de volumen que puede ser debido al proceso autoinmune asociado, pero que no permite descartar el papel bociogénico de la deficiencia de yodo en algunos de los casos (al menos en los menos relevantes clínicamente). En todo caso, el hecho de que en el momento de la evaluación la yoduria de este grupo de niños hipotiroideos fuese superior a la media del resto de la población estudiada, puede ser interpretado como la consecuencia de un balance negativo de yodo (al no estar siendo éste utilizado por el tiroides). En el estudio ya comentado de S. Durán (realizado en 1981 y publicado en 1987) la prevalencia de hipotiroidismo en niños de la provincia de Málaga (TSH>7,5 mUI/L) fue del 4,3%. Una proporción parecida a la de nuestro estudio, incluso teniendo en cuenta que el punto de corte ha sido algo más bajo.

Considerados aisladamente, los niños con bocio visible *(Ib)* tuvieron unos valores medios de T4 y T3 ligeramente más altos que los niños sin bocio o con bocio sólo palpable *(Ia)* (**tabla 60, fig. 28**). El aumento de T4 en niños con bocio se ha documentado en algunos estudios realizados en nuestro país (Muñoz Rodríguez en León, 1988 y 1991; Calvo de Haro en Guadalajara, 1991; Arrizabalaga en el país Vasco, 1992; Sanabria en Toledo, 1993 o Goñí Goicoechea en Navarra, 1993). Otros, en cambio, han hallado una disminución de T4 a medida que aumentaba el tamaño del bocio (Donnay en Cuenca 1990). En nuestro estudio (y también en la mayoría de los de los estudios citados a lo largo de este trabajo) el aumento de las hormonas tiroideas periféricas ha sido, sobre todo, a expensas del grupo de niños con bocio Ib (visible) y en la mayoría de ellos se encontró un gradiente negativo entre niveles de T4 y grado de bocio, en general poco significativo estadísticamente (en la mayoría de los estudios citados no se ha medido la T3).

Desde el punto de vista de la geografía interna de la comarca, también han existido algunas diferencias en la distribución de las hormonas tiroideas. Así, los niños procedentes del interior, especialmente los de la Sierra Almijara (en los que la frecuencia de bocio ha sido más alta) tenían más elevados los niveles medios de T4 y T3 así como el cociente T3/T4, lo que indica que se está produciendo una adaptación tiroidea a la

deficiencia de yodo (secreción preferencial de T3 o mayor tasa de conversión periférica de T4 en T3) de la que el cociente T3/T4 puede ser un indicador (**fig. 31**).

En algunos de los estudios citados en la revisión del tema, pero no en todos, encuentran una correlación entre niveles de T4 (y en algunas ocasiones de TSH) con los niveles de yoduria. No ha sido éste el caso de nuestro estudio como se ve al estratificar los valores medios de TSH, T4 y T3 por los intervalos de yoduria (**fig. 30**). Sin embargo (y la observación nos parece relevante por el papel que la tiroglobulina pueda jugar como marcador de "disfunción" tiroidea en situaciones especiales) la tiroglobulina ha estado más elevada en aquellos niños que eliminaron menos de 50 μg/L de orina. El significado que pueda tener este hallazgo será comentado más adelante, sobre todo al haber comprobado que la Tg puede ser un marcador poblacional de deficiencia de yodo, pues ha sido el único parámetro que aparece elevado (como ya se ha comentado) en los niños con volumen tiroideo superior al P-95 (calculado por ecografía) (p= 0,01) (**fig. 29**).

9. Capacidad auditiva y deficiencia de yodo

Ya hemos comentado en la introducción, y a lo largo de todo el trabajo, que el bocio no es más que uno de los signos, ciertamente el más antiguo y conocido (probablemente por su facilidad exploratoria cuando no por su visibilidad manifiesta en los casos de endemia severa) de la deficiencia de yodo. También hemos comentado el cambio conceptual desde *"Bocio Endémico"* a *"Trastornos por Deficiencia de Yodo"* a partir del mejor conocimiento de los efectos biológicos y clínicos de la deficiencia de yodo en la dieta. Ya desde las primeras descripciones sistemáticas del cretinismo se identificó la existencia de formas de *cretinismo mixedematoso* (hipotiroideo) y formas de lo que se llamó *cretinismo neurológico* (sin hipotiroidismo asociado). Una de las formas características de presentarse éste, es la sordera y la sordomudez (reconocida ya como síntoma mayor del cretinismo endémico grave, desde el siglo pasado).

McCarrison (1908) describió hasta un 80% de sordomudez en zonas de endemia severa del Himalaya. Numerosos estudios posteriores han confirmado esta asociación. Por otro lado, es conocido también que el hipotiroidismo adquirido se acompaña de disfunción de la capacidad auditiva, que puede remitir con el tratamiento hormonal sustitutivo (De Vos, 1963). Los estudios sobre capacidad auditiva de la población escolar de zonas con deficiencia de yodo, han sido escasos. Sin embargo, desde al menos hace un cuarto de siglo, sabemos que la ingesta de yodo influye en la audición (Meyerhoff,

1976). En 1985, Wang y Yang, en un estudio prospectivo realizado en China en una zona con bocio endémico (120 niños seguidos en tres ocasiones a lo largo de tres años) demostraron que la yodoprofilaxis mejoraba la capacidad de audición (medida por audiometría) al tiempo que disminuía la prevalencia de bocio (los resultados son expresados como los valores medios de los decibelios testados a frecuencias de 500, 1000, 2000, 4000 y 8000 Hz).

A pesar de este importante precedente de los autores chinos, el primer estudio que se hace en una población sin endemia severa o con endemia moderada es, probablemente, el trabajo de Muñoz Márquez et al. en Teruel (publicado en *Endocrinología* en 1993). La difusión de este trabajo (al no estar incluida esta revista en los repertorios internacionales) creemos que ha sido escasa. En 1994 Valeix et al., publican un estudio sobre 1222 niños sanos de la zona de París a los que les realizaron una audiometría. En este trabajo se evalúa el dintel auditivo (dB) a las frecuencias de 250, 500, 1000, 2000 y 4000 Hz expresando los resultados como las medias de decibelios a las distintas frecuencias, siguiendo las sugerencias del trabajo de Wang y Yang en China. Las conclusiones del trabajo de Valeix (menor capacidad auditiva a menor yoduria) están basadas en la presentación "en bruto" de un "plot" (gráfico o nube de puntos) en el que se representa la correlación entre el dintel auditivo (dB) a la frecuencia de 4000 Hz y las concentraciones de yodo urinario de todos los niños. Aunque, ciertamente la correlación alcanza la significación estadística (p=0,02) el coeficiente de correlación es muy bajo (r=0,10). Por otro lado, un segundo "plot" presentado en el mismo trabajo representando la relación entre los intervalos de yoduria y la media de dB a las frecuencias de 500, 1000 y 2000 Hz, ni siquiera alcanza la significación estadística (r = 0,03, p = 0,25). En este estudio, además, no se tiene en cuenta el papel que la edad y las diferencias culturales (que obligan a utilizar metodologías diferentes en la realización de las audiometrías), ni la severidad de la deficiencia de yodo (los niveles de ingesta de yodo son también muy diferentes entre los distintos grupos étnicos y entre grupos de edad diferente) puedan tener en los resultados. Aunque los resultados del estudio criticado son sugerentes se diría - por la falta absoluta de control de los sesgos y la ausencia de análisis interno de los datos - que las conclusiones (aún siendo coherentes con las esperadas) han sido deducidas y obtenidas "por casualidad" a partir de los resultados.

Nos hemos extendido en estas consideraciones, con la esperanza de que el lector crítico que lea ahora nuestros resultados y sus conclusiones pueda comprender mejor

las consideraciones metodológicas que se han hecho en este estudio y/o su validez. Las diferencias que podemos apreciar entre nuestro trabajo y los comentados, son:

1. En primer lugar, frente al trabajo de Valeix et al., nuestro trabajo se ha hecho sobre una población cultural y étnicamente homogénea. Esta menor variabilidad de la muestra disminuye la posibilidad de que el azar o ciertos sesgos (la ya comentada "Paradoja de Simpson") puedan orientar los datos en el sentido deseado por la previsión biológica de los resultados.
2. Nuestro estudio se realiza en una muestra de niños no muy numerosa, aunque suficiente para alcanzar un poder estadístico razonable. Una situación que, aún a riesgo de que disminuya la precisión (error muestral), también garantiza una menor posibilidad de cometer errores tipo 1 en la decisión estadística.
3. La mediana de la excreción de yodo urinario en la muestra (y también en la población de la que se ha extraído) está por encima de los 100 μg/L, lo que le convierte en el estudio realizado (o publicado hasta ahora) en la situación ambiental más favorable para investigar la sensibilidad auditiva en relación con la ingesta de yodo.
4. Se ha tenido en cuenta la edad de los niños (a diferencia del estudio de Wang y Yang en China, o el de Valeix en París). Una cuestión de gran interés, pues es conocido que hay un gradiente en la maduración auditiva de los niños (Eagles 1967) y probablemente también en la capacidad de colaboración (y de interpretación) en la realización de la audiometría (una prueba en la que la colaboración del examinado ocupa un lugar muy importante).
5. Hemos aportado información de todas las frecuencias y de ambos oídos (y se ha realizado la exploración de la vía ósea en un subgrupo de niños). Es una experiencia clínica y familiar que los defectos auditivos en los niños (muchas veces transitorios) son muy frecuentes y de una amplia etiología (la mayoría de las veces relacionados con catarros y cuadros virales o inflamatorios de las vías aéreas superiores). La exploración de ambos oídos y de la vía ósea, en los casos de aparente trastorno auditivo de la conducción, nos permiten descartar razonablemente, disminuciones del dintel auditivo debidas a problemas de conducción coyunturales con el momento de la exploración.

6. Por último, hemos incluido marcadores biológicos de función tiroidea y de deficiencia de yodo (tiroglobulina, presencia de bocio palpable y yoduria) y establecido la asociación entre ellos y la función auditiva.

a) Asociación entre eliminación-ingesta de yodo y sensibilidad auditiva

En un estudio realizado recientemente en Las Hurdes Altas (zona conocida por su endemia) se ha valorado la capacidad auditiva en escolares de 8 a 12 años estudiando tanto la vía aérea como la vía ósea, y comparándola con la de niños de la misma edad del área de Madrid (sin 'bocio histórico') (Lavado et al. 1999). La mayor proporción de problemas auditivos hallada en los niños de Las Hurdes, sobre todo en la vía ósea, pone en evidencia que, a pesar de la mayor ingesta de yodo de los niños (por las continuas campañas de yodoprofilaxis realizadas en la zona), la deficiencia de yodo en las embarazadas podría estar afectando al desarrollo neurológico fetal. Estos datos concuerdan con la menor eliminación de yodo en las embarazadas (47% eliminaban cantidades inferiores a la mitad de las recomendadas por la OMS) (Escobar del Rey et al. comunicación personal).

Nosotros hemos hallado una estrecha relación entre dintel auditivo e ingesta (eliminación) de yodo. Como se puede ver en las diferentes gráficas en las que se representa el dintel auditivo frente a la yoduria, existe (considerando el conjunto de los niños evaluados) un gradiente entre yoduria y umbral auditivo (decibelios): los niños que eliminaban menos yodo en orina necesitaron más decibelios para reconocer la señal a las diferentes frecuencias (esta tendencia es clara hasta los 150 μg/L) (fig. 38a). Es evidente que si existiera una asociación entre excreción urinaria de yodo y defectos auditivos, ésta no sería el resultado de una situación puntual (aunque el trabajo de Wang y Yang sobre la reversión del defecto con la yodoprofilaxis demuestra que tampoco hay por qué remontarse a épocas muy anteriores en la exposición a la deficiencia). A pesar de esto, parece razonable introducir otro marcador de TDY más estable, por ejemplo, la presencia o no de bocio palpable.

Como se ve con claridad en las imágenes (**fig. 39 y 40**), en aquellos niños 'con bocio' el gradiente entre sensibilidad auditiva y yoduria se hace mucho más manifiesto que cuando no hay bocio palpable. Incluso, y a pesar de que el tamaño muestral es menor, la tendencia es mucho más clara al explorar la vía ósea (**fig. 41**). Por el contrario, en el subgrupo de niños 'sin bocio' el gradiente dB-yoduria casi desaparece, al menos estadísticamente, aunque permanece una tendencia que recuerda la tendencia general.

Esta asociación es más evidente aún cuando se estratifican los niños con bocio en función de dos niveles de yoduria (mayor o menor de 50 μg/L) (**fig. 40**) aunque a partir de 150 μg/L el gradiente pierde consistencia (una cuestión que será considerada más adelante, pues ya hemos visto que los niños con hipotiroidismo subclínico, por ejemplo, tienen yodurias elevadas y no se descarta que puedan estar algunos incluidos en estas categorías).

b) ¿Es la asociación entre yoduria y sensibilidad auditiva causal en niños con bocio?

Llegados a este nivel de la investigación parece necesario aclarar si esta asociación encontrada entre yoduria y capacidad auditiva, podría estar explicada por alguna variable oculta "*confounding*" que, por covariar con la yoduria, con la presencia de bocio y con la sensibilidad auditiva, pudiera coexplicar la interacción. Estas son algunas de las posibles covariables que hemos analizado y, si no descartado, sí cuantificado la magnitud de su efecto:

1. Una explicación (al menos teórica) de esta asociación entre sensibilidad auditiva, yoduria y bocio, podría ser que los niños con baja ingesta de yodo y con bocio palpable tuvieran, por alguna razón, una mayor predisposición a los catarros o alguna otra causa de afectación de la vía aérea superior, tan frecuente en los niños. Ésta es la razón de que en los niños con audiometrías "sospechosas" (curva audiométrica diferente entre los dos oídos) se haya estudiado la vía ósea (tras realizar una exploración otoscópica para descartar la existencia de un tapón de cerumen u otra 'obstrucción' en el conducto auditivo externo). Una exploración "normal" o un comportamiento similar de la vía ósea y la vía aérea descartaría, en parte, aquella posibilidad. Como se ve en las gráficas donde se representa la vía ósea (**Fig. 38b y 41**), el gradiente yoduria-dB sigue la misma tendencia que en la vía aérea. En los niños sin bocio, en cambio, el gradiente entre dB y yoduria ha desaparecido mientras en los niños con bocio permanece de manera clara.
2. La segunda covariable que hemos analizado es la edad. A lo largo de todo el estudio hemos visto que la edad es una variable que no se puede soslayar en ningún momento. El volumen tiroideo, la prevalencia de bocio y la excreción de yodo están influidos claramente por la edad. A su vez, la propia sensibilidad auditiva y la misma exploración audiométrica, van a depender también de la edad.

La influencia de la edad en la asociación encontrada entre yoduria y dB podría haber sido explicada si los niños más jóvenes hubieran tenido una excreción de yodo más alta (como realmente ocurre en nuestra muestra y en muchas de las poblaciones analizadas y comentadas a lo largo del trabajo). Para intentar aclarar ésta cuestión, hemos realizado una estratificación de los datos, incluyendo además como marcador de función los niveles de tiroglobulina (que está más elevada en aquellos niños con volúmenes tiroideos >P-95). Para ello se han diseñado diferentes modelos de regresión múltiple considerando la intensidad (dB) como la variable dependiente y la edad como variable explicatoria principal ("main variable"), ajustándose los modelos en función de la presencia o no de bocio, de los niveles de tiroglobulina y de yodo urinario. Previamente hemos realizado un análisis bivariante y hemos comprobado que un valor poblacional de 10 ng/ml de tiroglobulina es capaz de separar dos subpoblaciones de niños en función de su capacidad auditiva, de tal manera que los niños que tienen valores altos de tiroglobulina (> 10 ng/ml) necesitan más dB para captar la señal, lo que ocurre tanto para la vía aérea como par la vía ósea. El análisis pormenorizado de los modelos de regresión múltiple tomando como variable dependiente la intensidad (dB) nos demuestra que:

a) La edad es probablemente la variable explicatoria más importante (en la frecuencia de 1000 Hz la edad explicaría hasta el 34% de la varianza en dB) (**tabla 79**), pero no es la única. Cuando en el modelo se introduce la tiroglobulina, la variabilidad explicada sube hasta el 46% y al incluir también el cociente Y/C, sube hasta el 52%. Al analizar la vía ósea (4000 Hz, **tabla 80**) la edad adquiere menos relevancia explicativa (tal vez por la reducción del tamaño muestral, o tal vez porque al analizar la vía ósea estamos evitando ciertas sorderas o "disfunciones auditivas" asociadas a catarros, u otras alteraciones de la vía aérea asociadas a la edad). Pero, en todo caso la edad (asociada a la tiroglobulina y al cociente Y/C) consigue explicar hasta el 36% de la varianza de la sensibilidad auditiva de los niños, en este caso medida por la vía ósea.
b) Sin embargo, la importancia de la edad como variable "confounding" se minimiza cuando el análisis se estratifica en función de la presencia o no de bocio (**tabla 75**). En los niños con bocio, tomando como variable dependiente los decibelios necesarios para percibir la señal a 2000 Hz (vía aérea) la edad no es una variable explicativa por sí sola. En cambio la Tg, ajustada por la yoduria, es capaz de explicar hasta el 52% de la varianza en dB. En los niños sin bocio, en cambio, ni

la edad, ni la Tg, ni la yoduria modifican la sensibilidad auditiva. Cuando se explora la vía ósea en los niños con bocio (1000 Hz, **tabla 76**) la Tg, ajustada por la yoduria y la edad, tiene incluso mayor capacidad predictiva sobre la capacidad auditiva (r^2 = 63%) mientras que, al igual que ocurría con la vía aérea, ninguna de las tres variables se asocia con la sensibilidad auditiva en los niños sin bocio.

c) Algo parecido ocurre al estratificar por los niveles de yoduria (mayores o menores de 100 μg/L) (**tabla 77**). La edad reduce su papel explicativo mientras la tiroglobulina, ajustada por los niveles de yoduria, contribuye a explicar hasta el 41% de la varianza de dB.

d) Finalmente, cuando la estratificación se hace agrupando a los niños con más probabilidades de TDY (aquéllos con bocio y yoduria ≤100 μg/L) es cuando la tiroglobulina y la yoduria alcanzan a explicar hasta el 75% de la varianza de intensidad en dB (2000 Hz, vía aérea) (**tabla 78**).

Nos hemos detenido a explicar con detalle los modelos, porque los análisis de regresión múltiple encierran el peligro de matematizar los resultados alejándolos (aparentemente) de la realidad biológica y/o clínica o (en este caso) epidemiológica. Por eso deben ser interpretados tras la estratificación manual (más o menos bivariante) que permita conocer el paisaje sobre el que se modeliza y comprender su verdadera significación. Uno de los problemas de los modelos de regresión múltiple es que la modelización termina diciéndonos más de la naturaleza matemática del tipo de variable que se estudia, que de la naturaleza biológica de la misma. Para obviar este problema de lenguaje hemos trabajado con modelos logísticos que permiten tratar las variables después de haberlas trasformado, de acuerdo con la experiencia clínica ó epidemiológica. Hemos intentado saber si la posibilidad de que un niño tuviera un dintel auditivo superior a 20 dB en la audiometría, podría ser prevista en función del tamaño tiroideo (además de por la presencia de un marcador de disfunción como es la tiroglobulina) diseñando tres modelos (t**abla 81**):

Modelo 1: Presencia de bocio a la palpación;

Modelo 2: Volumen tiroideo > P-75;

Modelo 3: Volumen tiroideo > P-90.

Los resultados de los tres modelos que se presentan, aparte de ofrecer unos riesgos (OR) bastante convincentes por su dimensión y precisión, muestran cierta coherencia clínica al ir aumentando a medida que lo hace el tamaño tiroideo (palpación

de bocio) y la precisión de la exploración (VT ecográfico > P-75 y P-90). Además, nos confirman lo que los otros modelos nos anunciaban: que los niños con bocio tienen más riesgo de tener un umbral auditivo alto y que este riesgo puede ser explicado por el tamaño y la función del tiroides (tamaño y función que dependen de la deficiencia de yodo, como es bien conocido, aunque no se pueda deducir de este estudio).

En resumen: Los resultados del presente estudio aportan información que permite ratificar la existencia de una asociación entre niveles de yodo en la dieta y capacidad auditiva (lo que ha sido sugerido en algunos estudios poblacionales previos y en las numerosas observaciones clínicas y epidemiológicas de asociación entre defectos auditivos y deficiencia de yodo en la dieta, sobre todo cuando ésta es especialmente grave). Esta consecuencia del déficit nutricional de yodo se produce, incluso, en una situación como la estudiada en la que la deficiencia de yodo no es severa. Esto nos advierte de la necesidad de reconsiderar conceptualmente la importancia de los TDY para la salud desde la perspectiva de un mejor conocimiento (y capacidad de detección) de los signos y síntomas del déficit, a veces no visibles. Debemos puntualizar, no obstante, que aunque hayamos utilizado la idea de una relación causal entre ingesta de yodo y sensibilidad auditiva, los resultados de nuestro estudio sólo permiten hablar de asociación, habiéndose descartado otras posibles variables coexplicatorias (aunque no todas). La causalidad, que es la ambición última de cualquier proyecto de investigación es también, casi siempre, un *desideratum* imposible de conseguir. Por lo general, los investigadores tienen que conformarse con "explicaciones de la asociación" como es nuestro caso.

c) ¿Por qué mecanismo se asocian la menor ingesta de yodo y la "disfunción" auditiva?

La inclusión en nuestro estudio de la Tg como indicador de función tiroidea y la asociación encontrada entre Tg y capacidad auditiva nos sugiere que la disfunción auditiva encontrada en los niños que ingieren menos yodo, está mediada por la disfunción tiroidea. El hallazgo, en el contexto en que se ha realizado, refuerza muchos de los trabajos realizados en este sentido. Ya hemos comentado cómo Wang y Yang consiguieron mejorar la capacidad auditiva y los parámetros de función tiroidea de un grupo de niños con TDY severos tras tres años de yodoprofilaxis (aunque no se estableciera en ese estudio una relación caso por caso sino sólo de grupo, entre la medida y el efecto).

La inducción experimental de hipotiroidismo en animales (Meyerhoff 1979) produce "hidrops" endolinfático, pérdida de células auditivas, engrosamiento de la membrana timpánica y mucosas del oído medio, obstrucción de la trompa de Eustaquio y lesiones degenerativas del órgano de Corti. El defecto auditivo podría tener un componente de conducción asociado a la lesión de las estructuras blandas del oído medio y un componente sensitivo neural, probablemente a nivel de la cóclea. También experimentalmente se ha comprobado que hay un defecto de la función auditiva asociado al hipotiroidismo (Whiters et al. 1972) como parece confirmarse en la clínica por el estudio de Wang y Yang (repetidamente comentado).

10. Determinantes de la yoduria en la población escolar de la Axarquía

Como ha sido comentado en la primera parte de este trabajo, la medición de la ingesta de yodo en la dieta, así como la presencia de contaminantes yodados en el medio ambiente, no es fácil de valorar. Así pues, la medición de la yoduria se convierte en un precioso instrumento para valorar de forma indirecta, el contacto de los niños con sustancias yodadas. En nuestro estudio hemos realizado una encuesta, específicamente dirigida a evaluar estos determinantes de la ingesta de yodo (y por tanto de la yoduria) con un doble objetivo:

1. Por un lado, evaluar realmente cuáles son los nutrientes que están determinando los niveles de yodo en orina para, de esta forma, poder hacer mejores recomendaciones nutricionales.
2. Por otro, evaluar los contaminantes oportunistas (que pueden contribuir a la "yodoprofilaxis silente") para mejor entender, entre otras cosas, las yodurias inusualmente elevadas que se encuentran en los estudios poblacionales.

10.1. Procedencia del agua.

Tradicionalmente se ha considerado que el agua y los alimentos son las dos fuentes más importantes de yodo. En nuestro estudio hemos preguntado sistemáticamente la procedencia del agua utilizada por las familias. Sorprendentemente un elevado número de familias (15%) utiliza aún, casi exclusivamente, aguas de pozo para beber y cocinar (siendo esta frecuencia mayor en las familias que viven en la costa respecto a las que viven en el interior, especialmente en la zona de la Sierra Almijara en

donde sólo el 2,8% utiliza agua de pozo). La existencia en la zona de una amplia capa freática en las proximidades del mar, explica el mantenimiento de esta costumbre. Por otro lado, la mayoría de los pueblos se abastecen bien de manantiales locales bien de los pantanos que recogen las aguas procedentes de las sierras cercanas. Como hemos visto en "resultados", el consumo de agua de pozo o de agua de la red ha condicionado la eliminación de yodo en orina. Por otro lado, la prevalencia de bocio visible ha estado claramente asociada al tipo de agua ingerida, pues éste ha sido más frecuente (incluso en la costa) en los niños que ingirieron agua de pozo.

10.2. Uso de antiséptico yodados

También el contacto con antisépticos yodados ha condicionado la yoduria, pues los niños que habían tenido alguna herida reciente que necesitó ser desinfectada, presentaron una yoduria mayor. Sin embargo, la dificultad de integrar estos datos en un estudio poblacional como éste, es obvia. Así por ejemplo, el hecho de que los niños que viven en la costa hayan comunicado un mayor número de heridas recientes podría explicar la mayor excreción urinaria de yodo y la menor prevalencia de bocio (a pesar de que beben con mayor frecuencia agua de pozo lo que, como hemos visto, se asocia globalmente con una menor yoduria y una mayor prevalencia de bocio Ib).

10.3. Consumo de sal yodada.

Sólo la cuarta parte de las madres dijeron utilizar, normalmente, sal yodada en la elaboración de la comida diaria. Curiosamente, el consumo declarado de sal yodada no se reflejó con los niveles de yoduria ni en la prevalencia de bocio. No obstante, la impresión durante la investigación de campo, fue que:

1. Existe cierta dificultad cultural para separar lo que es 'sal yodada' y 'sal marina'.
2. El consumo de sal yodada, cuando se produce, es inconstante pues no obedece a una política activa de prevención y de salud y, sobre todo...,
3. Al haberse realizado la encuesta con posterioridad al estudio clínico y exploratorio, se podía haber producido ya el 'efecto' por la información recibida (más o menos explícita) sobre la conveniencia de usar sal yodada. La información sobre el consumo de sal yodada facilitada por las madres podría corresponder – al menos en algunos casos - al consumo "actual" (en muchas ocasiones posterior a la toma de la muestra de orina) y haber sido "inducido" por el propio estudio

epidemiológico (sería un claro ejemplo del "efecto Hathworne", tan bien conocido en los estudios epidemiológicos y de intervención en salud).

10.4. Ingesta de yodo con los alimentos.

El agua y los alimentos han sido (sobre todo en las comunidades aisladas o con escaso desarrollo industrial) las dos fuentes más importantes de yodo en la población. De entre ellas, el pescado se consideraba una fuente importante. En nuestro estudio el consumo de pescado no ha explicado las yodurias, quizás porque la mayor parte de los niños consumían bastante pescado. De hecho, casi el 90% de los niños consumía algún tipo de pescado al menos una vez por semana, siendo este consumo más frecuente, como era de esperar, en la costa que en el interior (datos no tabulados). Un alto consumo que, por otro lado, no ha conseguido elevar las yodurias hasta niveles poblacionales compatibles con las recomendaciones de salud actualmente vigentes.

De entre todos los nutrientes analizados, sólo los productos lácteos han explicado satisfactoriamente las yodurias. Aunque el 95% de las madres dijeron que sus niños tomaban diariamente algún producto lácteo, la distribución de este consumo ha sido heterogénea (especialmente para la leche entera que es el lácteo más frecuentemente consumido). Esta heterogeneidad en el consumo ha permitido establecer unos claros gradientes de yoduria en función del consumo de leche. De hecho, mientras los niños que tomaban leche entera al menos tres veces al día no tenían ningún riesgo de tener yodurias inferiores a 100 μg/L (OR = 1,29; p = 0,22), este riesgo se multiplicaba por tres en los niños que tomaban leche menos de una vez por semana o casi nunca (OR = 3,56; p = 0,005) (**tabla 84, fig. 54**). Pero, lo que es más importante desde el punto de vista epidemiológico y desde el punto de vista de la posible asociación causal entre ingesta de leche y yoduria, ha existido un claro gradiente entre baja ingesta de leche y riesgo de yodurias bajas. Gradiente que, junto a la coherencia biológica, es una de las condiciones de Hill para el establecimiento de la causalidad entre un factor de exposición y un efecto, en los estudios epidemiológicos. Por otra parte, el análisis del contenido en yodo de distintas marcas de leche consumidas en España, realizado por G. Morreale y F. Escobar (comunicación personal), nos informa de que un 40% de las mismas tienen un nivel de yodo de 100-150 μg/litro y más de un 30% superan esta cifra (**figura A**), lo que ayuda a explicar que los niños que dijeron tomar leche más de dos veces al día, hayan tenido yodurias más elevadas que los que dijeron tomar menos leche (**fig. 61**).

MENU SALIR

V. EPÍLOGO

Estamos llegando al final de la redacción de este trabajo y estamos ahora en condiciones (al menos en mejores condiciones que antes de comenzarlo) de dar cumplida razón del primer objetivo de este proyecto, que era también la primera hipótesis de investigación:

1. ¿Es la Axarquía de Málaga una comarca con TDY?.

Previamente, para una mayor precisión de la respuesta, haremos una rápida reflexión sobre dos aportaciones del estudio aún no comentadas y unos comentarios sobre los criterios de TDY, seguidas de una consideraciones finales.

1.a. El "screening" de detección precoz de hipotiroidismo congénito: una oportunidad para detectar de manera indirecta los TDY.

A lo largo de este trabajo ya han sido realizadas algunas consideraciones al respecto. Siguiendo los criterios propuestos por los Organismos Internacionales (WHO/ UNICEF/ICCIDD, 1994) se considera que existe riesgo de TDY en una población cuando la prevalencia de TSH>5 μIU/ml en RN es superior al 3%. La comarca de la Axarquía, con un 9,3% de RN en éstos niveles de TSH, debería catalogarse como una región con TDY de severidad moderada. Por otro lado, si comparamos estas cifras con la prevalencia de TSH elevadas en las 2 zonas urbanas de Málaga capital (**tabla 62**), es una prevalencia (en términos relativos) entre 2,1 y 3,3% más elevada.

1.b. La tiroglobulina como marcador indirecto de TDY

La segunda aproximación a la presencia de TDY en la Axarquía se ha hecho a través de la tiroglobulina. El ICCIDD, grupo internacional para el Control de los Trastornos de la Deficiencia de Yodo, considera que la tiroglobulina es un marcador indirecto de TDY (Dunn 1998). Niveles de tiroglobulina poblacional superiores a 10 ng/ml (valores de mediana) indican un riego de TDY en la población valorada. En términos absolutos, el 32% de los niños estudiados estaría dentro de la categoría de TDY leve (**tabla 57**) (una proporción muy parecida a la encontrada de bocio palpable). Sin

embargo, la mediana de Tg en la población estudiada, la mediana de cada una de las tres zonas, y la mediana por grupos de edad (excepto para los niños menores de 7 años) ha sido inferior a 10 ng/ml, aunque ha rozado este valor (**tabla 58**). Si tenemos en cuenta que las recomendaciones de las Agencias Internacionales están dirigidas a detectar las grandes deficiencias (y que los intervalos de la recomendación suelen ser poco exigentes), la proximidad de las medianas de Tg de nuestro estudio con los límites de TDY propuestos nos advierten del riesgo de TDY en nuestra zona.

1.c. Comentarios sobre prevalencia de bocio y excreción de yodo.

La prevalencia total de bocio encontrada en la Axarquía (37%) es superior a las recomendaciones internacionales para catalogar una población como libre de TDY (prevalencia <5%). Por otro lado, aunque la mediana de yoduria de 100 μg/L se considere el mínimo necesario para que una población pueda comenzar a estar libre de TDY (y por tanto de bocio endémico) en conjunto, y alguna de las zonas estudiadas, más del 50% de los niños excretaron menos de 100 μg/L de orina. Además, en algunos lugares (Almijara), cerca del 50% de los niños excretaron menos de 25 μg/L, que es un valor en el que no hay duda de su condición de factor de riesgo bociógeno. Finalmente, las observaciones realizadas en esta investigación demuestran una clara asociación entre ingesta de yodo, función tiroidea y disfunción auditiva. Ésta, en su máxima expresión de sordera y sordomudez, forma parte de la historia de las grandes endemias de bocio y cretinismo por lo que su detección (aunque sin repercusión clínica) en nuestra comarca, nos advierten de la existencia de TDY en la zona.

2. ¿Qué implican los resultados hallados en este estudio?

El objetivo principal de este estudio es realizar un ***diagnóstico de salud de una comunidad***. Los autores son conscientes de su responsabilidad y algunos comentarios sobre ello se han hecho al comienzo de la discusión. El estudio ha tenido otros objetivos injertados como validar nuevas pruebas diagnósticas (ecografía) o poner a prueba la hipótesis de asociación entre disfunción auditiva e ingesta de yodo. Pero todas ellas son sólo instrumentos para el diagnóstico de salud de la población.

Este trabajo ha nacido inspirado por los grandes estudios sobre TDY realizados en España y en el mundo y bajo el estímulo y las recomendaciones del grupo de trabajo sobre TDY de la SEEN, empeñado en el diagnóstico y erradicación de los TDY en

España. Desde esta experiencia, sabemos los recelos que despierta en las autoridades sanitarias la identificación de problemas de salud que, por sus consecuencias a corto plazo, pueden ser considerados como no relevantes o no prioritarios en el contexto político o sanitario del momento (ya que el bocio endémico no es una causa relevante de muerte), o incluso como no convenientes políticamente por distorsionar la imagen de salud pública de la población. El diagnóstico de bocio endémico tiene tras de sí tales connotaciones de indigencia y subdesarrollo que, junto a otras razones, podría justificar las reticencias para reconocerlo en las formas moderadas de endemismo que subsisten en los países desarrollados (cuyo significado y consecuencias estamos ahora empezando a conocer).

Pero las palabras no son neutrales y ésta es la razón, entre otras, de que el término TDY vaya sustituyendo al de bocio endémico. A partir de todas estas consideraciones, la Axarquía debe ser considerada como una comarca con una ingesta de yodo deficiente cuyas consecuencias se manifiestan en la presencia de bocio y en una "disfunción auditiva" en los escolares. Pero el bocio no es más que un signo como lo es la "disfunción auditiva", de una deficiencia que puede estar causando otras alteraciones (la mayoría de las cuales no son tan fácilmente detectables). Mientras el primero nos indica que los niños no toman el yodo suficiente, la segunda puede estar advirtiendo de que padecieron una deficiencia de yodo durante la gestación. Las consecuencias directas para la calidad de vida de estos niños, sobre su capacidad intelectual (cuya relación con la función tiroidea está bien establecida, sobre todo en los periodos precoces de la vida), y atención escolar (tan relacionada con la capacidad auditiva) aunque podrían deducirse de los resultados, no han sido evaluadas directamente en este estudio y sólo pueden ser sugeridas.

3. Consideraciones finales:

3.a. ¿Para cuándo la erradicación de los Trastornos por Deficiencia de Yodo en España?

Hace más de ochenta años que Marañón dijo que el diagnóstico de la deficiencia de yodo correspondía a los científicos y a los clínicos, pero que la solución era responsabilidad de los políticos. Hoy la cuestión sigue planteada en los mismos términos. Por otra parte, las recomendaciones a este respecto de la OMS, UNICEF, y otros organismos internacionales preocupados por la salud y el bienestar de los pueblos, apuntaban la posibilidad de erradicar los trastornos por deficiencia de yodo para el año

2000 hace ya algunas décadas. La fecha del reto ha llegado y siguen habiendo en el mundo más de 1500 millones de personas en riesgo de presentar las diversas (y a veces graves) manifestaciones de la deficiencia de este micronutriente. Si el diagnóstico de salud desarrollado en este trabajo de investigación es cierto, las autoridades sanitarias deberían tomar medidas de prevención.

En otro apartado se han comentado las ventajas e inconvenientes de la yodoprofilaxis. Baste decir aquí que desde los años 20 en que comenzaron las primeras campañas en Ohio (Estados Unidos), éstas se han venido desarrollando en la mayor parte de Europa a partir de entonces. De todos los países europeos ha sido quizás Suiza el que ha diseñado y conseguido una política de yodoprofilaxis más constante y eficiente. En ciertas regiones de Suiza el 100% de los niños tenían grandes bocios y el 0,5% de los habitantes eran cretinos. Introducida la yodoprofilaxis en 1922, el último niño con cretinismo nació en 1930 y el bocio endémico ha desaparecido como tal en la población escolar (Bürgi 1990). En el resto de Europa el éxito ha sido desigual pero, en general, se está produciendo un descenso de la endemia bociosa debido, no sólo a las campañas oficiales de yodoprofilaxis sino también, probablemente, a la "profilaxis espontánea" (*silent prophylaxis)* o no controlada, como se ha comentado para el Reino Unido. Sin embargo, algunos países como Bélgica (un país desarrollado y centro de buena parte de la burocracia comunitaria) no han sido capaces de modificar la prevalencia de bocio endémico, ni consensuar políticamente unas normas de prevención a nivel nacional.

En el caso de España es ya irremediable que entremos en el próximo milenio sin haber resuelto (ni abordado institucionalmente) la prevención de los TDY. Como se ha comentado a lo largo de esta revisión, en nuestro país han existido siempre médicos preocupados por el diagnóstico de los TDY y comprometidos en estimular una conciencia de prevención en los responsables políticos. Durante muchos años se han realizado campañas de yodoprofilaxis, la mayoría de las veces consecuencia del entusiasmo personal de los médicos comprometidos con el estudio de la endemia. Los casos históricos de Marañón en las Hurdes u Ortiz de Landázuri en las Alpujarras, ya han sido comentados. Desde entonces no han cesado las iniciativas. Algunas, como la de las Hurdes en los sesenta-setenta por el grupo del Dr. Escobar, con resultados espectaculares. Además de en Extremadura, se han realizado campañas también en Galicia, Asturias, País Vasco, Cataluña o León (como se comenta en otro apartado).

En Asturias, tras los importantes estudios epidemiológicos realizados que abarcaron prácticamente a toda la comunidad autónoma, el principado diseñó una política de yodoprofilaxis conducente a que en todos los comedores escolares se consumiera sal yodada, al tiempo que se promovía el consumo de sal yodada de la población. En Cataluña tres de los 292 objetivos del Plan de Salud de la Generalitat están dirigidos a la prevención del bocio endémico. Una medida similar está a punto de ser aprobada en el País Vasco. En Andalucía (aparte de la experiencia de Ortiz de Landázuri, ya comentada) la única medida de yodoprofilaxis fue realizada a comienzos de los años ochenta por el grupo de S. Durán en la sierra norte de Sevilla, utilizando *Lipiodol®* oral. Aunque se demostró la eficacia de la yodoprofilaxis, la medida tuvo una carácter "casi" experimental y no ha tenido continuidad. A pesar de todas estas iniciativas, nunca ha existido una política nacional sobre prevención de los TDY. Quizás la medida más importante haya sido el desarrollo en 1983 de la legislación pertinente para la yodación de la sal por Real Decreto 1424/1983 (BOE, Nº 130 de 1 de Junio de 1983) pues permitió la producción en España de sal yodada ya que antes de esa fecha, la única disponible era la de importación.

3.b. Yodación Universal de la sal: un derecho humano de la infancia

En Febrero de 1998 se reunió en Málaga el grupo de trabajo sobre TDY de la SEEN. A la reunión acudieron también representantes políticos del Ministerio de Sanidad y de la Consejería de Salud de la Comunidad Autónoma Andaluza. Querríamos finalizar este trabajo con la alusión a las palabras del Dr. Escobar, presidente del grupo de trabajo sobre TDY quién aquí, en Málaga, volvió a recordar que desde que España firmara en 1990 la Declaración Universal de los derechos de la Infancia está obligada a cumplir con las acciones definidas en la Declaración Mundial para la Supervivencia, Protección y Desarrollo de la Infancia, aprobadas en la Cumbre de la Infancia. En este documento se puede lee, como algo prioritario: "... *la erradicación de las disfunciones por deficiencia de yodo en el año 2000...*". No se trata de erradicarla en países en vías de desarrollo, sino en Europa (incluida naturalmente España) donde se ha demostrado repetidamente la extensión de la carencia (tal como los resultados de nuestro trabajo demuestran en la Axarquía).

Todo niño tiene derecho a una cantidad adecuada de yodo en la dieta. Lo que, a la altura de los conocimientos actuales, supone también que toda madre debe tener una ingesta de yodo suficiente para poder evitar los precoces defectos asociados a las

carencias intragestacionales de yodo. Para conseguir estos objetivos se ha propuesto por la OMS, UNICEF y ICCIDD, la yodación universal de toda la sal de consumo humano y animal, incluida la sal utilizada en las industrias alimentarias y hacerlo en el mundo entero. Para poder hacer realidad esta declaración en España (y en Andalucía) sería necesario poner en marcha una serie de medidas que, tomando las recomendaciones de F. Escobar del Rey, enumeramos a continuación:

1. Una firme voluntad política de cumplir con el compromiso, dejando de conculcar uno de los derechos humanos de la infancia.
2. Implementar la yodación universal de la sal, siguiendo las directrices de la OMS/ UNICEF/ICCIDD, para lo cual tendría que modificarse la legislación vigente.
3. Procurar la disponibilidad de tabletas que contengan 200 □g de yodo (en forma de IK) como suplementos a tomar durante el embarazo y la lactancia.
4. Controlar el contenido real de yodo en la sal yodada, tal como le llega al consumidor, y de todo alimento que deba contener yodo, como las fórmulas utilizadas en la alimentación de prematuros y neonatos, de tal manera que se cumplan las recomendaciones al respecto, aprobadas por la OMS, UNICEF y ICCIDD.
5. Promover en las 17 autonomías la organización de mecanismos para la toma periódica de muestras de sal yodada y de orina de escolares, mujeres embarazadas y lactantes, valorar su contenido en yodo, y establecer un laboratorio para su determinación, y evaluar periódicamente la incidencia (prevalencia) de bocio en alguna población seleccionada al azar.
6. Establecer una comisión nacional para la puesta en marcha del programa de erradicación, que sirva de nexo de coordinación de las actividades desarrolladas por las distintas autonomías, la administración central y las organizaciones internacionales de apoyo, especialmente el ICCIDD.

VI. CONCLUSIONES

1. En la comarca de La Axarquía, situada al Noreste de la provincia de Málaga, con 107.400 habitantes de los cuales 17.400 son escolares, persiste una deficiencia nutricional de yodo.
2. Este diagnóstico se sustenta, tanto en la elevada prevalencia de bocio palpable como en los valores poblacionales de tiroglobulina y en la existencia de una elevada proporción de niños con TSH neonatal elevada.
3. Aunque la mediana de yoduria de 120 μg/L, es superior al punto de corte estimado para considerar libre de endemia a una población, existe una distribución muy heterogénea de yodurias, conviviendo niños con eliminaciones altas con otros que eliminan una baja cantidad de yodo en orina.
4. La zona más afectada es la correspondiente a la Sierra de la Almijara. En esta zona se ha encontrado la mayor prevalencia de bocio, especialmente bocio visible (*Ib*), y la menor eliminación urinaria de yodo.
5. Las mediciones de volumen tiroideo por ecografía no han satisfecho las expectativas iniciales. Probablemente porque los valores de referencia europeos no son los adecuados para nuestra población escolar.
6. Muestro estudio demuestra que, en una población escolar con una mediana de yoduria de 120 μg/L, hay una estrecha asociación entre exposición a la deficiencia de yodo y disminución de la capacidad auditiva.
7. La medición de la capacidad auditiva en los estudios poblacionales de bocio endémico (p.e., una prevalencia de niños por encima de un determinado dintel auditivo unida a valores bajos de yoduria y/o valores altos de tiroglobulina) podría ser considerada como un método para determinar la existencia de TDY.
8. La ingesta de leche, la exposición a antisépticos yodados y la procedencia del agua han sido, junto al lugar de residencia dentro de la comarca, los determinantes más importantes de la yoduria en los niños.
9. Nuestro estudio demuestra que el aumento del nivel de vida y la exposición a sustancias yodadas (yodoprofilaxis silente) no ha sido suficiente para resolver la carencia de yodo y los trastornos asociados (entre otros el bocio o la disfunción auditiva).

10. La actitud de las autoridades sanitarias en la prevención de la deficiencia nutricional de yodo sigue estando ausente. Desde que se inició este estudio en 1997 (y a medida que se iban conociendo) se han ido comunicando a las autoridades sanitarias, tanto los resultados como la opinión de los investigadores sobre la conveniencia de iniciar una política de yodoprofilaxis activa (fundamentalmente promoviendo el consumo de sal yodada). Hasta la fecha nada se ha hecho. La prevención de la deficiencia de yodo no se ha incluido en el Plan Andaluz de Salud, ni en el Plan de Salud de la provincia de Málaga o del Distrito Sanitario de La Axarquía.

Como corolario (y aún a sabiendas de que tras las conclusiones "no queda nada por decir") los investigadores consideramos que deberían instaurarse medidas que paliasen los efectos de éste déficit, entre otras (aparte de las recomendadas por el Dr. Escobar en la reunión del grupo para el control de la deficiencia de yodo en España de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición en 1998):

1. Asegurar una adecuada ingesta de yodo en la embarazada, controlando periódicamente la eliminación urinaria de yodo.
2. Evitar el uso de desinfectantes yodados, tanto durante el parto como en el recién nacido.
3. Realización periódica de estudios destinados a valorar la evolución de la endemia, que incluirían la inspección y palpación tiroidea y el control de la eliminación urinaria de yodo en escolares, como grupo más asequible y que refleja satisfactoriamente el estado nutricional de yodo de la población.

VII. ANEXOS

MENU SALIR

ANEXO I.

Resolución de la 39ª Asamblea Mundial de la Salud (1986).

39ª ASAMBLEA MUNDIAL DE LA SALUD. Punto 29 del orden del día. WHA 39. 31. 16 de mayo de 1986. PREVENCION Y LUCHA CONTRA LOS TRASTORNOS CAUSADOS POR LA CARENCIA DE YODO.

La 39ª Asamblea Mundial de la Salud,

"Enterada de la elevada prevalencia de los trastornos causados por la carencia de yodo, que sólo en Asia afectan a más de 400 millones de personas, así como a varios millones en África y América del Sur;

Preocupada por el hecho de que los trastornos causados por la carencia de yodo comprenden no solamente el agrandamiento bocioso de la glándula tiroides, sino también la mortinatalidad, los abortos y las anomalías congénitas; el cretinismo endémico caracterizado casi siempre por el retraso mental, la sordomudez y la diplejía espástica, así como grados más leves de defectos neurológicos relacionados con la carencia fetal de yodo; y el deterioro de las funciones mentales en niños y adultos con niveles reducidos de tiroxina circulante.

Consciente de que para la prevención y la lucha contra los trastornos causados por la carencia de yodo se dispone de una tecnología eficaz de bajo coste, y en particular de la utilización de la sal yodada y de aceite yodado (por inyección o por vía oral);

Considerando que la prevención y la erradicación de los trastornos causados por la carencia de yodo, que permitirá mejorar la calidad de vida, la productividad y las posibilidades de formación de niños y adultos que padecen trastornos causados por la carencia de yodo son perfectamente factibles en el plazo de los próximos 5 a 10 años;

Enterada de que el Subcomité de Nutrición del Comité Administrativo de Coordinación de las Naciones Unidas ha pedido que los gobiernos y los organismos de las Naciones Unidas adopten una estrategia mundial para prevenir y combatir los trastornos causados por la carencia de yodo; y de que esa recomendación ha sido aprobada por el Comité Administrativo de Coordinación para su aplicación inmediata y altamente prioritaria.

1. INSTA a todos los Estados Miembros a que atribuyan una elevada prioridad a la prevención y lucha contra los trastornos causados por la carencia de yodo, dondequiera que existan, mediante programas de nutrición apropiados como parte de la atención primaria de salud;

2. Pide al Director General:

1. Que preste todo el apoyo posible a los Estados Miembros, siempre y cuando lo soliciten, para evaluar los métodos más apropiados, habida cuenta de las circunstancias, las necesidades y los recursos de cada país, con objeto de prevenir y combatir los trastornos causados por la carencia de yodo;

2. Que colabore con los Estados Miembros en la vigilancia de la incidencia y la prevalencia de los trastornos causados por la carencia de yodo;

3. Que preste materiales adecuados que puedan adaptarse y utilizarse en el plano nacional para el adiestramiento de agentes de salud y de desarrollo en la pronta identificación y tratamiento de los trastornos causados por la carencia de yodo y en la aplicación de programas apropiados de salud pública de carácter preventivo en las zonas donde exista carencia de yodo;

4. Que coordine con otros organismos intergubernamentales y con las organizaciones no gubernamentales apropiadas, el lanzamiento y aplicación de programas internacionales intensivos y extensivos para combatir los trastornos causados por la carencia de yodo, incluyendo la movilización de los recursos financieros y de otra índole que se necesiten para esos programas;

5. Que informe a la Asamblea Mundial de la salud sobre los progresos realizados en ese sector, y también sobre los aspectos financieros de la cuestión".

ANEXO II:

META Y OBJETIVOS DEL PROGRAMA PARA LA PREVENCION Y CONTROL DE LOS TRASTORNOS CAUSADOS POR LA DEFICIENCIA DE YODO (*Endocrinología 40 (8): 305-307, 1993*).

1. META

La reafirmada por la Resolución WHA 49.13 sobre Prevención y Lucha contra los Trastornos causados por la Deficiencia de Yodo de la 49ª Asamblea Mundial de la Salud en 1990 (5): eliminar para el año 2000 el grave problema de salud pública que representan los Trastornos Causados por la Carencia de Yodo.

2. OBJETIVOS

Los recomendados por la Cumbre Mundial de la Infancia, Organización Mundial de la Salud (OMS), UNICEF y el Consejo Internacional para el Control de los Trastornos por Deficiencia de Yodo (International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders [ICCIDD]), para el año 2000.

2.1. Objetivos generales de salud:

2.1.1. Erradicar el bocio endémico de los escolares (8-10 años de edad)

- Prevalencia de bocio a la palpación < 5% ó
- Prevalencia de volumen tiroideo medido por ultrasonografía >percentil 97 <5%.

2.1.2. Prevalencia de niveles de TSH >5 mUI/L en sangre completa de recién nacidos <3%.

2.2. Objetivos generales de reducción de riesgo:

Porcentaje de excreciones urinarias de yodo inferiores a 100 μg/L <5%.

2.3. Objetivo operacional:

Que más del 90% de la sal de utilización alimentaria sea yodada.

MENU SALIR

ANEXO III:

Bibliografía citada por Ferreiro Aláez y Escobar del Rey en: 100 años de literatura sobre el bocio endémico en España. Endocrinología, Vol. 34, supl. 2 : 10-24; 1987.

Bibliografía antigua

1. Muñoz Prada M. Topografía médica del Consejo de Mieres, 1885. (Citado por Marañón, Anales Acad Med Quir Esp 1928; 15:1-86).
2. Correa A. Ensayo de topografía médica de la provincia de Lugo 1891. (Citado por Marañón, ibid).
3. Rubio y Gali F. Clínica Social: El bocio en Asturias. Rev Iberoamericana de Ciencias Médicas 1899; 2: 50. (Citado por Marañón ibid).
4. Sau J. El bocio en Gerona. Bol Mens Col Méd Gerona 1907; 104. (Citado por Marañón ibid).
5. Pulido Fernández A. Crónica del Congreso Nacional de Hurdanófilos 1908. (Citado por Marañón, ibid).
6. Pulido Fernández A. La medicina y la Higiene en las Hurdes. El siglo Médico 1909; 56. (Citado Por Marañón ibid).
7. Ceniga M. Etiología del bocio en España. Rev Clin Madrid 1914; 2. (Citado por Marañón ibid).
8. Marañón G. Las glándulas de secreción interna y enfermedades de la nutrición. Madrid, 1914.
9. Goyanes J. Sobre un foco bocioso y cretinismo endémico en los valles altos del Alberche y del Tormes. El siglo Médico 1918; 3.343-3.345.
10. Marañón G., Hernando T. Endocrinología. Manual Medicina Interna. 1 ed., Madrid, 1919. (Citado por Vidal Jordana. Arch Esp Endocrinol y Nutr. 1924; 1: 69-71).
11. Monge C. Bocio endémico 1920. (Citado por Vidal Jordana ibid).
12. Obermaier H. Die Eiszeitliche Vergletscherung. Petermanns Mittlg. 1921; 67. (Citado por Merke F. History and Iconography of Endemic Goitre and Cretinism, MPT Press, Lancaster 1984).

13. García Guijarro F. Un foco estrumoso del alto Maestrazgo. La Medicina Ibera 1921; 2: 115-117.
14. Portela M. Una comarca catalana estrumosa. Bol Mens Col Med. Lérida 1921; 227. (Citado por Marañón. Anales Acad Med Quir Esp 1927; 15: 1-86).

Bibliografía moderna

15. Marañón G. Informe sobre el estado de las Hurdes. La Medicina Ibera 1922; 15: 232.
16. Marañón G. El problema de las Hurdes, un problema sanitario. Impr. A. Marco, Madrid 1022.
17. Marañón G. Problemas Actuales de la doctrina de las secreciones internas. Ed. Ruiz, Madrid 1922.
18. Marañón G. El problema de las Hurdes. Vida Médica 1922; 1: núm. 12.
19. Marañón G., Carrasco Cadenas E. Sobre el valor clínico de la determinación del metabolismo basal. Arch Med Gral y Espec. 1923; 12:117.
20. Bonilla E. Profilaxis y tratamiento del bocio por el yodo. La Medicina Ibera 1923; 17: 137.
21. Vidal Jordana J. La profilaxis del bocio endémico por el yodo y su aplicación en las Hurdes. Arch Esp Endocrinol y Nutr. 1924; 18: 232-235.
22. Vidal Jordana J. El bocio en las Hurdes. Arch Esp Endocrinol y Nutr. 1924; 1: 235.
23. Marañón G. Notas sobre la patología de las Hurdes. La Medicina Ibera 1924; 18: 232-235.
24. Marañón G. Diagnosis y clasificaciones de formas atenuadas de hipotiroidismo. Madrid 1926.
25. Torres E.S. Estudios sobre el bocio en Gijón 1926. (Citado por Marañón, Anales Acad Med Quir Esp 1928; 15: 1-86).
26. Vidal Jordana J. El bocio endémico en las Hurdes. Arch Esp Endocrinol y Nutr. 1927; 5: 245-266.
27. Conde Gargollo E. Una estadística sobre la procedencia de los casos de tiroidopatías en la policlínica. La Medicina Ibera 1927. (Citado por Marañón, Anales Acad Med Quir Esp 1928; 15: 1-86).
28. Marañón G. El bocio y el cretinismo. Estudio sobre la epidemiología española y la patogenia de esta enfermedad. Ed. Páez, Madrid 1927.

29. Garrido M. El bocio en la provincia de Salamanca. Rev Ofic Col Méd. Salamanca 1927; 7.
30. Draper A., Alfaras J. En bocio en el Montseny, contribución al estudio del bocio. Rev Med. Barcelona 1927; 11: 512-545.
31. Marañón G. Etat Actuelle du probleme du goitre endémique en Espagne. I Conf. Internat. du Goitre, Berne, 1928.
32. Marañón G. El bocio en España y sus condiciones patogénicas. Anales Acad Med Quir Esp. 1928; 15: 1-86.
33. Marañón G. II Conf. Internat. Du Goitre, Berne, 1933. (Citado por E. Ortiz de Landázuri, Rev Iber Endocrinol 1955; 1: 315-361).
34. Carrasco Cadenas E. El bocio y el cretinismo endémico como enfermedad por carencias alimenticias. Su profilaxis yódica. Temas de higiene alimentaria de urgente atención sanitaria. Public Esc Nac Sanidad, Madrid 1934; 3-92.
35. Carrasco Cadenas E. Estado actual de la actividad del foco asturiano de bocio y cretinismo endémico. I Congreso Nacional de Sanidad, Madrid, 1934. (Citado por Ortiz de Landázuri E, Rev Iber Endocrinol 1954; 1: 317).

Bibliografía contemporánea

36. Amaro S. Contribución al estudio del bocio endémico en la zona del protectorado. La Medicina Colonial 1954; 5: 487.
37. Ortiz de Landázuri E., de la Higuera R.J., Mora Lara R.J. Tratamiento del bocio endémico. Rev Clin Esp 1947; 26: 357-368.
38. Ortiz de Landázuri E., Ortega Bernárdez A., Galdó Seco A. Factor hereditario etiológico del bocio endémico. Rev Clin Esp 1948; 30: 148-154.
39. Monguío Fonts. El bocio y su tratamiento, 1948. (Citado por Hernández Feliciano M., Rev Clin Esp 1955; 52: 162-174).
40. Ortiz de Landázuri E., Lucena Conde R., Ortega Bernárdez A., Palenzuela J.M. Estudios sobre el bocio. Datos estadísticos de la endemia bociosa en la provincia de Granada. Rev Clin Esp 1948; 28: 304-314.
41. Ortiz de Landázuri E., Ortega Bernárdez A., Lucena Conde R., Palenzuela J.M. Estudios sobre el bocio. Factores etiológicos. Bocio endémico en la provincia de Granada. Rev Clin Esp 1948; 28:369-374.
42. Ortiz de Landázuri E., Palenzuela J.M. Estudios sobre el bocio. Factores etiológicos. Rev Clin Esp 1948; 30: 77-82.

43. Ortiz de Landázuri E., Palenzuela J.M. Estudios sobre el bocio. El peso del tiroides y sus modificaciones por el iodo en el bocio endémico experimental. Rev Clin Esp 1949; 32: 311-318.
44. Ortiz de Landázuri E., de la Higuera R.J., Mora Lara R.J., Palenzuela J.M., Lucena Conde R. Reunión luso-española de Endocrinología y Nutrición 1949; 2 :5. (Citado por Ortiz de Landázuri E. Rev Clin Esp 1950; 39: 107-112).
45. Ortiz de Landázuri E., de la Higuera R.J. El factor hipofisario en la génesis y evolución del bocio endémico. Rev Clin Esp 1949; 32: 234-248.
46. Palenzuela J.M., Ortiz de Landázuri E., Mora Lara R.J. Estudios sobre el bocio. Características estructurales del bocio endémico experimental. Rev Clin Esp 1950; 37: 156-163.
47. Palenzuela J.M., Mora Lara R.J., Ortiz de Landázuri E. Estudios sobre el bocio. Efectos del iodo en el bocio endémico. Rev Clin Esp 1950; 39: 31-32.
48. Ortiz de Landázuri E., Palenzuela J.M., Mora Lara R.J., de la Higuera R.J. Alteraciones en el peso y estructura histológica del tiroides en el bocio experimental. Trab Inst Nac Cien Méd 1950; 13: 179-199.
49. Ruiz Martín M., Galdó Seco A., Ortiz de Landázuri E., Mora Lara R.J., Palenzuela J.M., Nuñez del Carril J. Un posible patrón experimental para el estudio de la intensidad de la endemia bociosa. Rev Clin Esp 1950; 39: 107-112.
50. Piulach C., Cañadell J.M. Enfermedades del tiroides. J. Janés, Barcelona 1950.
51. Ortiz de Landázuri E., Ruiz Martín M., Mora Lara R.J., Nuñez del Carril J. Estudios sobre el bocio. Importancia del agua en la génesis del bocio endémico experimental. Rev Clin Esp 1951; 40: 372-381.
52. Eugster J., Dieterle R. Vergleichende Kropfstudien Spanien Helv Chir Acta 1952; 19 : 527. (Citado por F. Merke en: History and Iconography of Endemic Goiter and Cretinism, 1984. Hans Huber, Berne, pg. 39).
53. Vivanco F., Ramos Duce F., Palacios Mateos J.M. Valor comparativo de la determinación de la iodo-proteína en la sangre de enfermedades tiroideas. Rev Clin Esp 1953; 48, 1: 7-11.
54. Morreale de Castro G., Escobar del Rey F., Mora Lara R.J., Ortiz de Landázuri E. Bases científicas que aconsejan el empleo de la sal iodada en la profilaxis del bocio endémico. Rev Clin Esp 1953; 50: 285-289.
55. Morreale de Castro G. Sobre la dosificación de iodo en medios biológicos. Laboratorio 1953; 10:1.

56. Rodríguez Moreno F. Modificación del tiroides en la profilaxis del bocio endémico por sal iodada. Rev Clin Esp 1953; 50: 270-285.
57. Marañón G. Características de la patología endocrina en España. Rev Iber Endocrinol 1954; 1: 41-65.
58. Rodríguez Moreno F. El bocio endémico y su profilaxis. (Citado por E. Ortiz de Landázuri en Rev Iber Esp 1954; 1: 317-361).
59. Morreale de Castro G., Ortiz de Landázuri E., Mora Lara R.J., Escobar del Rey F., Aranzana A. La iodemia en el bocio endémico. Rev Clin Esp 1954; 52: 247-252.
60. Ortiz de Landázuri E., Morreale de Castro G., Escobar del Rey F., Mora Lara R.J. Observaciones sobre el tiroides de perros procedentes de zonas de endemia bociosa. Rev Clin Esp 1954; 53: 24-28.
61. Ruiz Martín M., Ortiz de Landázuri E., de la Higuera R.J., Mora Lara R.J., Nuñez del Carril J., Morata García F. Aportaciones al estudio etiopatogénico y anatomoclínico en el bocio endémico. Rev Clin Esp 1954; 53: 89.
62. Rivero Fontán J.L., Sielfel Barba E. Informe sobre el bocio en la provincia de Sevilla. Hispalis Med 1954; 11: 94.
63. Ortiz de Landázuri E. Bocio Endémico. Rev Iber Endocrinol 1955; 1: 315-361.
64. De la Higuera Rojas J., Guijarro Oliveras J. Factores extratiroideos en la génesis del bocio endémico. Rev Iber Endocrinol 1955; 2: 801-807.
65. Andreu Urra J., Rivero Fontán J.L., Sielfel Barba E. El bocio en la provincia de Sevilla. Rev Iber Endocrinol 1955; 2: 747-761.
66. Pérez Vitoria C. El problema de las Hurdes. Anal Med 1955; 41 : 104. (Citado por Vivanco. Rev Clin Esp 1971; 123: 426-431.
67. Hernández Feliciano M. La evolución hiperfuncional del bocio endémico y fundamentos para su profilaxis (Tesis). Ed. Paz Montalvo, Madrid 1955.
68. Hernández Feliciano M. El bocio endémico en la isla S. Miguel de la Palma. Rev Clin Esp 1955; 57: 162-174.
69. Rodríguez Moreno F. Aspectos del estado actual del bocio en España y fundamentos para su profilaxis (Tesis). Univ. De Granada 1956.
70. Rodríguez Moreno F., Ibáñez González R., Ortiz de Landázuri E. El tiroides de los escolares como control de la enfermedad bociosa y de la profilaxis. Rev Clin Esp 1956; 60: 154-160.

71. Ibáñez González R., Guiraun A., Escobar del Rey F., Morata García F., Ortiz de Landázuri E. Resultados obtenidos con la profilaxis de sal completa en el bocio endémico. Rev Clin Esp 1956; 61: 285-290.
72. Rafols Rovira J.M. La preparación de la sal completa (Citado por Ibáñez González et al. , Rev Clin Esp 1956; 60: 285.
73. Calero Villarreal E. El bocio endémico en la provincia de Málaga. Factores etiológicos. III Reunión Hispano-lusa Endocrinología, Valladolid 1957; 264.
74. Martín Lázaro J.M. Estudio de un foco de endemia de bocio (Valle del Tiétar, Ávila). Rev Clin Esp 1958; 68: 302-306.
75. Martín Hoyos A. El bocio en la provincia de Málaga. Bol Inst Patol Med 1958; 13: 131.
76. Marañón G., Maíllo A. A propósito de un caso de cretinismo endémico con tetania. Rev Iber Endocrinol 1958; 5: 461-468.
77. Greenwald I. Notes on the history of goiter in Spain and among Jews Bull Hist Med 1958; 32: 121-136.
78. Altava Alegre V., Royo Martí M., Gómez Zaragoza E. El bocio endémico en la provincia de Castellón, Publ Inst Estudios Castillo de Peñíscola, Castellón de la Plana, 1959; 6-34. (Citado por Vivanco F. Rev Clin Esp 1971; 123: 426-431).
79. Royo Martí M, Gómez Zaragoza E. El bocio en múridos del género Epimys, Publ Inst Estudios Castillo de Peñíscola, Castellón de la Plana, 1959; 35-38.
80. Ibáñez González R., Morata García F., Rodríguez Moreno F., Ortiz de Landázuri E. Resultados obtenidos en la profilaxis del bocio endémico en la Alpujarra (Granada). Rev San Hig Publ 1959; 33: 157-170.
81. Valls Medina A. Frecuencia y tipos de consanguinidad en algunas provincias españolas. Actas VI Congr Inter Sci Antropologie et Etnologie, París 1960.
82. Kelly F.C., Snedden W.W. Prevalencia y distribución geográfica del bocio endémico (incluye apartado sobre España). En: El bocio endémico. Monografía Nº 44, Organización Mundial de la Salud (OMS), Ginebra 1961.
83. Sayans Castaños M., Fragoso del Toro L., médico de Plasencia. Observaciones sobre el bocio en el siglo XVI. Tesis. Univ. Salamanca, 1961.
84. Esteban Velasco J., Morata García F., de la Higuera R.J., Ibáñez González R. Bocio endémico en la Alpujarra (Granada), estudiado en 1131. Rev Clin Esp 1962; 84: 170-179.

85. García Portela M. An Fac Med Santiago de Compostela 1962; 6: 89. (Citado por M. Garrido et al. Rev Clin Esp 1966; 103: 196-199).
86. Altava Alegre V., Melia Tena C. Plan para la profilaxis yódica de la endemia bociosa de la provincia de Castellón de la Plana. Rev Iber Esp 1962; 9: 159-169.
87. Parra Jiménez N., Rodríguez P. Circulating iodothyronines in subjects from an endemic goiter area. J Clin Endocrinol 1962; 22: 754. (Citado por L. González Villarón Rev Clin Esp 1975; 136: 303-311).
88. Muro A, Aceña A. Estudio sanitario del bocio de la provincia de Teruel. V Jornadas Med Aragonesas. Inst Fernando el Católico, Zaragoza 1963.
89. Muñoz Rodríguez M. Importancia de la alimentación del ganado vacuno en la bociogénesis humana. Rev Med Univ Navarra 1964; 8: 149. (Citado por Vivanco Rev Clin Esp 1971; 123: 426-431).
90. Palacios Mateos J.M. La talla de los niños de las Hurdes. Rev Clin Esp 1964; 93: 168-171.
91. Palacios Mateos J.M. Etiopatogenia del bocio endémico. Rev Clin Esp 1964; 93: 353-360.
92. Jolín T., Escobar del Rey F. Evaluación de las relaciones iodo/creatinina de muestras aleatorias como índices de excreción urinaria en estudios de campo. J Clin Endocrinol 1965; 25: 540-543.
93. Palacios Mateos J.M., Ramos Duce F. Contenido en 1-5 vinil- 2 - toxicohidrina (Goitrina) en las hojas de nabiza (Grelos). Rev Clin Esp 1965; 98: 382-384.
94. Viñes J.J. Investigación de los factores alimenticios condicionantes del bocio endémico a través de encuestas de alimentación y en relación con la ingesta de iodo. Rev Med Univ Navarra 1965; 98: 382-384.
95. Garrido M., Damiano A., Lorenzo V. Bocio endémico en Galicia. Rev Clin Esp 1966; 103: 196-198.
96. Garrido M., Damiano A., Lorenzo V. Dieta y bocio endémico. Rev Clin Esp 1966; 103: 199-202.
97. Linazaroso J.M., Sánchez Martín J.A., Jiménez Diaz C. Goitrogenic Effect of Walnuts. Lancet 1966; 2: 501. (Citado por F. Vivanco Rev Clin Esp 1971; 123: 426-431).
98. Garrido M., Damiano A. Excreción urinaria e iodo en el bocio simple endémico. Rev Clin Esp 1967; 404: 297-299.

99. Garrido M., Damiano A. Iodo proteico del plasma (PBI) en el bocio simple endémico. Rev Clin Esp 1967; 104: 300-303.
100. Garrido M., Damiano A. El bocio endémico en Galicia. Conclusiones. Rev Clin Esp 1967.
101. Moreno de Vega V. Encuesta sobre el bocio endémico en la provincia de Salamanca. 1967. (Citado por González Villarón Rev Clin Esp 1975; 136: 227-232).
102. Linazaroso J.M., Sánchez Martín J.A. Estudios sobre el metabolismo del Iodo. V : Bocios con aclaramiento renal elevado. Rev Clin Esp 1967; 107: 323-325.
103. Marino Aguilar M. Aplicación de un micrométodo rápido a la determinación del contenido de iodo en agua potable. Rev San Hig Públ 1967; 41, 10-12: 343-355.
104. Viñes J.J. Criterios de actuación sanitaria en el bocio endémico. Rev San Hig Públ 1968; 52: 247-258.
105. Escobar del Rey F., Ferreiro Aláez L. El bocio de la región de las Hurdes. Estudio preliminar. Rev San Hig Públ 1968; 42: 311-320.
106. Sánchez Martín J.A. Metabolismo del iodo en el bocio (Tesis). Univ. Madrid 1968.
107. Garrido M., del Rey Calero J., López Sánchez A., Damiano A., Vargas A. Bocio endémico en la Sierra de Ronda (Cádiz). Rev Clin Esp 1968; 109: 231-234.
108. Peral Martín F., Laín Entralgo P. La obra del profesor Marañón en la patología tiroidea (Tesis). Rev Iber Endocrinol 1968; 15: 257.
109. Garrido M., Damiano A., López Sánchez A., Del Rey J. Excreción urinaria de iodo en el bocio endémico de la Serranía de Ronda. Rev Clin Esp 1968; 109: 235-236.
110. Ferreiro Aláez L., Escobar del Rey F. Contribución al estudio de la endemia bociosa en las Hurdes (Tesis). Rev Univ Madrid 1969; 18: 282.
111. Linazaroso J.M. Radioisotope studies of enzymatic changes in the thyroid endemic and sporadic goiter. 9th Rep. IAEA, Vienna 1969; 227.
112. Sánchez Martín J.A., Linazaroso J.M. Efecto bocioso de distintas semillas vegetales y su acción sobre la excreción de la tiroxina. III Reunión Asoc Europ Tiroides, Atenas 1969.
113. Sánchez Martín J.A. Neue Untersuchungen úber die Struma in Spanien. Munch. Med. Wochenschr 1969; 25: 1.416.

114. Sánchez Martín J.A. Travaux recents sur le goitre en Espagne. Cahiers Coll. Med. Europa Medica 1969; 10: 1.225. (Citado por Zorrilla Dendarieta J.M., Rev Clin Esp 1972; 124: 237-238).
115. Del Rey Calero J., Garrido M., López Sánchez A., Damiano A. Estudio del bocio endémico en la zona de la sierra de la provincia de Cádiz. Rev San Hig Públ 1969; 43: 65-81.
116. Garrido M., del Rey Calero J., Damiano A., López Sánchez A. Importancia del estudio de la excreción urinaria de iodo en la determinación del bocio endémico en la Sierra de Cádiz. Rev San Hig Públ 969; 43: 83-91.
117. García Orcoyen J. Aspectos de la sanidad española en el año 1968. Rev San Hig Públ 1969; 43:10.
118. Jara Albarrán A. El problema del bocio endémico. Rev Clin Esp 1970; 118: 1-14.
119. Del Rey Calero J. El test de Goodenough en escolares de diversas zonas de la provincia de Cádiz. Estudio del cociente intelectual. Rev San Hig Públ 1970; 44: 1.235-1.251.
120. Del Rey Calero J. Evaluación del bocio endémico en la provincia de Cádiz en un estudio sobre 46.482 escolares. Rev San Hig Públ 1970; 44: 1269-1286.
121. Muñoz Rodríguez M. Efectos de la leche en la inducción del bocio: I. Estudio del balance de iodo en ratas alimentadas con leche. Rev Clin Fisiol 1970; 26: 189-196.
122. Muñoz Rodríguez M. Efectos de la leche en la inducción del bocio: II. Contenido de tiocianatos en la leche como posible factor etiológico en el bocio experimental. Rev Esp Fisiol 1970; 26: 197-202.
123. Linazaroso J.M., Sánchez Martín J.A., Jiménez Díaz C. Goitrogenic effects of walnut and its action on thyroxine excretion. Endocrinology 1970; 86: 696. (Citado por Vivanco Rev Clin Esp 1971; 123: 426-431).
124. Vivanco F., Palacios Mateos J.M., Ramos Duce F., Busturia M.A., Muro A. El bocio endémico en España. Estudio de la correlación incidencia del bocio y contenido de iodo en las aguas de bebida. Rev Clin Esp 1971; 123: 426-431.
125. López Sánchez A. Bocio endémico en la provincia de Cádiz. Medicamenta 1971; 488: 423. (Citado por González Villarón Rev Clin Esp ibid).
126. Palma Rodríguez F. Tiroidopatías del Alto Guadalquivir. Anal Acad Méd Quir Esp 1972.

127. Miranda A. Análisis de los factores que intervienen en la bociogénesis Med Clin 1972; 58:2.
128. Zorrilla Dendarieta J.M. Martínez Rodríguez J.L. Algunos aspectos del bocio endémico en Navarra. Rev Esp Fisiol 1973; 124: 237-238.
129. Muñoz Rodríguez M., García de Jalón J. Efecto bociógeno del nabo. Estudios experimentales en rata. Rev Esp Fisiol 1973; 29: 21.
130. Escobar del Rey F., Ferreiro Aláez L., Sánchez Franco F., Cacicedo L. El bocio endémico en las Hurdes. I. Incidencia del bocio en las poblaciones escolar y preescolar. Rev Clin Esp 1973; 128: 101-106.
131. Escobar del Rey F., Sánchez Franco F., Ferreiro L. El bocio endémico en las Hurdes. II. Parámetros que indican la existencia de una deficiencia de iodo, Rev Clin Esp 1973; 130: 7-18.
132. Casado A., Sánchez Franco F., Pellicer A., López M.E. Estudios hematológicos en una muestra de la población de la comarca hurdana. Trab Antropol 1973; 17: 21.
133. Tojo R., Belmonte Vicente A., Martínez J., Iglesias A., Pérez J. Ecología, stress ambiental y bocio endémico. Proc. 14th Internat. Congr. Pediatrics, Buenos Aires 1974; 5: 67.
134. González Villarón L., Domínguez F., de Castro S. El bocio endémico en la provincia de Salamanca. I. Distribución geográfica y grado de incidencia. Rev Clin Esp 1975; 136: 227-232.
135. González Villarón L., Juanes A., García Talavera J.R., de Castro S. El bocio endémico en la provincia de Salamanca. II. Estudio sobre factores etiológicos. Rev Clin Esp 1975; 136: 304-311.
136. Tojo R., Iglesias A., Esquete C., Iglesias Díaz J.L. Nutritional status of school children in Galicia. Mod Prob Paediat 1975; 14: 247. (Citado por Tojo R. y cols. Estudio nutricional en niños con bocio endémico. Fund. Fenosa ed. Adesa, Barcelona 1984).
137. Altava Alegre V. El bocio endémico en la provincia de Castellón de la Plana, prevalencia en 1958 y en 1974. Rev Iber Endocrinol 23; 486-491.
138. Tojo R. y col. Estudio del eje hipófisis-tiroides en niños de un área de bocio endémico en Galicia. Rev Esp Ped 1977; 33. (Citado por Tojo R. y cols loc cit).

139. Tojo R., Fraga J.M., Pombo Arias M. Estudio de la respuesta de TSH a la estimulación con TRH en niños de áreas bociosas de Galicia. Endocrinología 1977; 24: 52.
140. Fraga J.M., Esquete C., Pena Guitian J., Tojo R. Estudio del desarrollo intelectual en niños con bocio. Endocrinología 1977; 24: 52.
141. González Villarón L., García Talavera J.R., Martín Rodríguez M., Pedraz García M.J., Sánchez Vicente A. El bocio endémico en la provincia de Salamanca. III. Estudio de la triiodotironina, tiroxina y hormona tirotropa en los habitantes de la zona. Rev Clín Esp 1978: 137-140.
142. Koutras D.A. Europe and the Middle East. En: Endemic goiter and endemic cretinism. Stanbury JB, Hetzel BS. (eds.) John Wiley, New York, 1980; pg. 79.
143. Belmonte Vicente A. El bocio en Galicia. Revisión de 15.796 bocios explorados. En: El bocio en Galicia. Colección Medicina Galaica, Fund. Barrié de la Maza, La Coruña 1980; pg. 17.
144. Alsina Gómez Ulla R., Prieto Vázquez A., Amigo Sonto F., Margide Pérez H.M. Estudio sobre el bocio en Galicia. En: el bocio en Galicia. Colección Medicina Galaica, Fund. Barrié de la Maza. La Coruña 1980; pg. 107.
145. Tojo R., Fraga J.M., Pombo Arias M., Castro Gago, Ron Noya, Devesa, Belmonte Vicente A., Pena Guitian J. Bocio endémico en niños y adolescentes en Galicia. Estudio epidemiológico, antropométrico, bioquímico y psicométrico. En: El bocio en Galicia. Colección Medicina Galaica, Fund. Barrié de la Maza. La Coruña 1980; pg. 187.
146. Ruiz Almodóvar J.M., Olea N., Padilla O., Sempere J.M., Martos J., Pedraza V. El bocio endémico. Consideraciones acerca de su etiología. Rev. Clín Esp. 1980; 157: 433-437.
147. Escobar del Rey F., Mallol J., Gómez Pan A. Protocolo para el estudio del bocio endémico. Endocrinología 1981; 28: 43-48.
148. Escobar del Rey F, Gómez pan A, Obregón MJ, Mallol J, Arnao-R MD, Aranda A, Morreale de Escobar G. A survey of schoolchildren from a severe endemic goitre area in Spain. Quart J Med 1981; 198: 233-246.
149. Rivas M. Prevalencia de bocio e hipotiroidismo en niños escolares de la provincia de Sevilla. Tesis de Licenciatura, Univ. Sevilla, 1981.
150. Alonso E., García I., Rubio C., Escobar del Rey F. Estudio psicométrico de la población escolarizada de las Hurdes. Endocrinología 1982; 29: 33.

151. Torres A., Hernández C., Escobar del Rey F. Prevalencia de bocio e hipotiroidismo en Andalucía Occidental. I. Ciudad y provincia de Sevilla. Endocrinología 1982; 29: 104.
152. Sánchez Franco F., Cacicedo L., Morreale de Escobar G., Escobar del Rey F. Nutrition and iodine versus genetics factors in endemic goiter. J Endocrinol Invest 1983; 6: 185-187.
153. Sánchez Franco F., Escobar del Rey F. El bocio endémico en la Sierra de Gata. (Tesis de Licenciatura). Univ. Complutense, Madrid 1983.
154. Alexandre R.N., Marco Sanz A. Estudio de la prevalencia de bocio endémico en las comarcas de la Selva y la Garroxa, Barcelona, 1983.
155. Reitg y Puig L. Medicina: Tiroides. Suplemento anual 1953-1954 de la Enciclopedia Universal Ilustrada Europeo-Americana. Ed. Espasa Calpe, Madrid, Barcelona 1983; págs. 1.280-1.282.
156. Scriba P.C. Goitre and iodine deficiency in Europe: A review. Extended report of the subcomitte for the study of Endemic Goitre and Iodine Deficiency of the European Thyroid Association. En: Treatment of Endemic and Sporadic Goitre. Reinwein D, Scriba PC (eds.) Schattauer, Stuttgart 1984; pg. 129.
157. Tojo R., Fraga J.M., Pavón P. Estado nutricional en niños con bocio endémico. Estudio epidemiológico, antropométrico y bioquímico. Fundación Fenosa. Ed. Ardesa, Barcelona 1984.
158. Escobar del Rey F., Mallol J., Turmo C., Jiménez Bustos J.M., Gómez Pan A., Morreale de Escobar G. Evolución de la endemia bociosa de Atienza (Guadalajara) tras la administración de Lipiodol. Endocrinología 1984; 31: 97.
159. Rivas M., Torres A., Costa C. Prevalencia de bocio e hipotiroidismo en Andalucía. Endocrinología 1984; 31: 98.
160. Serra Majem L.I., Canela Soler J., Font I., Maya A., Salleras Sanmartí L.I., Lloveras Vallés G. Estudio epidemiológico del bocio endémico en Catalunya. Resultados preliminares. Endocrinología 1984; 31: 92.
161. Suárez Cardona M., Fuentes Gandía M.P., Escobar del Rey F. El bocio endémico en la comarca de Atienza (Guadalajara). Tesina de diplomados de Sanidad, Escuela Nacional de Sanidad, Madrid, 1984.
162. Merke F. History and iconography of endemic goitre and cretinism. Hans Huber, Berne 1984; pg. 39.

163. Scriba P.C., Beckers C., Bürgi H., Escobar del Rey F., Gembicki M., Koutras D.A., Lamberg B.A., Langer P., Lazarus J.H., Querido A., Thilly C., Vigneri R. Goitre and iodine deficiency in Europe. Lancet 1985; i: 1.289-1.293.
164. Escobar del Rey F. Goitre and iodine deficiency in Spain. Lancet; ii: 149, 1985.
165. Serra Majem L.I., Canela Soler J., Salleras Sanmartí L.I., Lloveras Vallés G., Oriol Bosch A. Epidemiology of endemic goiter in Catalonia. En: Thyroid Disorders Associated with Iodine Deficiency and Excess. Hall R., Kobberling J. (eds.) Raven Press, New York, 1985.
166. Aranda R.J., Díaz Cadórniga F. Bocio endémico en el principado de Asturias. Monografías Univ. Oviedo, 1985.
167. Bleichrodt N., García I., Morreale de Escobar G., Escobar el Rey F. Mental and psicomotor development of schoolchildren from an iodine deficiency area from Spain. Iodine Deficiency Disorders Satellite Symposium, IX Internat Thyroid Congr. Sao Paulo, 1985.
168. Hernández M.M., Martín M.A., Morcillo L., Pereyra-García F., Ríos V. Estudio epidemiológico del bocio en el escolar canario (resultados preliminares). Endocrinología 1986; 33, 1: 15.
169. Vilardell E., Cabrera J., Oriola J., Rodríguez D. Estudio del bocio endémico en escolares de la comarca de Vic. Endocrinología 1986; 33, 1: 16.
170. Menéndez Torre E.L., Aranda Regules J., Díaz Cadórniga F., Boix Pallarés P., Aller Granda J., Rabal Artal A. Estudio epidemiológico del bocio endémico en la población infantil asturiana. Endocrinología 1986; 33, 1: 16.
171. García R.V.G., Ríos Santome M., Fernández García M., Lago Y. Estudio epidemiológico del bocio endémico en la población de Pontevedra. Endocrinología 1986; 33, 1: 16.
172. Duarte B., Álvarez J.C., Rivas M., Picamill M.T., Hurtado J.E. Efectos del Lipiodol administrado por vía oral sobre la prevalencia de bocio, excreción urinaria de yodo y tiroxina sérica en una población de escolares de Andalucía occidental. Endocrinología 1986; 33, 1: 16.
173. Gimeno Ortiz A., Blanco Aretio M. Programa contra el bocio endémico en Extremadura. I. Concentración del iodo en las aguas de abastecimiento público. Rev. San. Pub. 1986; 60: 929-937.

MENU SALIR

ANEXO IV.

Relación de comunicaciones a los congresos de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, relacionadas con bocio endémico o con deficiencia de yodo.

Palma de Mallorca, 1982

Torres A.	Prevalencia de bocio e hipotiroidismo en Andalucía Occidental
C-Soriguer F.	Algunos aspectos menos conocidos de una población con bocio y cretinismo endémico

Santiago de Compostela, 1984.

Morreale de Escobar G. et al.	Posible papel de las hormonas tiroideas en el desarrollo embrionario anterior a la iniciación de la función tiroidea
Escobar del Rey F., et al.	Evolución de la endemia bociosa en Atienza (Guadalajara), tras la administración de Lipiodol.
Serra LL.	Estudio epidemiológico del bocio endémico en Cataluña. Resultados preliminares.
Rivas M, et al.	Prevalencia de bocio e hipotiroidismo en Andalucía.

Salamanca, 1986.

Morreale de Escobar G., et al.	Participación de hormonas tiroideas maternas en las concentraciones de T4 y T3 en fetos de rata a término.
Escobar del Rey F., et al.	Concentraciones de T3 y T4 en el cerebro de ratas lactantes nacidas de madres a ingesta baja en yodo.

Hernández Mª M., et al.	Estudio epidemiológico del bocio en el escolar canario (resultados preliminares).
Duarte B., et al.	Efecto de lipiodol oral sobre la prevalencia de bocio, excreción urinaria de yodo y tiroxina sérica en una población escolar de Andalucía Occidental.
Vilardell E., et al.	Estudio del bocio endémico en escolares de la provincia de Vic.
García R.V.G., et al.	Estudio epidemiológico del bocio endémico en la provincia de Pontevedra.
E. Menéndez et al.	Estudio epidemiológico del bocio endémico en la población infantil asturiana.

Leioa (Vizcaya), 1988.

Ferreiro B., et al.	Estudio de la ontogénesis de ARNm del receptor de T3 en cerebro de rata.
Ortiz-Caro J., et al.	Distribución del receptor de T3 en la cromatina de células gliales.
Cuellar L., et al.	Influencia de la duración del hipotiroidismo sobre el VIP hipotalámico en diferentes etapas de maduración de la rata.
Yusta B., et al.	Regulación del receptor de T3 por agentes que alteran la proliferación de células de origen neuronal.
Maroto M, et al.	Inhibición de la unión de T3 a su receptor en cerebro por anticuerpos monoclonales.
Morreale G., et al.	Hormonas tiroideas en tejidos fetales de rata, después del comienzo de la función tiroidea fetal.
Escobar del Rey F., et al.	Paso placentario de hormonas tiroideas. Efecto de dosis crecientes de T3 y T4.
Pastor R.M. , et al.	Hormonas tiroideas durante el desarrollo postnatal de la rata.
Ruiz de Oña C., et al.	Regulación de la concentración de T3 en cerebro fetal y neonatal en ratas alimentadas con dieta pobre en yodo.

Duarte B., et al.	Valoración de la profilaxis con aceite yodado o sal yodada en áreas concretas de endemia bociosa en Andalucía Occidental.
Menéndez E.L., et al.	Bocio endémico, yodo y crecimiento en escolares asturianos.

Stª Cruz de Tenerife, 1989

Arrizabalaga JJ.	Bocio y déficit de yodo en los escolares de Álava.
Hernández Mª M, et al.	Estudio epidemiológico del bocio endémico en el escolar canario.
Pereyra-García F., et al.	Estudio epidemiológico del bocio endémico en la población escolar de la provincia de Matanzas (Tenerife).

Valencia, 1990

Donnay S., et al.	Prevalencia de bocio y deficiencia de yodo en la sierra de Cuenca.
Goñi F., et al.	Estudio epidemiológico del bocio endémico en la población escolar de Navarra.

Sevilla, 1993

Escobar H., et al.	T4 y T3 en tejidos de ratas tiroidectomizadas infundidas con diferentes dosis de T4.
Vila L., et al.	Epidemiología del bocio endémico y disfunciones tiroideas en la Cerdanya (Pirineo catalán).
Serrano S., et al.	Estudio del bocio endémico en la comunidad de Murcia.

Toledo, 1994

Delgado E., et al.	Bocio endémico en la población infantil escolar de Asturias tras 10 años de profilaxis con sal yodada.
Díaz Cadórniga F., et al.	Yodo en el agua de bebida de Asturias.
García Puente Y., et al.	Epidemiología del nódulo tiroideo en Gran Canaria (área norte).
Escobar del Rey F., et al.	Evolución de la endemia bociosa y de la deficiencia de yodo en la región de las Hurdes.

Pamplona, 1995

Escobar H., et al.	Las concentraciones plasmáticas de T3 y T4 correlacionan mejor que la TSH con la T3 tisular en ratas perfundidas con T4.
Escobar del Rey F., et al.	Evolución del desarrollo psicomotor en la región de las Hurdes.
Donnay S., et al.	Contenido real de yodo en la sal yodada.

Zaragoza, 1997

Díaz Cadórniga F.J., et al.	Estudio del bocio en la población escolar de los campos de refugiados saharahuis (Tindouf–Argelia).

Málaga, 1999

Lavado R., et al.	Deficiencia de yodo y agudeza auditiva en escolares.
De Santiago J., et al.	Deficiencia de yodo y función tiroidea de la embarazada.
Millón MC., et al.	Prevalencia de bocio endémico en la Axarquía (Málaga). Comparación de diferentes criterios de deficiencia de yodo (TDY).
Muñoz R., et al.	Palpación de tiroides vs. Ecografía del tiroides. ¿Tienen el mismo significado?.

Salamanca, 2000

Lavado R., et al	Alteración del proceso de migración celular en fetos de ratas hipotiroxinémicas por deficiencia de yodo: modelo experimental del cretinismo neurológico.
Luna R., et al.	Alta prevalencia de déficit de yodo en las mujeres con diabetes gestacional en el sur de Galicia.

MENU SALIR

VIII. REFERENCIAS

MENU SALIR

1. Abrams G.M., Larsen P.R. Triiodothyronine and thyroxine in the serum and thyroid glands of iodine-deficient rats. *J Clin Invest* 52: 2522, 1973. In: Delange F. & Ermans A.M., Thyroid. Werner & Ingbard's (ed.) 7th edition. Lewis E. Braverman & R.D. Utiller, 296-316, 1996.
2. Aghini-Lombardi F., Antonangeli L., Martino E., et al. The spectrum of thyroid disorders in an Iodine-deficient community: The Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 561-566, 1999.
3. Alfaro Iturralde J.I., Camarero A., López M.T., et al. Clasificación de la severidad de la endemia bociosa según la excreción urinaria de yodo, en el partido de Navascués (Navarra). Simposio sobre Deficiencia de Yodo en España. Madrid. Real Patronato de Prevención y Atención a Personas con Minusvalía, 1990.
4. Alfaro Iturralde J.I., Martínez Rodríguez J.L., Camarero Salazar A., López Carballo M.T. Cuantificación de la yododeficiencia en el partido médico de Navascués (Navarra). *Endocrinología* 40; 8: 264-266, 1993.
5. American Academy of Paediatrics Committee on Nutrition. Commentary on breast-feeding and infants formulas, including proposed standards for formulas. *Pediatrics*; 57: 278-285, 1976.
6. Annand V.T., Mann S.B.S., Dash R.J., Mehra Y.N. Auditory investigations in hypothyroidism. *Acta Otolaryngol*. 108: 83-87, 1989.
7. Ares S., Quero J., Riesgo G., Durán S., Presas M.J., y Morreale de Escobar G. Ingesta de yodo en neonatos prematuros y a término. ¿Determina la excreción urinaria de yodo y parámetros séricos la función tiroidea?. XXXIX Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), Barcelona, 1996.
8. Ares S., Quero J., Dunn S., et al. Iodine content of infant formulas and iodine intake of premature babies. *Arch Dis Child*; 71: F184-F191, 1994.
9. Arrizabalaga J.J., Gaztambide S., Vázquez J.A., et al. Prevalencia de bocio y estado nutricional de yodo en los escolares de EGB de la Comunidad Autónoma Vasca. Reunión para el Consenso para la Prevención y Lucha contra los Trastornos causados por el Déficit de Yodo en España. Bilbao, 1992.
10. Ayala C., Silva H., Rodríguez J.R., Astorga R. y García Luna P.P. Prevalencia de hipotiroidismo subclínico en la población anciana andaluza sana institucionalizada. *Endocrinología y Nutrición* 46 (supl. 1): 41, 1999.
11. Baas F., Bikker H., and Van Ommen J.B. The structure of the human thyroglobulin gene. *Ann d'Endocrinol* 44: 33ª, 1983.
12. Baltisberger B.L., Minder C.E., Bürgi H. Decrease of incidence of toxic nodular goiter in a region of Switzerland after full correction of mild iodine deficiency. *Eur J Endocrinol* 132: 546-549, 1995.

13. Bastenie P.A., Ermans A.M, Thys O., Beckers C., Van Den Schrieck H.G., de Visscher M. Endemic goiter in the Uele Region. III. Endemic cretinism. *J Clin Endocrinol Metab* 22: 187-194, 1962.
14. Bathia P.L., Grupta O.P., Agrawal M.K., Mishr S.K. Audiological and vestibular function test in hypothyroidism. *Laryngoscope* 87: 2082-2089, 1977.
15. Beckers C., Delange F. Etiology of endemic goiter. Iodine deficiency. In: Stanbury J.B., Hetzel B.S, (eds) Endemic Goiter and Endemic Cretinism. John Wiley, New York, 1980: 199-217.
16. Benda C.E. 1949. *Mongolism and Cretinism: A study of the Clinical Manifestations and the General Pathology of Pituitary and Thyroid Deficiency.* New York: Grune and Stratton. In: Dobson J. E. The Iodine in Health and evolution. *The Geographical Review* 88 (1): 1-28, 1998.
17. Benotti J., Benotti N. Protein bound iodine, total iodine and protein and butanol extractable iodine by partial automation. *Clin Chem* 9: 408-416, 1963.
18. Berghout A., Wiersinga W.M. Thyroid size and thyroid function during pregnancy. *IDD Newsletter* 14; 3: 36, 1998.
19. Berghout A., Wiersinga W.M., Smith N.J., Touber J.L. The value of thyroid volume measured by ultrasonography in diagnosis of goitre. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 28: 409-414, 1988.
20. Binford L.R., 1989. Isolating the Transition to Cultural Adaptations: An Organizational Approach. In: *The Emergence of Modern Humans: Biocultural Adaptations in the Latter Pleistocene*, edited by E. Trinkaus, 18-41. Cambridge, England: Cambridge University Press. In: Dobson J.E. The Iodine in Health and evolution. *The Geographical Review* 88 (1): 1-28, 1998.
21. Bleichrodt N., Born M.P.: A metaanalysis of research to cognitive development. in: the damaged brain of iodine deficiency- cognitive, behavioral, neuromotor, educative aspect (Stanbury J.B. Ed.), ch. 19 pp: 279-285. Cognizant Communication Corporation, NY, 1994.
22. Bombill F.M., Lerfer P., Czernichow P., Nancy P. Role of congenital hypothyroidism in hearing loss in children. *J Pediatr* 124: 444-446, 1994.
23. Boukis M.A., Koutras D.A., Souvatzoglou A., et al. Thyroid hormone and inmunological studies in endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 57: 859, 1983.
24. Bourdoux P., Thilly C., Delange F., Ermans A.M. A new look at old concepts in laboratory evaluation of endemic goiter. In: Dunn JT, Pretell E, Daza CH, Viteri FE, eds. *Towards the eradication of endemic goiter, cretinism and iodine deficiency*. PAHO Sc. publ. nº 502. Washington DC. Pan American Health Organization 1986: 115.

25. Bourdoux P.P., Ermans A.M., Mukalay A., Filetti S., Vigneri R. Iodine-induced thyrotoxicosis in Kivu, Zaire. *Lancet*; 347: 552-553, 1996.
26. Boyages S.C. Iodine deficiency disorders. *J Clin Endocrinol Metab*; 77: 587, 1993.
27. Boyages S.C., Halpern J.P., Maberly G.F., Collins J., et al. Supplementary iodine fails to reverse hypothyroidism in adolescents and adults with endemic cretinism. *J Clin Endocrinol Metab* 70: 336-341, 1990.
28. Boyages S.C., Halpern J.P., Maberly G.F., Eastman C.J., et al. A comparative study of neurological and myxedematous endemic cretinism in Western China. *J Clin Endocrinol Metab* 67: 1262-1271, 1988. In: Delange F. The Disorders Induced by Iodine Deficiency. *Thyroid* 4 (1): 107-128, 1994.
29. Boyages S.C., Lens J.W., Van der Gaag R.D., Maberly G.F., Eastman C.J., Drexhage H.A. Sporadic and endemic congenital hypothyroidism: Evidence for autosensibilization. In: Delange F., Fisher D.A., Glinoer D. (eds). *Research in congenital Hypothyroidism.* Plenum Press, New York. 123-133, 1989.
30. Bradley D.J., Towle H.C., Young TC III W.S. Alfa and beta thyroid hormone receptors (TR) gene expression during auditory neurogenesis: evidence for TR isoform-specific transcriptional regulation in vivo. *Proc Natl Acad Sci* USA; 91: 439-443, 1994.
31. Braverman L.E. and Ingbar S.H. Changes in thyroidal function during adaptation to large doses of iodide. *J Clin Invest* 42: 1216, 1963. In: Towards the eradication of Endemic Goiter, Cretinism and Iodine Deficiency. PAHO 1986, pp. 87-95.
32. Brown R.S., Keating P., Mitchell E. Maternal Thyroid. Blocking inmunoglobulins in congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 70: 1341-1346, 1990.
33. Brucker-Davis F., Skarulis M.C., Pikus A., Ishizawar D., Mastroianni M.A., Koby M., Weintraub B. Prevalence and mechanism of hearing loss in patients with resistance to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 2768-1771, 1996.
34. Brunn J., Blocjk U., Ruf J., Bos I., Kunze W.P. & Scriba P.C. Volumetrie der schildrüsenlappen mittels real-time-sonographie. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 106: 1338-1340, 1981. En: Delange F. et al. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standarization of values for assessment iodine deficiency. *European Journal of Endocrinology* 136: 180-187, 1997.
35. Bürgi H., Supersaxo Z., Selz B. Iodine deficiency diseases in Switzerland one-hundred years after Theodor Kotchers's survey: A historical review with some new goitre prevalence data. *Acta Endocrinologica (Copenh)* 123: 577-590, 1990.
36. Burrow G.N., Dussault J.H. (eds). *Neonatal Thyroid Screening*. Raven Press, New York: 107-131, 1980.
37. Burrow G.N., Fisher D.A., Larsen P.R. Maternal and Fetal thyroid function. *N Engl J Med*; 331: 1072-1078, 1994.

38. Calvo de Haro M.A. Estudio del bocio endémico en la provincia de Guadalajara: bocio endémico y deficiencia de yodo en la población de riesgo. Tesis doctoral. Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá, 1991.
39. Calvo R.M., Obregón M.J., Ruiz de Oña C., Escobar del Rey F., Morreale de Escobar G. Congenital hypothyroidism as studied in rats: Crucial role of maternal thyroxine but not of 3', 3, 5-triiodothyronine in the protection of fetal brain. *J Clin Invest*; 86: 889-899, 1990.
40. Cao X.Y., Jiang X.M., Kareem A., et al. Iodination of irrigation water as a method of supplying iodine to a severely iodine-deficient population in Xinjiang, China. *Lancet* 344: 107-110, 1994.
41. Castillo Ortega E. La endemia bocio-cretínica en España. *Jano,* 31:1051-62, 1986.
42. Ceballos J.L., Rojas J. López M.B., Luco M.N., et al. Lithium and thyroid function. In: H. Niepomniszcze and M. Pisarev (eds.) *Tiroides-82*, Editorial Medica Panamericana, S. A. Junin 831, Buenos Aires, 1982, p. 270.
43. Chen I.W., Heminger L.A. Thyroid-stimulating hormone. In: Kaplan L.A., Pesce A.J., eds. *Clinical Chemestry: theory, analysis and correlation.* 2nd edition. St. Louis: C.V. Mosby, 1989: 952-955.
44. Chiovato L., Aghini-Lombardi F., Vitti P., et al. The impact of iodine deficiency on neurological and cognitive development: The European experience. In: Stanbury J.B., ed. *The Damaged Brain in Iodine Deficiency*. Elsford, New York: The Franklin Institute Publications, Cognizant Communication Co., pp. 293-298, 1994.
45. Chouffoer M., van Rhijn M., Querido A. Endemic goiter in Western New Guinea. II. Clinical picture, incidence and pathogenesis of endemic cretinism. *J Clin Endocrinol Metab*; 25: 385-402, 1965. En: G. Morreale y F. Escobar. Iodine Deficiency and the transplacental passage of thyroid hormones. *Topical Endocrinology* 2: 3-6, 1996.
46. Chouffoer J.C., Van Rhijn M., Querido A. Endemic goitre in Western New Guinea. II : Clinical picture, incidence and pathogenesis of endemic cretinism. *J Clin Endocrinol Metab* 1965; 25: 385-402. En: Sánchez Franco et al. Alteraciones por deficiencia de yodo en Las Hurdes III, Cretinismo. *Endocrinología,* vol. 34 (supl. 2): 88-93, 1987.
47. Clements F.W. Importancia sanitaria del bocio endémico y de los procesos afines. *Series monográficas de la OMS* nº 44. Ginebra 1961: 255.
48. Clements F.W., Moerloose J., Smet M.P., Holman J.C.M., Kelly F.C., Langer P., Lissitzky S., Lowestein F.W., McCartney W., Matovinovic J., Milcu S.T., Muñoz J.A., Pérez C., Ramalingaswami V., Roche J., Scrimshaw N.S., Snedden W.W., Stanbury J.B. *El Bocio Endémico*. Serie de Monografías nº 44. Organización Mundial de la Salud. Ginebra, 1961.
49. Clugston C., Beaudry M., & Delange F. Iodine-induced thyrotoxicosis. *Lancet*: 347: 1051, 1996.

50. Cobra C., Kusnandi R., et al. Infant survival is improved by oral iodine supplementation. *J. Nutr.,* 127: 574-578, 1997.
51. Contempré B., Jauniaux E., Calvo R., et al. Detection of thyroid hormone in human embrionyc cavities during the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*; 77: 1719-1722, 1993.
52. Cordido F., Fernández B., Vidal J.I., Maíz D., Valiño D., Túnez F., Machín A.J. Estudio de la tirotoxicosis en una zona de bocio endémico tras la introducción de la prevención con sal yodada. *Endocrinología* 40: 289-292, 1993.
53. Corvilain B., Contempré B., Longombe A.O., Goyen Ph., et al. Selenium and the Thyroid: How the relation was established. *Am J Clin Nutr Suppl* 57: 244S-248S, 1993.
54. Coslings B.M., Djokomoeljanto R., Doctor R., et al. 1977. Hypothyroidism in an area of endemic goiter and cretinism in Central Java, Indonesia. *J Clin Endocrinol* 44: 481-490. In: Delange F. The Disorders Induced by Iodine Deficiency. *Thyroid*; 4 (1): 107-128, 1994.
55. Costa A., Cottino F., Mortara E., Vogliazo U. Endemic cretinism in Piedmont. *Panminerva Medica* 1964; 6: 205-9. En: Sánchez Franco et al. Alteraciones por deficiencia de yodo en Las Hurdes III, Cretinismo. *Endocrinología*, vol. 34 (supl. 2): 88-93, 1987.
56. Costa Mestanza C.J., et al. Prevalencia de bocio, yodurias y niveles de TSH en escolares de áreas montañosas de Andalucía oriental. *Endocrinología* 40; 7: 211-216, 1993.
57. C-Soriguer F., et al. Contribución al estudio del Tejido Adiposo humano. *Rev Iberoamericana de Endocrinología*; 22 (132): 519, 1975.
58. C-Soriguer F., et al. Triquinosis endémica en Las Hurdes Altas. *Rev Clin Esp*; 143 (2): 141, 1976.
59. Curling T.B. Two cases of absence of thyroid body and symmetrical swelling of fat tissues at sides of the neck connected with defective cerebral development. *Med Chir Trans (London)* 1850; 33: 303-306. En: Sánchez Franco et al. Alteraciones por deficiencia de yodo en Las Hurdes III, Cretinismo. *Endocrinología,* vol. 34 (supl. 2): 88-93, 1987.
60. De Mayer E.M., Lowenstein F.W., Thilly C.H. The control of endemic goiter. Ginebra. *Bull WHO,* 10: 1979.
61. De Quervain F., Wegellin C. Der endemische kretinismus. Berlín, Julius Springer Verlag, 1936. En: Sánchez Franco et al. Alteraciones por deficiencia de yodo en Las Hurdes III, Cretinismo. *Endocrinología*, vol. 34 (supl. 2): 88-93, 1987.
62. De Santiago J., Pastor I., Escobar del Rey F., Morreale de Escobar G. Deficiencia de yodo y función tiroidea de la embarazada. *41º Congreso de Endocrinología y Nutrición*, Málaga 1999.
63. De Vos J.A. Deafness and hypothyroidism. *J Laryngol Otol* 77:390-414,1963. En: Forrest D. Deafness and goiter. Molecular genetics considerations. *J Clin Endocrinol Metab*; 81: 2764-2767, 1996.

64. De Vries L.S., Heckmatt J.Z., Burrin J.M., Dubowitz L.M.S., Dubowitz V. Low serum thyroxine concentrations and neural maturation in preterm infants. *Arch Dis Child*; 61: 862-866, 1986.
65. Debruyne F., Vanderschueren-Lodewwyckx M., Bastijns P. Hearing in congenital hypothyroidism. *Audology* 1983; 22: 404-409. En: Brucker-Davis F., Skarulis M.C., Pikus A., et al. Prevalence and mechanism of hearing loss in patients with resistance to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab*; 81: 2768-2772, 1996.
66. Declaration of the Rights of the Child. General Assembly. Document A/4534 New York: United Nations, 1959.
67. DeGroot L.J. and Niepomniszczce. Biosynthesis of thyroid hormone: Basic and clinical aspects. *Metabolism* 26: 665-718, 1977.
68. DeGroot L.J., Larsen R.P., Refetoff S. and Stanbury B. Evaluation of thyroid function in Health and Disease. In: *The Thyroid and Its Diseases*. John Wiley and Sons, Inc. New York, 1984.
69. Delange F. Adaptation to iodine deficiency during growth: etiopathogenesis of endemic goiter and cretinism. In: Delange F., Fisher D., Malvaux P. (eds). *Pediatric Thyroidology*. S. Karger, Basel: 295-326, 1985.
70. Delange F. 1990. Iodine nutrition and risk of thyroid irradiation from nuclear accidents. In: Delange F., Ermans A.M. Iodine deficiency. *The Thyroid* 7th *edition*, chap. 14, pp. 296-316, 1996.
71. Delange F. Administration of iodized oil during pregnancy: a summary of the published evidence. *WHO Bull* 74: 101-108, 1996.
72. Delange F. Administration of iodized oil during pregnancy: a summary of the published evidence. *IDD Newsletter* 14; 3: 38, 1998.
73. Delange F. Endemic cretinism. In: Braverman L.E., Utiger R.D. (eds). *The Thyroid. A fundamental and Clinical Text.* JB Lippincott, Philadelphia: 942-955, 1991.
74. Delange F. Endemic cretinism. In: Delong G.R., Robbins J., Condliffe P.G. (eds). *Iodine and the brain.* Plenum Press: 219-230, 1989.
75. Delange F. Endemic goiter and thyroid function in Central Africa. *Monographs in Pediatrics,* Vol. 2. S. Karger publ, Basel: 1-171, 1974.
76. Delange F. Requirements of iodine in humans. In: Delange F., Dunn J.T., Glinoer D., eds. *Iodine deficiency in Europe: A Continuing concern.* New York: Plenum Press, 1993: 5.
77. Delange F. The Disorders Induced by Iodine Deficiency. *Thyroid* 4 (1): 107-128, 1994.
78. Delange F., & Fisher D.A. The thyroid gland. In : *Clinical Paediatric Endocrinol.* Ed 3, pp 397-433. Ed. C. Brook. Oxford : Blackwell, 1995.
79. Delange F., Bastani S., Senmiloud N., et al. Definitions of endemic goiter and cretinism, classification of goiter size and severity of endemias, and survey techniques. In: Dunn

J.T., Pretell E., Daza C.H., Viteri F.E., eds. *Towards the eradication of endemic goiter, cretinism and iodine deficiency.* PAHO Sc publ no. 502. Washington, DC: Pan American Health Organization 112: 494, 1986.

80. Delange F., Beckers C., Höfer R., Köning M.P., Monaco F., Varrone S. Progress report on neonatal screening for congenital hypothyroidism in Europe. In: Burrow G.N., Dussault J.H. (eds). *Neonatal Thyroid Screening.* Raven Press, New York: 107-131, 1980.
81. Delange F., Benker G., Caron Ph., Eber O., Ott W., Peter F., Podoba J., Simescu M., Szybinski Z., Vertongen F., Vitti P., Wiersinga W. and Zamrazil V. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standarization of values for assessment iodine deficiency. *European Journal of Endocrinology* 136: 180-187, 1997.
82. Delange F., Bourdoux J., Chanoine P., Ermans A.M. Physiopathology of iodine nutrition during pregnancy, lactation and early postnatal life. En: Berger H., ed. *Vitamins and Minerals in Pregnancy and Lactation*. New York, Raven Press: 205-213, 1988.
83. Delange F., Bürgi H. Iodine deficiency disorders in Europe. *Bull. WHO* 1989; 67: 317-325.
84. Delange F., Dodion J., Wolter R., Bourdoux P., Dalhem A., Glinoer D., Ermans A.M. Transient hypothyroidism in the newborn infant. *J Pediatr* 92: 974-976, 1978.
85. Delange F., Dunn J.T. & Glinoer D. (Eds.). *Iodine Deficiency in Europe: A continuing Concern*. New York: Plenum Press, 1993.
86. Delange F., Ermans A.M. En: *The Thyroid. A fundamental and Clinical Text*. Werner and Ingbard's (ed.) 7th edition. Lewis E. Braverman & R.D. Utiller, 296-316, 1996.
87. Delange F., Ermans A.M. Endemic Goiter and cretinism. Naturally occurring goitrogens. *Pharmacol Ther* 1976; 1: 57. En Delange F., Ermans A.M. The Thyroid. Iodine Deficiency. Werner and Ingbard's (ed.) 7th edition. Lewis E. Braverman & R.D. Utiller, chap. 14, pp 296-316, 1996.
88. Delange F., Ermans A.M. Iodine Deficiency in Europe. In: F. Delange. The Disorders Induced by Iodine Deficiency. *Thyroid* 4 (1): 122, 1994.
89. Delange F., Ermans A.M., Vis H.L., Stanbury J.B. 1972. Endemic cretinism in Idjwi Island (Kivu Lake, Republic of the Congo). *J Clin Endocrinol Metab*; 34: 1059-1066, 1972.
90. Delange F., Heideman P., Bourdoux P., et al. Regional variations of iodine nutrition an thyroid function during the neonatal period in Europe. *Biol Neonate* 49: 322-330, 1986.
91. Delange F., Iteke F.B., Ermans A.M. Nutritional factors involved in the goitrogenic action of cassava. Ottawa: International Developmental Research Centre, 1982:1.
92. Delange F., Thilly C.H., Camus M., Berquist H., Cremer N., Hesch R.D., Ermans A.M. Evidence for fetal hypothyroidism in severe endemic goiter. In: Robbins J, Braverman L.E. (eds). Thyroid Research. Excerpta Medica, Amsterdam; 493-496, 1976.

93. Delgado Álvarez E., Díaz Cadórniga F.J., Boix Pallarés P., Aller Granda J., Rabal Artal A., Lavilla Corcobado A. Bocio endémico en Asturias: 10 años de profilaxis con sal yodada. *Endocrinología* 44; 1: 31-37, 1997.
94. Delong G.R. Neurologycal assessment of endemic goiter in Ecuador and Zaire. International Symposium on Iodine Nutrition, Thyroxine and Brain Development, New Dehli, 1985. En: Sánchez Franco et al. Alteraciones por deficiencia de yodo en Las Hurdes III, Cretinismo. *Endocrinología,* vol. 34 (supl. 2): 88-93, 1987.
95. Delong G.R. Observations on the neurology of endemic cretinism. In: DeLong G.R., Robbins J., Condiffe P.G., eds. *Iodine and the Brain*. New York; Plenum Press, pp. 231-238, 1989.
100. Delong G.R., Stanbury J.B., Fierro-Benítez R. Neurologycal signals in congenital iodine-deficiency disorders (endemic cretinism). *Develop Med Child Neurol* 1985; 27:317-24. En: F. Sánchez Franco. Endocrinología, 34 (supl. 2) 108-113, 1987.
101. Delong G.R., Xue-Yi C., Xin Min J., et al. 1998. Iodine supplementation of a cross-section of iodine-deficient pregnant women: Does the human fetal brain undergo metamorphosis? *IDD Newsletter* 14 (3): 35.
102. Deol M.S. An experimental approach to the understanding and treatment of hereditary syndromes with congenital deafness and hypothyroidism. *J Med Genet*; 10: 235-242, 1973. En: Brucker-Davis F., et al. Prevalence and mechanism of hearing loss in patients with resistance to thyroid hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 2768-2772, 1996.
103. Díaz Cadórniga F.J., et al. Deficiencia de Yodo en el Principado de Asturias tras la introducción de sal yodada. Comunicación personal, 1992.
104. Díaz Otero M.J., et al. Impacto del uso de la sal yodada en la provincia de Lugo: su repercusión sobre el grado de bocio y la yoduria. *Endocrinología* 40; 8: 284-288, 1993.
105. Dobson J.E. The Iodine in Health and evolution. *The Geographical review* 88 (1): 1-28, 1998.
106. Donatti L., Berretinis, Andreani M, et al. Audiological and neurophsychological development study in a sample of schoolchildren from a low iodine area of the Central Appennines that is endemic for cretinism. *Minerva Endocrin* 14: 99-103, 1988.
107. Donnay S., Requejo R., Ordoño F., et al. Prevalencia de bocio y deficiencia de bocio en la sierra de Cuenca. *Endocrinología* 37: 165, 1990.
108. Duarte Ortiz de Zárate B., Hurtado Ayuso J.E., Álvarez Benítez J.C., Picamill Vela M.T., Durán García S. Alteraciones por deficiencia de yodo en Andalucía Occidental: profilaxis con sal yodada. *Endocrinología* 40; 7: 217-222, 1993.
109. Duarte Ortiz de Zárate B. Erradicación del bocio endémico en Andalucía. Tesis doctoral. Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla, 1989.

110. Dumont J.E., Ermans A.M., Bastenie P.A. Thyroid function in a goiter endemic V. Mechanism of thyroid failure in the Uele endemic cretins. *J Clin Endocrinol Metab* 1963; 23: 847-60. En: Sánchez Franco et al. Alteraciones por deficiencia de yodo en Las Hurdes III, Cretinismo. *Endocrinología*, vol. 34 (supl. 2): 88-93, 1987.
111. Dunn J.T. Method for assessing and monitoring iodine nutrition. *IDD Newsletter*, 14; 3: 37-38, 1998.
112. Dunn J.T. Clinical Usefulness of serum Thyroglobulin Assays. In: *Diagnostics Methods in Clinical Thyroidology.* Editor: J. I. Hamburger, Springer Verlag, New York Inc. 1989; 127-157.
113. Dunn J.T. Iodine deficiency. The next target for elimination?. *N Engl J Med* 326: 267-268, 1992.
114. Dunn J.T. Iodized oil in the treatment and prophylaxis of IDD. In: Hetzel B.S., Dunn J.T., Stanbury J., eds. *The prevention and control of iodine deficiency disorders*. Amsterdam: Elsevier, 1987: 127.
115. Dunn J.T., Van Der Haar F. *A practical guide to the correction of iodine deficiency.* Wageningen: International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders, 1990; 1.
116. Durán García S., Duarte B., Álvarez J.C., Hurtado J.E., Picamill M.T., Costa C., Rivas M. Efecto de la administración oral de aceite yodado sobre la prevalencia de bocio, eliminación urinaria de yodo y niveles de tiroxina en áreas de endemia bociosa de Andalucía Occidental. *Endocrinología* 34: 23-28, 1987.
117. Durán García S., Rivas Fernández M., Torres Olivera A., Costa Mestanza C., Duarte Ortiz de Zárate B. y Escobar del Rey F. Prevalencia de bocio, eliminación urinaria de yodo y niveles de tiroxina en escolares residentes en áreas montañosas de Andalucía. *Endocrinología* 34 (suppl. 2): 29-38, 1987.
118. Eagles E.L.L., Wishik S.M., Doerfler L.G. Hearing sensitivity and hearing disease in children: a prospective study. *Laryngoscope* 1:244 (suppl.), 1967.
119. Erdogan G., Güllü S., Erdogan M., Sav H., Yavuz Y., Baskal N. Normal Thyroid volume of young adults in Turkey. *IDD Newsletter* 13: 57-58, 1997.
120. Ermans A.M. Etiopathogenesis of endemic goiter. In: Delange F., Ermans A.M. *The Thyroid.* Werner and Ingbard's (ed.) 7th edition. Lewis E. Braverman & R.D. Utiller, 296-316, 1996.
121. Ermans A.M., Dumont J.E., Bastenie P.A. Thyroid function in a goiter endemic. I. Impairment of hormone synthesis and secretion in the goitrous gland. *J Clin Endocrinol Metab*. 23: 539, 1963. In: Evered D.C., Ormston B.J., Smith P.A., et al. Grades of hypothyroidism. *Br Med J* 1973; i: 497.

122. Ermans A.M., Kinthaert J., Camus M. Defective intrathyroidal iodine metabolism in nontoxic goiter: inadequate iodination of thyroglobulin. *J Clin Endocrinol Metab* 28: 1037, 1968.
123. Escobar del Rey F. Alteraciones debidas a deficiencia de yodo. Editorial. *Endocrinología* 34 (suppl. 3): 1-3, 1987.
124. Escobar del Rey F. Bocio endémico y Deficiencia de yodo en España. *Endocrinología*. Número monográfico, Barcelona, Ediciones Doyma; 34 (supl. 2), 1987.
125. Escobar del Rey F. IDD in Spain, *IDD Newsletter* 3: 10-12, 1987.
126. Escobar del Rey F. Nuevos estudios sobre deficiencia de yodo en España, 1993. *Endocrinología* 40: 205-210, 1993.
127. Escobar del Rey F. y Morreale de Escobar G. Yodación universal de la Sal: un derecho humano de la infancia. *Endocrinología* 45, 1: 17-38, 1998.
128. Escobar del Rey F., Morreale de Escobar G. Iodine deficiency in Spain: A continuing concern. *Endocrinología* 39; 6:171-175, 1992.
129. Escobar del Rey F., Pastor R., Mallol J., Morreale de Escobar G. Effects of maternal iodine deficiency on the L-thyroxyne and 3,5,3' triiodo-L-thyroxyne contents of rat embryonic tissues before and after onset of fetal thyroid function. *Endocrinology* 118; 1259-1265, 1986.
130. Escobar del Rey F., Vázquez J.A. Evolución de la deficiencia de yodo y de la endemia bociosa en la región de Las Hurdes. *Endocrinología* 41 (supl. 3), pg.55, 1994.
131. Escobar F. *Sal y Salud. Situación actual de la deficiencia de yodo en el mundo*. Centro de Estudios de la Sal. Mayo 1996.
132. Escobar F. Evolución de la endemia bociosa y de la deficiencia de yodo en la región de las Hurdes. Toledo, 1994.
133. Eskin B.A. y Funahashi H. Iodine Deficiency in Breast Cancer Discussed in Japan. *IDD Newsletter* 14; 3: 48, 1998.
134. ESPGAN Committe on Nutrition. Guidelines on infant nutrition. *Acta Paediatr Scand.* 287: 1-25, 1981.
135. Fabris N. Inmunodepression in thyroid-deprived animals. *Clin Esp Inmunol* 15: 601-611, 1973.
136. Fenzi G.F., Ceccarelli C., Macchia E., et al. Reciprocal changes of serum thyroglobulin and TSH in residents of a moderate endemic goitre area. *Clin Endocrinol* 23: 115, 1985.
137. Ferreiro Aláez L., Escobar del Rey F. 100 años de literatura sobre bocio endémico en España. *Endocrinología* 34:1-12, 1987.
138. Fierro-Benítez R., Peñafiel W., DeGroot L.J., Ramírez I. Endemic goiter and endemic cretinism in the Andean region. *N Engl. J Med*; 208: 295-302, 1969.

139. Finkbeiner E. 1923. *Die Kretinische Entartung Nach Anthropologischer Methode*. Berlin: Verlag von Julius Springer. In: Dobson J. E. The Iodine in Health and evolution. The *Geographical review* 88 (1): 1-28, 1998.
140. Fisher D.A., Delange F.M. Thyroid hormone and iodine requirements in man during brain development. *IDD Newsletter* 14; 3: 35, 1998.
141. Foo L.C., Zulfigar A., Nafikudin M., Fadzil M.T., Asmah. Local versus WHO/ International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. Recommended thyroid volume reference in the assesment of iodine deficiency disorders. *Europ J Endocrinology* 140: 491-497, 1999.
142. Food and Nutrition Board. Committee on Dietary Allowances. US National Research Council. Iodine. In: *Recommended Dietary Allowances (RDA),* 10th edition. Washington, DC: National Academy Press Publishers, 1989: 213.
143. Foote M.N. (1954). *J Clin Endocr* 14: 1385. En: P. Langer. *Historia del bocio*. Serie de Monografías de la OMS nº 44, 1961.
144. Forrest D. Editorial. Deafness and goiter. Molecular genetics considerations. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 2764-2767, 1996.
145. Foster H.D. Cretinism: The Iodine-Selenium connection. *Journal of Orthomolecular Medicine* 10 (3-4): 139-144, 1995.
146. Fournée C.A., Van der Haar F., West E.C., Hautwast J.G.A.G. A critical appraisal of goiter assesment and the ratio of urine iodine to creatinine for evaluating iodine status. *Am J Clin Nutr*; 59:1415-1417, 1993.
147. François M., Bonfils P., Leger J., Czernichow P., Narcy P. Role of congenital hypothyroidism in hearing loss in children. *J Pediatr* 124: 444-446, 1994.
148. Furmanchuk A.W., Averkin J.I., Egloff B., et al. Pathomorphological findings in thyroid cancers of children from the Republic of Belarus: A study of 86 cases occurring between 1986 ("post-Chernobyl") and 1991. *Histopathology*; 21: 401-408, 1992.
149. Gaitan E. Environmental goitrogenesis. Boca Raton F.L: CRC Press, 1989: 1. En: Delange F., Ermans A.M. Iodine Deficiency. The Normal Thyroid. En: *The Thyroid. A fundamental and Clinical Text*. Werner and Ingbard's (ed.) 7th edition. Lewis E. Braverman & R.D. Utiller, chap. 14, pp 296-316, 1996.
150. Gaitan E., Cooksey R.C., and Lindsay R.H. Factors other than Iodine Deficiency in Endemic Goiter: Goitrogens and Protein-Calorie Malnutrition (PCM). *Towards the eradication of Endemic Goiter, Cretinism and Iodine Deficiency,* PAHO 1986, Sci. Pub. Nº 502, p.28-45.
151. Gaitan E., Cooksey R.C., Legan J., et al. Antithyroid effects in vivo and in vitro of babasu and mandioca: a staple food in goiter areas in Brazil. *Eur J Endocrinol* 131: 138, 1994.

152. Gamberg S.R. Intrinsic and extrinsic variables. En: *The Thyroid*: A Fundamental and Clinical Text. Werner and Ingbard´s (ed). 7ª edition. Lewis E. Braverman & R. D. Utiller, p.305, 1996.
153. García I., Rubio C., Alonse E., Turmo C., Morreale G. y Escobar del Rey F. Alteraciones por deficiencia de yodo en Las Hurdes. II. Evaluación del desarrollo psicomotor de escolares. *Endocrinología* 34 (supl. 2); 68-72, 1987.
154. Gavin L., Castle J., McMahon F., Martin P., Hammond M., and Cavalieri R.R. Extrathyroidal conversion of thyroxine to 3,3',5'-triiodothyronine (reverse-T3) and to 3,5,3'-triiodothyronine (T3) in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 44: 733-742, 1977.
155. Gershengorn M.C., Glinoer D., and Robbins J. Transport and metabolism of thyroid hormone. In: M. DeVisscher (ed.). *The thyroid gland.* Raven Press, 1980, pp. 81-121.
156. Glinoer D. Thyroid regulation during pregnancy. In: Delange F., Dunn J.T., Glinoer D. (eds.). *Iodine deficiency in Europe. A continuing concern*. Plenum Press, New York, pp 181-190, 1993.
157. Glinoer D., De Nayer P., Bourdoux P., et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 71: 276-287, 1990.
158. Glinoer D., De Nayer P., Delange F., Toppet V., Spehl M., Grun J. P., et al. A randomized trial for the treatment of excessive thyroidal stimulation in pregnancy: maternal and neonatal effects. *J Clin Endocrinol Metab*; 80 : 258-269, 1995.
159. Gmelin R., Virtanen A.I. The enzymic formation of thiocyanate (SCN-) from a precursor(s) in *Brassica* species. *Acta Chem Scand* 1960; 14: 507. In: Delange F, Ermans AM. *The Thyroid* Werner and Ingbard's (ed.) 7th edition. Lewis E. Braverman & R.D. Utiller, pp. 296-316, 1996.
160. Goldey E.S., Kehn L.S., Lau C., Rehnberg G.L., Crofton K.M. Developmental exposure to polychlorinated biphenyls (Aroclor® 1254) reduces circulating thyroid hormone concentrations and cause hearing deficits in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 135: 77-88, 1995.
161. Goñi F., Barberia J.J., Oleaga A., et al. El bocio endémico en la población escolar de Navarra. *Endocrinología*; 38: 33, 1990.
162. Goñi Goicoechea F., Barbería Layana J.J., Oleaga Alday A., et al. Alteraciones por deficiencia de yodo y bocio endémico en los escolares de Navarra. *Endocrinología* 40; 8: 267-272, 1993.
163. Gould S.J. 1994. So Near and yet so Far. *New York Review of Books* 51 (17): 24-28. In: Dobson J. E. The Iodine in Health and evolution. *The Geographical Review* 88 (1): 1-28, 1998.

164. Greenblatt D.J., Ransil B.J., Harmatz J.S., Smith T.W., Duhme D.W., Kochwesher J. Variability of 24-hour urinary creatinine excretion by normal subjects. *J Clin Pharmacol* 16: 321-328, 1975.
165. Greenwald I. (1945). *Bull Hist Med*, 17, 229. En: P. Langer. Historia del bocio. *Serie de Monografías de la OMS* nº 44, 1961.
166. Gull W.W. On a cretinoid state supervening in adult life in women. *Trans Clin Soc Lond* 1873; 7: 180-5. En: Sánchez Franco et al. Alteraciones por deficiencia de yodo en Las Hurdes III, Cretinismo. *Endocrinología*, vol. 34 (supl. 2): 88-93, 1987.
167. Gutekunst R. & Martin-Teichert H. Requirements for goiter surveys and the determination of thyroid size. In: *Iodine deficiency in Europe. A continuing concern*, pp 109-118. F. Delange, J.T. Dunn & D. Glinoer (eds.). New York: Plenum Press, 1993.
168. Gutekunst R., & Scriba P.C. Goiter and iodine deficiency in Europe. The European Thyroid Association report as updated in 1988. *J Endocrinol Invest* 12: 209-220, 1989.
169. Gutekunst R., Smoralek H., Hasenpusch V., Stubbe P., Friedrich M.J., Wood W.G., et al. Goitre epidemiology, thyroid volume, iodine excretion, thyroglobulin and thyrotropin in Germany and Sweeden. *Acta Endocrinologica*; 112: 494-501, 1986.
170. Hampel R., Kühlberg T.H., Klein K., Jerichow J.U., Pichmann E.G., Glausen V. and Schmidt I. Struma prävalenz in Deutschland grösser als bisker angenommen. *Medizinische Klinik;* 90: 324-329, 1995. En: Delange et al. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standarization of values for assessment iodine deficiency. *Europ J Endocrinology* 136: 180-187, 1997.
171. Hampel R., Kühlberg T.H., Zöllner H., Klinke D., Klein K., Pichmann E.G., & Kramer A. Jodmangel in Deutschland - ein 'Dauerbrenner' ?. *Der Kassenartz*; 29/30: 33-35, 1995. En: Delange F., et al. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standarization of values for assessment iodine deficiency. *Europ J Endocrinology* 136: 180-187, 1997.
172. Harach H.R., Williams E.D. Childhood thyroid cancer in England and Wales. *Br J Cancer*; 72: 777-783, 1995.
173. Harrison, et al. Nature and availability of iodine in fish. *Am Clin Nutr* 17: 73-77, 1965.
174. Hegedus L., Perrild H., Poulsen L.R., et al. The determination of thyroid volume by ultrasound and its relationship to body weight, age and sex in normal subjects. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 112: 494-501, 1984.
175. Hernández H. (1957) *Rev Soc Venez Hist Med* 5, 149. En P. Langer. Historia del bocio. *Serie de Monografías de la OMS* nº 44, 1961.
176. Hernández M.M., Morcillo L., Pereyra-García F., Brito A.L., et al. Estudio epidemiológico del bocio endémico en el escolar Canario. *Endocrinología* 36: 44-45, 1989.

177. Hersman J.M., Due D.T., Sharp B., My L., Kent J.R., Binh N., Reed A.W., Phuc L.D., and Van Herle A.J. Endemic goiter in Vietnam. *J Clin Endocrinol Metab* 57: 243-249, 1983. In: *Towards the eradication of endemic Goiter, Cretinism and Iodine Deficiency.* PAHO 1986, pp. 115-129.
178. Hetzel B.S. Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. *Lancet*; ii: 1126, 1983.
179. Hetzel B.S. *The Story of Iodine Deficiency*. Oxford University Press, Oxford, pp 1-236, 1989. En Delange F. The Disorders Induced by Iodine Deficiency. *Thyroid* 4 (1): 107-128, 1994.
180. Hetzel B.S., Chavadej J., Potter B.J. The brain in iodine deficiency. *Neuropathol applied Neurobiol*; 14: 93-104, 1988. En: G. Morreale y F. Escobar. Iodine Deficiency and the transplacental passage of thyroid hormones. *Topical Endocrinology* 2: 3-6, 1996.
181. Hetzel B.S., Dunn J.T., Stanbury J.B. *The prevention and control of iodine deficiency disorders*. Amsterdam: Elsevier, 1987: 1.
182. Hetzel B.S., Pandav C.S. S.O.S. for a billion. The conquest of iodine deficiency disorders. Dehli: Oxford University Press: 1, 1994.
183. Hetzel B.S., Potter B.J., Dulberg E.M. The iodine deficiency disorders: Nature, pathogenesis and epidemiology. *World Rev Nutr Diet* 62: 59-119, 1990.
184. Hetzel B.S., Thilly C.H., Fierro-Benítez R., Pretell A., Buttfield I.H., Stanbury J.B. Iodized oil in the prevention of endemic goiter and cretinism. En: Stanbury S.B., Hetzel B.S., eds. *Endemic Goiter and Endemic Cretinism*. New York, Wiley & Sons, 1980; pp. 513-32.
185. Holm L.E., Dahiqvist I., Israelsson A., Lundell G. Malignant thyroid tumours after Iodine 131 therapy – a retrospective study. *N Eng J Med* 303: 188-191,1980.
186. Howell F.C. 1951. The Place of Neanderthal Man in Human Evolution. *American Journal of Physical Anthropology* 9 (4): 377-410. In: Dobson J. E. The Iodine in Health and evolution. *The Geographical review* 88 (1): 1-28, 1998.
187. Human Development and the thyroid Gland: Relation to Endemic Cretinism. Stanbury J.B., Kroc R.L., eds. New York Plenum Press, *Advances in Exper Med Biol* 1972; 30. En: Sánchez Franco et al. Alteraciones por deficiencia de yodo en Las Hurdes III, Cretinismo. *Endocrinología*, vol. 34 (supl. 2): 88-93, 1987.
188. Ibbertson H.K., Pearl M., McKinnon J., Tait J.M., Lim T., Gill M.B. Endemic cretinism in Nepal. En: Hetzel B.N.S., Pharoah P.O.D., eds. Monograph series 2. *Papua New Guinea Institute of Human Biology*: 71-88, 1971.
189. Ibbertson H.K., Tait J.M., Pearl M., Lim T., McKinnon J.R., Gill M.B. Himalayan cretinism. In: Stanbury JB, Kroc RL (eds). *Human development and the thyroid Gland. Relation to Endemic Cretinism.* Plenum Press, New York, pp 51-69, 1972.
190. ICCIDD. Iodine In Pregnancy. *IDD Newsletter* 14 (3): 35-38, 1998.

191. IDD Newsletter; 13:10-11, 1997.
192. Indicators for Assessing Iodine Deficiency Disorders and their Controls Programmes. Repport of a Joint WHO/UNICEF/ICCIDD, 3-5 Noviembre,1992.
193. Ingbar S.H. Effects of excess Iodine on the Thyroid. In: *Towards the eradication of Endemic Goiter, Cretinism and Iodine Deficiency*, PAHO 1986 (p.87-97).
194. *International Dictionary of Medicine and Biology. 1986*. New York: John Wiley and Sons. In: Dobson J. E. The Iodine in Health and evolution. *The Geographical review* 88 (1): 1-28, 1998.
195. Ishii et al. Introduction of outer and inner ring monodeiodinases in human thyroid gland by thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 57: 500-505, 1983.
196. Ivarsson S.A., Persson P.H., & Ericsson U.B. Thyroid gland volume as measured by ultrasonography in healthy children and adolescents in a non-iodine deficient area. *Acta Paediatrica Scandinavica*; 78: 633-634, 1989.
197. Jablonski S. 1991. *Jablonski's Dictionary of Syndromes and Eponymic Diseases*. 2nd ed. Malabar, Fla.: Krieger Publishing Co. In: Dobson J. E. The Iodine in Health and evolution. *The Geographical review* 88 (1): 1-28, 1998.
198. Jackson I. Abundance of immuno-reactive thyrotropin-releasing hormone-like material in the alfalfa plant. *Endocrinology* 108:344-346, 1981.
199. Jackson I. Thyrotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 306:145-155, 1982.
200. Jaffé M. *Z. Physiol Chem.* 10, 391-400, 1886.
201. Juvenal, *Satira XIII.* En: P. Langer. Historia del bocio endémico. Serie de Monografías de la OMS nº 44, 1961.
202. Kahn P., and Gibbons A. 1997. DNA from an Extinct Human. Science 277 (5323): 176-178. In: Dobson J. E. The Iodine in Health and evolution. *The Geographical review* 88 (1): 1-28, 1998.
203. Kaplan M.M. Thyroid function testing in patients with thyroid and non-thyroid diseases. Mono thyroid testing; *Chiron Diagnostics Corporation*; 1996.
204. Kazakov V.S., Demidchik E.P., Astakhova L.N. Thyroid cancer after Chernobyl. *Nature*; 352: 21, 1992.
205. Kelly y Snedden. Prevalencia y distribución geográfica del bocio endémico. *Series Monográficas de la OMS* nº 44. Ginebra, 1961: 27-254.
206. Kendall E.C. (1919). *J Biol Chem,* 39, 125. En: P. Langer. Historia del bocio. *Serie de Monografías de la OMS* nº 44, 1961.
207. Keyser P., Pujar B.J. Eaton R.W., and Ribbons D.W. Biodegradation of the phthalates and their esters by bacteria. *Environ Health Perspect* 18: 159-1976. In: Eradication of Endemic Goiter, Cretinism and Iodine Deficiency, PAHO 1986, p. 38.

208. Kimball O.P. Prevention of goiter in Michigan and Ohio. *J Amer Med Ass* 1937; 198: 860. En: Escobar del Rey F. y Morreale de Escobar G. Yodación Universal de la sal: un derecho humano de la infancia. *Endocrinología* 45 (1): 17-38, 1998.

209. Kleimbaun D.G., Kupper L.L., Muller K.E. *Applied Regression Analysis and other multivariable methods*. PWS-Kent Pub Co. Boston, 1988.

210. Klima G., Lind P., Költringer P., & Eber O. Sonographisch ermittelte Schildrüsenvolumina bei 7-bis 11 jährigen Kindern. *Acta Medica Austriaca*; 13: 1-4, 1986. En: Delange F., et al. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: Standarization of values for assessment iodine deficiency. *Europ J Endocrinology* 136: 180-187, 1997.

211. Kocher Th. Uber Kropfextirpation und ihre folgen. Arch Klin Chir 1883; 29 : 254-337. En: Sánchez Franco et al. Alteraciones por deficiencia de yodo en Las Hurdes III, Cretinismo. *Endocrinología*, vol. 34 (supl. 2): 88-93, 1987.

212. Kohonen A., Jauhiainen T., Liewendahl K., Tarkkamen J., Kaimio M. Deafness and experimental hypo and hyperthyroidism. *Laryngoscope*; 61: 947-956, 1971. En Brucker-Davis F, et al. Prevalence and mechanism of hearing loss in patients with resistance to thyroid hormone. *J Clin Endocinol Metab* 81: 2768-2772, 1996.

213. König M.P. Die Kongenitale Hypothyreose und der Endemische Kretinismus. Berlin : Springer-Verlag. 1968. En: Delange F., et al. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standarization of values for assessment of iodine deficiency. *European J Endocrinol* 136:180-187, 1997.

214. Koutras D.A. Variation in incidence of goiter within iodine-deficient populations. In : Dunn J.T., and Medeiros-Neto G.A. (eds). *Endemic Goiter and cretinism: Continuing Threats to World Health,* PAHO Scientific Publication 292. Pan American Health Organization, Washington, D.C., 1974: pp. 95-101.

215. Koutras D.A., Matovinovic J., Vought R. The ecology of iodine. In: Stanbury J.B., Hetzel B.S. (eds). Endemic goiter and endemic cretinism. New York: John Wiley & Sons: 185, 1980.

216. Koutras D.A., Papapetrou P.D., Yataganas X., Malamos B. Dietary sources of iodine in areas with and without iodine-deficiency goiter. *Am J Clin Nutr*; 23: 870, 1970. In: Delange F., Ermans A.M. *The Thyroid. A fundamental and Clinical Text*. Werner and Ingbard's (ed.) 7th edition. Lewis E. Braverman & R.D. Utiller, 296-316, 1996.

217. La Axarquía. Editorial Escudo de Oro, S.A. 1992; Sendas y Caminos: por los campos de la Axarquía, 1994.

218. Lamas L., Morreale de Escobar G. Iodoaminoacid distribution in the thyroid of rats on different iodine intakes and with normal plasma protein bound iodine. *Acta Endocrinol (Kbh)*. 69: 473, 1972.

219. Langer P. Eastern and Southeastern Europe. In: Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standarization of values for assessment of iodine deficiency. *European J Endocrinol* 136: 180-187, 1997.
220. Langer P. Historia del bocio. *Serie monográfica de la OMS* nº 44. Ginebra 1961: p 9.
221. Langer P., Greer M.A. Antithyroid substances and naturally occurring goitrogens. Basel: S. Karger, 1977: 1. En Delange F. y Ermans A.M.. *The Thyroid*. Iodine deficiency. Werner and Ingbard's (ed.) 7th edition. Lewis E. Braverman & R.D. Utiller, chap. 14, pp 296-316, 1996.
222. Langer P., Tajtakova M., Podoba J. Jr., Kostalova L., & Gutekunst R. Thyroid Volume and urinary iodine in schoolchildren and adolescents in Slovakia after 40 years of iodine prophylaxis. *Experimental and Clinical Endocrinology* 102: 394-398, 1994.
223. Lavado R., Vázquez J.A., Morreale de Escobar G., y Escobar del Rey F. Deficiencia de yodo y agudeza auditiva en escolares. 41º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Mayo de 1999.
224. Lever E.G., Medeiros-Neto G.A., DeGroot L.J. Inherited disorders of thyroid metabolism. *Endocrine Reviews* 4: 213-239, 1983.
225. Liesenkotter K.P., Gopel W., Bogner U., et al. Earliest prevention of endemic goiter by iodine supplementation during pregnancy. *Europ J Endocrinol* 134: 443-448, 1996.
226. Lim V.S., Passo C., Murata Y., Ferrari E., Nakamura H., and Refetoff S. Reduced triiodothyronine content in liver but not in pituitary of the uremic rat model: demonstration of changes compatible with thyroid hormone deficiency in liver only. *Endocrinology* 114: 280-286, 1984.
227. Lindahl T. 1997. Facts and Artifacts of Ancient DNA. *Cell* 90 (1): 1-3. In: Dobson J. E. The Iodine in Health and evolution. *The Geographical review* 88 (1): 1-28, 1998.
228. Lisbôa H.R.G., Gross J.L., Orsolin A., Fusch S. Clinical examination is not an accurate method of defining the presence of goitre in schoolchildren. *Clinical Endocrinology* 45: 471-475, 1996.
229. Lobo L.C.G., Pompeu F., Rosenthal D. Endemic cretinism in Golaz, Brasil. *J Clin Endocrinol Metab* 1963; 23: 407-12. En: Sánchez Franco et al. Alteraciones por deficiencia de yodo en Las Hurdes III, Cretinismo. *Endocrinología*, vol. 34 (supl. 2): 88-93, 1987.
230. Lucas A., Rennie J., Baker B.A., Morley R. Low plasma triiodothyronine concentrations and outcome in preterm infants. *Arch Dis Child* 63: 1201-1206, 1988.
231. Ma Tai, Yu Z-H., Lu T-Z., et al. High-iodide endemic goitre. *Chin Med J* 1982; 95-692. En: Delange FM, Ermans AM. *The Thyroid*. Iodine Deficiency. Werner and Ingbard's (ed.) 7th edition. Lewis E. Braverman & RD Utiller, chap. 14, pp 296-316, 1996.

232. Maberly G.F., Eastman C.J., Corcoran J.M. Effect of iodination of a village water-supply on goitre size and thyroid function. *Lancet* ii: 1270-1272, 1981.
233. Magalini S.I., and Scrascia E. 1981. *Dictionary of Medical Syndromes.* 2th ed. New York; J.B. Lippincott. In: Dobson J. E. The Iodine in Health and evolution. *The Geographical review* 88 (1): 1-28, 1998.
234. Major R.H. (1954). *A history of medicine, Springfield.* En: P. Langer. Historia del bocio. *Serie de Monografías de la OMS* nº 44, 1961.
235. Malamos B., Koutras D.A., Marketos S.G., et al. Endemic goiter in Greece: an iodine balance study in the field. *J Clin Endocrinol Metab*; 27: 1372, 1967. In: Delange F., Ermans A.M. *The Thyroid*. A fundamental and Clinical Text. Werner and Ingbard's (ed.) 7th edition. Lewis E. Braverman & R.D. Utiller, pp. 296-316, 1996.
236. Malvaux P. Thyroid function during the neonatal period, infancy and childhood. In: Delange F., Fisher D.A., Malvaux P., (eds). *Pediatric Thyroidology*. Basel: S. Karger: 33-43, 1985.
237. Marine D., Kimball O.P. The prevention of simple goiter. *J Lab Clin Med* 3: 40, 1917. En: Ferreiro Aláez y Escobar del Rey. 100 años de literatura sobre el bocio en España. *Endocrinología* 34 (suppl 2), 1987.
238. Mariotti S., Anelli S., Ruf J., Bechi R., Czarnocka B., et al. Comparison of Serum thyroid microsomal and thyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metabolism*, 65: 987, 1987.
239. Mariotti S., Sansoni P., Barbesino G., et al. Thyroid and other organ-specific autoantibodies in healthy centenarians. *Lancet* 339: 1506-1508, 1992.
240. Marrero Bordón H. Déficit de yodo en la Isla de Fuerteventura. Tesina de Licenciatura, Facultad de Medicina de Las Palmas de Gran Canaria, 1989.
241. Matovinovic J. Endemic goiter and cretinism at the dawn of the third millennium. *Annu Rev Nutr*; 3: 341, 1983.
242. Mayr E. 1963. Evaluation of fossil hominids. *Classification and Human Evolution*, edited by S. L. Washburn, 332-346, Chicago: Aldine Publishing Co. In: Dobson J. E. The Iodine in Health and evolution. *The Geographical review* 88 (1): 1-28, 1998.
243. McCarrison R. Observations on endemic cretinism in the Chitra and Gilgit valleys. *Proc Royal Soc Med* 1908; 2: 1-31. En: Sánchez Franco et al. Alteraciones por deficiencia de yodo en Las Hurdes III, Cretinismo. *Endocrinología*, vol. 34 (supl. 2): 88-93, 1987.
244. McCarrison R. The thyroid gland. Bailliere, Tindall and Co, London 1917. En: Sánchez Franco et al. Alteraciones por deficiencia de yodo en Las Hurdes III, Cretinismo. *Endocrinología*, vol. 34 (supl. 2): 88-93, 1987.
245. McCullagh S.F. The Huon Península endemic. IV : Endemic goitre and congenital defects. *Med. J. Aust.* 1963; 1: 884-90. En: Sánchez Franco et al. Alteraciones por

deficiencia de yodo en Las Hurdes III, Cretinismo. *Endocrinología*, vol. 34 (supl. 2): 88-93, 1987.

246. McMichael A.J., Potter J.D., Hetzel B.S. Iodine deficiency, thyroid function and reproductive failure. In: Stanbury J.B., Hetzel B.S., eds. *Endemic goiter and endemic cretinism. Iodine nutrition in health and disease.* New York: John Wiley & Sons, 1980: 445.
247. Medeiros-Neto G.A., Tsuboi K., Lima N. Thyroid autoinmunity and endemic cretinism. *Lancet* i: 111, 1989.
248. Meng W., Schindler A. Iodine supply in Germany. *IDD Newsletter* 14 (2): 27-29, 1998.
249. Merx R., Lofti M. *Micronutrient Fortification of foods*. International Agriculture Centre (AIC)/ The Micronutrient Initiative (MI), c/o International Development Research Centre (IDRC), 1996.
250. Mettler C. (1947). History of Medicine, Toronto. En P. Langer. Historia del bocio endémico. *Serie de Monografías de la OMS,* nº 44, 1961.
251. Meyerhoff W.L. Hypothyroidism and the ear electrophysiological, morphological and chemical considerations. *Laryngoscope*, 89: 1-25, 1979. En: Brucker-Davis F., et al. Prevalence and mechanism of hearing loss in patients with resistance to thyroid hormone. J *Clin Endocinol Metab* 81: 2768-2772, 1996.
252. Meyerhoff W.L. The thyroid and audition. *Laryngoscope* 86: 483-489, 1976. In: Relationship between urinary iodine concentration and hearing capacity in children. *Eur J Clin Nutr* 48: 54-59, 1994.
253. *Micronutrient Deficiency Information System*. Global prevalence of iodine deficiency disorders. MDIS Working Paper n-1. Geneva: World Health Organization, 1993:1.
254. Miettinen O.S. Estimability and estimation in case-referent studies. *Am J Epidemiol* 103: 226-235, 1976ª.
255. Millón M.C., Soriguer F., Mancha I., Muñoz R., et al. Prevalencia de bocio endémico en la Axarquía. Comparación de diferentes criterios de deficiencia de yodo. Endocrinología y Nutrición, 46 (supl. 1): 23, 1999.
256. Moreiras O., Carbajal A., Cabrera L. Tablas de composición de alimentos. Ed. Pirámide, S. A., Madrid, 1996.
257. Moreno-Reyes R., Boelaert M., El Badawi S., Eltom M., Vanderpas J.B. Endemic juvenile hypothyroidism in a severe endemic goiter area of Sudan. *Clin Endocrinol* 38: 19-24, 1993.
258. Moreno-Reyes R., Suetens C., Mathieu F., et al. Kashin-Beck osteoarthropathy in rural Tibet in relation to selenium and iodine status. *N Engl J Medicine* 339; 16: 1112-1120, 1998.

259. Morreale de Escobar G. Etiopatogenia de las alteraciones causadas por deficiencia de yodo: un abordaje experimental en la rata. *Endocrinología* (Editorial) 40; 8: 257-263, 1993.
260. Morreale de Escobar G., Escobar de Rey F. En: Iodine deficiency and the transplacental passage of Thyroid Hormones. *Topical Endocrinology* 2: 3-6, 1996.
261. Morreale de Escobar G., Obregón M.J., Calvo R., Escobar del Rey F. Feto-maternal thyroid hormone relationships in iodine deficiency: An experimental approach. In: Delange F., Dunn J.T., Glinoer D (eds) *Iodine Deficiency in Europe. A continuing Concern*. Plenum Press, New York, pp. 171-180, 1993.
262. Morreale de Escobar G., Obregón M.J., Calvo R., Escobar del Rey F. Hormone nurturing of the developing brain: The rat model. In: Stanbury J.B., ed. *The Damaged Brain in Iodine Deficiency*. Elsford New York: The Franklin Institute Publications, cognizant Communication Co, pp 103-122, 1994.
263. Morreale de Escobar G., Obregón M.J., Calvo R., Escobar del Rey F. The effects of iodine deficiency on thyroid hormone metabolism and brain in fetal rats: The role of the maternal transfer-thyroxine. *Amer J Clin Nutrition* (Suppl 57): 280S-285S, 1993.
264. Morreale de Escobar G., Obregón M.J., Escobar del Rey F. Fetal and maternal thyroid hormones. *Horm Res* 26: 12-27, 1987.
265. Morreale de Escobar G., Pastor R., Obregón M.J., Escobar del Rey F. Effects of maternal hypothyroidism on the weight and thyroid hormone content of rat embryonic tissues, before and after onset of fetal thyroid function. *Endocrinology* 117: 1890-1900, 1985.
266. Morreale de Escobar G., Ruiz de Oña C., Obregón M.J., Escobar del Rey F. Models of fetal Iodine deficiency. Ibid; 187-202. En: G. Morreale y F. Escobar. Iodine Deficiency and the transplacental passage of thyroid hormones. *Topical Endocrinology* 2: 3-6, 1996.
267. Morreale G. Etiopatogenia de las alteraciones causadas por deficiencia de yodo: un abordaje experimental en la rata. *Endocrinología*; 40 (8): 257-273, 1993.
268. Muñoz J.A. Estudio epidemiológico del bocio endémico como expresión de la deficiencia de yodo en la provincia de Teruel. Tesis, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, 1991.
269. Muñoz M., Fernández L., Díez C., et al. Profilaxis del bocio endémico con sal yodada en la provincia de León. *Endocrinología* 40; 8: 302-304, 1993.
270. Muñoz Márquez J., Serra Majem L., Romero Cuenca F., Sanz París A., Portela Dacosta G., Gómez López L., y Escobar del Rey F. Trastornos ocasionados por la deficiencia de yodo en la provincia de Teruel. *Endocrinología* 40 (7): 244-248, 1993.

271. Muñoz R., Millón M.C., Soriguer F., López Siguero J.P., Martínez Aedo M.J., et al. Palpación de tiroides vs. Ecografía del tiroides. ¿Tienen el mismo significado?. Endocrinología y Nutrición 46 (suppl. 1): 7, 1999.
272. Muñoz Rodríguez M., et al. Prevalencia de bocio endémico en el Noroeste de la provincia de León. Estudio organizado por el Servicio de Promoción y Protección de la Salud de la Comunidad de Castilla-León, 1991.
273. Muñoz Rodríguez M., Suárez-Fernández A., Abad Gavín M., et al. Estudio de los factores etiológicos del bocio endémico en La Cabrera (León). Comunicación personal, 1988.
274. National Academy of Sciences, National Research Council, Food and Nutrition Board. *Recommended Daily Allowances* (10ª edición). Washington, DC, 1989.
275. Nizel A.E. 1960. *Nutrition and Clinical Dentistry*. Philadelphia: W.B. Saunders. In: Dobson J.E. The Iodine in Health and evolution. *The Geographical review* 88 (1): 1-28, 1998.
276. Nohr S.B., Lauberg P., Borlum K.G., et al. Iodine Status in Neonates in Denmark: regional variations and dependency on maternal iodine supplementation. *Acta Paediatrica* 83: 578-82, 1994.
277. Nordenberg D.F., Ratajozak R., Rybakowa M., Tylck D., Sullivan K., et al: TSH levels among newborn: an indicator for community based iodine status. En: *New trend in neonatal screening*. Takasugi N., Naruse H. (eds), p. 223, Hokkaido, University Press, Sapporo, Japan. 1994-b.
278. Nordenberg D., Sullivan K., Wiley V., et al. (1992). Congenital hypothyroidism screening programs and the sensitive thyrotropin assay: strategies in the surveillance of iodine deficiency disorders. In: Iodine Deficiency in Europe: A Continuing Concern (Delange F., Dunn J. & Glinoer D. eds.). Plenum Press. New York, NY.
279. Ord W.M. On Myxoedema. A term proposed to be applied to an essential condition in the "cretinoid" affection occasionally observed in middle-age women. *Med Chir Trans (London)* 1878; 44: 57-78. En: Sánchez Franco et al. Alteraciones por deficiencia de yodo en Las Hurdes III, Cretinismo. *Endocrinología,* vol. 34 (supl. 2): 88-93, 1987.
280. Pachón J., Yánez M.A., Villar J., C-Soriguer F., et al. Perfil lipémico en una población fluorótica. *Rev Clin Esp* 139(4): 305-308, 1975.
281. Pandav C.S. Pregnancy, high risk population and iodine supplementation in India – An economic analysis. *IDD Newsletter*, 14; 3: 38, 1998.
282. Patel Y.C., Pharoah P.O.D., Hornabrook R.W., et al. Serum triiodothyronine, thyroxine and thyroid stimulating hormone in endemic goiter: a comparison of goitrous and nongoitrous subjects in New Guinea. *J Clin Endocrinol Metab* 37: 783, 1973. In: Delange F. The disorders Induced by Iodine Deficiency. *Thyroid*, 4 (1), 197-128, 1996.

283. Pendred V. Deaf-mutism and goiter. *Lancet*, 1896: 532. En: Forrest D. Editorial. Deafness and goiter: Molecular Genetic Considerations. *J Clin Endocrinol Metab*. 81: 2764-2767, 1996.

284. Pennington J.A., y Young B. Hierro, cinc, cobre, manganeso, selenio y yodo en los alimentos del estudio de la dieta en los Estados Unidos. J *Food Compos Analysis* 3: 166, 1990.

285. Pérez C., Scrimshaw N.S., Muñoz J.A. Técnicas de las encuestas sobre bocio endémico. En: El bocio endémico. *Series Monográficas de la OMS*, nº 44: 399, 1961.

286. Peterson S., Sanga A., Eklöf H., Bunga B., Taube A., Gebre-Medhin M., Rosling H. Classification of Thyroid size by palpation and ultrasonography in field surveys. *Lancet* 355: 106-110, 2000.

287. Pezzino V., Vigneri R., Squatrito S., Filetti S., Camus M., and Polosa P. Increased serum thyroglobulin levels in patients with nontoxic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 46: 653-657, 1978. In: Towards the eradication of endemic Goiter, Cretinism and Iodine Deficiency. PAHO 1986, pp. 115-129.

288. Pfannenstiel P. The costs of continuing iodine deficiency in the Federal Republic of Germany. *IDD Newsletter* 5: 7, 1989.

289. Pharoah P.O.D., Buttfield I.H., Hetzel B.S. Neurological damage to the fetus resulting from severe iodine deficiency during pregnancy. *Lancet* 1971; 1: 308-11.

290. Pharoah P.O.D., Buttfield I.H., Hetzel B.S., The effect of iodine prophylaxis on the incidence of endemic cretinism. En: Stanbury JB, Kroc RL, de. Human development and the Thyroid Gland. Relation to endemic cretinism. Plenum Press, *Advances in Exper Med Biol* 1972; 30. New York, 201-32.

291. Pharoah P.O.D., Connolly K.J. A controlled trial of iodinated oil for the prevention of endemic cretinism: A long-term follow-up. *Intern J Epidemiol* 16:68-73, 1987.

292. Pharoah P.O.D., Connolly K.J. Maternal thyroid hormones and fetal brain development. In: G. Morreale & F. Escobar. Iodine Deficiency and the transplacental passage of thyroid hormones. *Topical Endocrinology* 2: 3-6, 1996.

293. Pharoah P.O.D., Connoly K.J. Iodine Nutrition during pregnancy: iodinated oil and fetus: results from Papua New Guinea. *IDD Newsletter* 14: 3: 37, 1998.

294. Pharoah P.O.D., Delange F., Fierro-Benítez R., Stanbury J.B. Endemic cretinism. In: Stanbury J.B., Hetzel B.S. (eds). *Endemic Goiter and Endemic Cretinism. Iodine Nutrition in Health and Disease.* John Wiley, New York: 395-421, 1980.

295. Pharoah P.O.D., Ellis S.M., Ekins R.P., Williams E.S. Maternal thyroid function, iodine deficiency and fetal development. *Clin Endocrinol (London)*, 5: 159-166, 1976. En: G. Morreale & F. Escobar. Iodine Deficiency and the transplacental passage of thyroid hormones. *Topical Endocrinology* 2: 3-6, 1996.

296. Phillips D.I.W. The elimination of iodine Deficiency in the United Kingdom: A story of Iodination by default. *IDD Newsletter* 14 (1): 6-8, 1998.
297. Piaget J. Psicología de la inteligencia. *Psique*, Buenos Aires, 1973.
298. Portman M., Portman C. Précis d'audiométrie clinique. Masson et Cie, Éditerurs. Paris VI (Spanish Edition). Toray-Masson, Barcelona, 1975.
299. Raman G., Beierwaltes W.H. Correlation of goiter, deafmutism and mental retardation with serum thyroid hormone levels in non cretinous inhabitants of a severe endemic goiter area in India. *J Clin Endocrinol* 19; 224-228, 1959 En: Valeix P, et al. Relationship between urinary iodine concentration and hearing capacity in children. *Eur J Clin Nutr* 48: 54-59, 1994.
300. Recommendations on iodine nutrition for mothers and infants in Europe. In: Delange F., Dunn J.T., Gilmore D., eds. *Iodine deficiency in Europe: A continuing concern,* New York: Plenum Press, 1993: 471-478.
301. Rees Smith B., McLachlan S.M., Furmaniach J. Autoantibodies to the thyrotropyn receptor. *Endocrinology Rev.* 9: 106-120, 1988.
302. Refetoff S. Thyroid Physiology Update. In Towards the eradication of iodine deficiency. PAHO 1986, pp.3-14.
303. Refetoff S., Robin N.I., and Alper C.A. Study of four new kindreds with inherited thyroxine-binding globulin abnormalities: Possible mutations of a single gene locus. *J Clin Invest* 51: 848-867, 1972.
304. Report of the Subcommittee for the study of endemic goitre and iodine deficiency of the European Thyroid Association. Goitre and iodine deficiency in Europe. *Lancet,* i: 1289-1293, 1985.
305. Resolution W.H.A. The prevention and control of iodine deficiency disorders. 39th World Health Assembly, 1986.
306. Resolution W.H.A. The prevention and control of iodine deficiency disorders. 43th World Health Assembly, 1990.
307. Reverdin J.L. Contribution á l'étude du myxedeme consecutif a l'extripation totale ou partielle du copr thyroide. *Rev Med Suisse Rom*, 2: 539-40, 1882. En: Sánchez Franco et al. Alteraciones por deficiencia de yodo en Las Hurdes III, Cretinismo. *Endocrinología*, vol. 34 (supl. 2): 88-93, 1987.
308. Rezzónico J.N., Bossa N., Muñoz P., Leiva R.A. Volumen tiroideo ecográfico en mujeres: correlación con variables antropométricas y edad. Comparación con mujeres obesas y varones. Influencias del ciclo menstrual, las estaciones del año y el ejercicio físico. *Endocrinología* 44: 213-127, 1997.
309. Ríos-Santome M., García R.V.G., Fernández García M., et al. El bocio endémico en el sur de Galicia: Estudio epidemiológico. *Ann Med Int* 4: 379-382, 1987.

310. Ritter F.N. The effect of hypothyroidism and the ear, nose and throa. *Laryngoscope*, 77: 1427-1479, 1976. En: Brucker-Davis F, et al. Prevalence and mechanism of hearing loss in patients with resistance to thyroid hormone. *J Clin Endocinol Metab* 81: 2768-2772, 1996.
311. Ron E., Lubin J.H., Shore R.E., et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: A pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 141: 259-277, 1995.
312. Ronnefarth G., Kauf E., Deschner F., Forberger M. Therapy of endemic goiter in adolescents with iodine or a combination of iodine and levothyroxine under especially consideration of lipid parameters. *Klinische Padiatrie* 208: 123-128, 1996.
313. Ruiz Marcos A., Salas J., Sánchez -Toscano J., Escobar del Rey F., Morreale G. Effect of neonatal and adult onset hypothyroidism on pyramidal cells of the rat auditory cortex. *Dev Brain Res* 9: 205-213, 1983.
314. Samuels H.H. Identification and characterization of thyroid hormone receptors and action using cell culture technique. In: J.H. Oppenheimer and H.H. Samuels (eds.). *Molecular Basis of thyroid Hormone Action*. Academic Press 1983, pp. 36-65.
315. Sanabria C., Rodríguez Arnao J., de Paz V., Parejo M.D. Detección de bocio endémico en la población escolar de la zona rural de la provincia de Toledo. *Endocrinología* 40: 239-243, 1993.
316. Sánchez Franco F., Ferreiro Aláez L., Cacicedo M.D., García G., Morreale de Escobar G. y Escobar del Rey F. Alteraciones por Deficiencia de Yodo en Las Hurdes III. Cretinismo. *Endocrinología* 34 (suppl. 2), 88-93, 1987.
317. Sánchez Guijo P., Pachón Díaz J., Blanco J., Yáñez M.A., Villar J., Ortiz C., Causse M., Melero M., C-Soriguer Escofet F. Aspectos inmunológicos en una población con bocio y cretinismo endémico. *Rev Clín Esp* 139 (6): 509-512, 1975.
318. Sánchez Guijo P., Pachón J., Yáñez M.A., Blanco J., Villar J., C-Soriguer F., et al. Estudio epidemiológico del agua en la población hurdana. *Rev Clín Esp* 139 (6): 505-507, 1975.
319. Sardinia, Commissione nnominata d'ordine di S. M. Il re di Sardegna per studiare il cretinismo (1848). Torino. En: P. Langer. Historia del bocio. *Serie de Monografías de la OMS* nº 44, 1961.
320. Sava L., Delange F., Maoui R., Vigneri R. Transient umpairment of thyroid function in newborn of an area of endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 59: 90, 1984.
321. Serra Majem L., Lloveras G., Vila L., Salleras L. Estrategias para le prevención y control de los trastornos ocasionados por la deficiencia de yodo en Cataluña (1983-1992). *Endocrinología* 40 (8): 273-277, 1993.
322. Serrano Corredor S. Bocio endémico y déficit de yodo en la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia. *Endocrinología* 40; 7: 223-227, 1993.

323. Shi L., Shi Z., Boyages C. Relationship of maternal iodine status to neonatal TSH levels. *IDD Newsletter* 14; 3: 36, 1998.
324. Silva J.E., Dick T.E., Larsen P.R. The contribution of local tissue thyroxine monodeiodination to the nuclear 3,5,3' triiodothyronine in pituitary, liver and kidney of euthyroid rats. *Endocrinology*, 103: 1196, 1978.
325. Smith R.M. Thyroid hormones and brain development. In: Hetzel B.S., Smith R.M. (eds). *Fetal Brain Disorders. Recent Approaches to the problem of Mental Deficiency.* Elsevier. North Holland Biomedical Press, Amsterdam, pp. 149-185. In: Delange F. The Disorders Induced by Iodine Deficiency. *Thyroid* 4 (1): 107-128, 1994.
326. Smyth P.P.A. Variation in iodine handing during normal pregnancy. *Thyroid* 9: 637-642, 1999.
327. Smyth P.P.A., Hetherton A.M.T., Smith D.F., Radcliff M., and O'herlihy C. Maternal Iodine status and thyroid Volume during Pregnancy: correlation with neonatal Iodine Intake. J *Clin Endocrinol Metab* 82: 2840-2843, 1997.
328. Sokoloff L. The story of Kashin-Beck disease. *N Y State J Med*, 1989; 89: 343-351. [Erratum, N. Y. State J. Med. 1989; 89: 486].
329. Soriguer Escofet F., Millón M.C. Diagnóstico de bocio en los estudios poblacionales de déficit de yodo: ¿palpación o ecografía?. *Endocrinología y Nutrición* (Editorial), 47 (8): 203-203, 2000.
330. Soriguer F., Millón M.C., Garriga M.J., Tinahones F., López Siguero J.P., Martínez Aedo M.J. Esteva I. Umbral auditivo y yoduria en la población escolar de la Axarquía (Málaga) Endocrinología y Nutrición 46 (suppl. 1), 7-8, 1999.
331. Soriguer Escofet F., Yáñez Polo M.A., Villar Ortiz J., et al. Estudio sobre el metabolismo lipídico en la población Hurdana II. Composición de ácidos grasos del tejido adiposo en una población con bocio y cretinismo endémico. *Rev Clin Esp*, 138 (3): 219-23, 1975.
332. Stanbury J.B. The pharmacology and toxicity of iodinated oil. *IDD Newsletter* 14; 3: 36, 1998.
333. Stanbury J.B., Brownell G.L., Riggs D.S., Perinetti H., Itoiz J., Del Castillo E.B., 1954. *Endemic goiter. The Adaptation of Man to Iodine Deficiency*. Harvard University Press, Cambridge, pp. 1-209. In: Delange F., Ermans A.M. *The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text.* Werner and Ingbard's (ed.) 7th edition. Lewis E. Braverman & R.D. Utiller, chap. 14, pp. 296-316, 1996.
334. Stanbury J.B., Ermans A.M., Hetzel B.S., Pretell E.A., Querido A. Endemic goiter and cretinism: Public health significance and prevention. *WHO Chron* 28: 220-228, 1974.
335. Stanbury J.B., Hetzel B.S. Endemic goitre and endemic cretinism. Iodine nutrition in health and disease. Nueva York: John Wiley & Sons Inc.: 1-606, 1980.

336. Stringer C., and Gamble C. 1993. *In Search of the Neanderthals: Solving the Puzzle of Human Origins*. New York: Tjames and Hudson. In: Dobson J. E. The Iodine in Health and Evolution. *The Geographical Review* 88 (1): 1-28, 1998.
337. Studer H., Peter H.J., Gerber H. Natural heterogeneity of thyroid cells: the basis for understanding thyroid function and nodular goiter growth. *Endocrinol Rev* 10:125, 1989.
338. Sullivan K.M., Warwick M., Nordenberg R., Maberly G.F. Use of the thyroid stimulating hormone testing in newborn to identify iodine deficiency. *J Nutr* 127:55-58, 1997.
339. Szybinski Z. (Ed.). Investigations on iodine deficiency and model of iodine prophylaxis in Poland. Nationwide programme. *Polish Journal of Endocrinology*; 44/3: 235-399, 1993. En: Delange et al. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standarization of values for assessment iodine deficiency. *Europ J Endocrinology* 136: 180-187, 1997.
340. Tajtakova M., Hancinova D., Langer P., Tajtak J., Foldes O., Malinovsky E., et al. Thyroid volume by ultrasound in boys and girls 6-16 years of age under marginal iodine deficiency as related to age at puberty. *Klinische Wochenschrift* 68: 503-506, 1990.
341. Takalo R.M., Makarainen H.P., & Jaakkola R.K. Thyroid gland volume and echo structure in 13-year-old children in Northern Finland. *Acta Endocrinologica* 124: 238-244, 1991.
342. Thilly C.H., Delange F., Lagasse R., Bourdoux P., Raminou L., Berquist H., Ermans A.M. Fetal hypothyroidism and maternal thyroid status in severe endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 47: 354-360, 1987.
343. Thilly C.H., Delange F., Lagasse R., Luvivila K., Ermans A.M. Strategy of goitre and cretinism control in Central Africa. *Int J Epidemiol* 6: 43-54, 1977.
344. Thilly C.H., Hetzel B.S. An assessment of prophylactic programs: social, political, cultural and economic issues. In: Stanbury JB, Hetzel BS, eds. *Endemic goiter and endemic cretinism.* New York: John Wiley & Sons, pp 475-490, 1980.
345. Thilly C.H., Lagasse R., Roger G., Bourdoux P., Ermans A.M. Impaired fetal and postnatal development and high perinatal death rate in a severe iodine deficient area. In: Stockigt J.R. *Thyroid Research VIII. Proceedings of the 8th International Thyroid Congress.* Australian Academy of Research, 1980: 20-23.
346. Thilly C.H., Swennen B., Moreno-Reyes R., Hindlet J.Y., Bourdoux P., Vanderpas J.B. Maternal, fetal and juvenile hypothyroidism, birthweigth and infant mortality in the etiopathogenesis of the IDD spectrum in Zaire and Malawi. In: Stanbury JB, ed. *The damaged brain of iodine deficiency*. New York, Cognizant Communication, 1994: 241-250.
347. Thilly C.H., Vanderpas J., Bourdoux P., et al. Prevention of myxedematous cretinism with iodized oil during pregnancy. In: Ui N., Torizuka K., Nagataki S., Miyai K. (eds). Current problems in Thyroid Research. *Excerpta Medica, Amsterdam*, 386-389, 1983.

348. Thirty-seventh report of a joing. FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Evaluation of certain food and additives and contaminants. Ginebra: World Health Organization, 1991; 49. (*WHO Technical Report Series* Nº 806).
349. Tichelaar H.Y., Smuts C.M., Benadé A.J.S. Effect of goitre on phospholipid fatty-acid metabolism in children. *Lancet* 346: 1564, 1995.
350. Tirotoxicosis inducida por yodo. Manifiesto del Comité Internacional para el Control de las Disfunciones por Deficiencia de Yodo (ICCIDD). *IDD Newsletter* 10: 55, 1995.
351. Todd C.H., Allain T., Como Z.A.R., Hasler J.A., et al. Increase in thyrotoxicosis associated with iodine supplements in Zimbabwe. *Lancet* 346: 1563-1564, 1995.
352. Tojo R. Reunión para la Prevención y Lucha contra los Trastornos causados por el Déficit de Yodo en España, Bilbao, 1992.
353. Tojo R., Fraga J.M., Escobar del Rey F., Rodríguez Martínez A., Vázquez E., y Esquete C. Estudio del bocio endémico en Galicia. Repercusión sobre el crecimiento y desarrollo. *Endocrinología* 34 (supl. 2): 68-72, 1987.
354. Towards the eradication of Endemic Goiter, Cretinism and Iodine Deficiency Disorders. PAHO, Sci Pub 502, 1986.
355. Trífonov D.N., Trífonov V.D. Cómo fueron descubiertos los elementos químicos. Ed. Mir. Moscú. p. 106, 1984.
356. Trinkaus E., and Shipman P. 1993. *The Neanderthals: Changing the Image of Mankind*. New York: Knopf. In: Dobson J. E. The Iodine in Health and evolution. *The Geographical Review* 88 (1): 1-28, 1998.
357. Tseng Y.C., Burman K.D., Baker J.R., Wartofsky. A rapid sensitive enzyme-linked inmunoassay for human thyrotropin. *Clin Chem* 31:1131-1134, 1985.
358. Tunbridge W.M.G., Evered D.C., Hall R., et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 7: 481-493, 1977.
359. Ueda D. Normal volume of the thyroid gland in children. *Journal of Clinical Ultrasound* 18: 455-462, 1990.
360. UNICEF. 50 close on salt target. In : The Progress of Nations. New York: UNICEF, 1995; 15.
361. Uziel A., Gabrion J., Ohresser M., Legrand C. Effects of hypothyroidism on the structural development on the organ of Corti of the rat . *Acta Otolaryngol* 92: 469-480, 1981.
362. Valeix P., Preziosi P., Rossignol C., Farnier M.A., Hercberg S. Relationship between urinary iodine concentration and hearing capacity in children. *European J of Clinical Nutrition* 48; 54-59, 1994.
363. Van Herle A.J., Chopra I.J., Hersman J.M., and Hornabrook R.W. Serum thyroglobulin in inhabitants of an endemic goiter region of New Guinea. *J Clin Endocrinol Metab* 43:

512—516, 1976. In: Towards the eradication of endemic Goiter, Cretinism and Iodine Deficiency. PAHO 1986, pp. 115-129.

364. Vanheurerswyn B., Stredio C., Brocas H., Refetoff S., Dumont J., and Vassart G. Thyrotropin controls transcription of the thyroglobulin gene. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1984.
365. Vázquez-Fernández E., Fernández-López G., Bacariza Piñón F., et al. Evaluación de la introducción de la sal yodada en la dieta de un grupo de escolares seleccionados en zonas con diferente endemia bociosa en la provincia de Lugo. Estudio promovido por la Consejería de Salud de la Junta de Galicia, 1988.
366. Vila Ballester L. Caraterístiques Clíniques i epidemiologiques del goll en la població de la cerdanya. Tesis Doctoral Bellaterra. Facultad de Medicina. Universitat Autónoma de Barcelona. 1993.
367. Villar Ortiz J., Yáñez M.A., Pachón J., Sánchez G.J., de la Lama V., Alberdi A., Causse M., Muñoz J., C-Soriguer F., et al. Sobre la existencia de zonas fluoróticas en las Hurdes Altas. *Rev Clin Esp* 138(2): 143-48, 1975.
368. Vitti P., Aghini-Lombardi F., Antonangeli L., Rago T., Chiovato L., Pincherfa A., et al. Mild Iodine deficiency in fetal/neonatal life and neuropsychological performances. *Acta Med Austr* 19: 57-60, 1992.
369. Vitti P., Martino E., Aghini-Lombardi F., Rago T., Antonangeli L., Maccherini D. et al. Thyroid volume measurement by ultrasound in children as a tool for the assessment of mild iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 79: 600-603, 1994.
370. Vought R.L., Brown F.A., and Wolff J. Erythrosine: An adventitious source of iodide. *J Clin Endocrinol Metab* 34: 747-752, 1972.
371. Vulsma T., Gons M.H., de Viljder J. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect of thyroid agenesis. *N Engl J Med* 321: 13-16, 1989.
372. Wang Y.Y., and Yang S.H. Improvement in hearing among otherwise normal school children in iodine-deficient areas on Guizhou, China, following use of iodized salt. *Lancet* ii: 518-520, 1985.
373. Watts N.B., Keffer J.H. Practical endocrine diagnosis. 3rd edition. Philadelphia: Lea and Febiger, 1982: 1-27, 77-96.
374. Whiters B.T., Reuter S.H., Janeke J.B. The effects of hypothyroidism on the ears of cat and squirrel monkeys: a pilot study. *Laryngoscope* 82: 779, 784, 1972.
375. WHO Features. Iodine deficiency disorders eliminated in the year 2000. Ginebra: *WHO Features,* 1990.

376. WHO, United Nations Children's Fund & International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodination. Geneva: *WHO/NUT/*94.6. WHO, 1994:32.
377. WHO. Iodine and Health. *WHO/NUT* 94: 1-7, 1994.
378. WHO. Iodized oil during pregnancy. *WHO Bull* 74: 1-3, 1996.
379. WHO. Recommended iodine levels in salt and guidelines for monitoring their adequacy and effectiveness. *WHO/NUT* 96: 1-10, 1996.
380. WHO. Trace elements in human nutrition and health. Ginebra: *WHO*, 1994.
381. WHO/ICCIDD. Recommended normative values for thyroid volume in children aged 6-15 years. *Bull World Health Organ* 1997; 75: 95-97.
382. WHO/UNICEF/ICCIDD. *Indicators for Assessing Iodine Deficiency Disorders and their Control Programmes*. Geneva, 1993: 1-3.
383. Williams D. Childhood Thyroid Cancer and Chernobyl. *Topical Endocrinology* 2: 10-12, 1996.
384. Wolff J., Chaikoff I.L. The inhibitory action of iodide upon organic binding of iodine by the normal thyroid gland. *J. Biol. Chem.* 172: 855, 1948. En: F. Escobar y G. Morreale. Yodación Universal de la sal: un derecho humano de la infancia. *Endocrinología* 1, 1998.
385. World Bank. Enriching lives: Overcoming vitamin and mineral malnutrition in developing countries. *The World Bank,* Washington, DC, USA: 73, 1994.
386. World Health Organization statement on safe use of iodized oil to prevent iodine deficiency in pregnant women. *IDD Newsletter* 14: 3: 38, 1998.
387. Xu F., Sullivan K., Houston R., Zhao J., Maberly G. Thyroid volume in US and Bangladish schoolchildren: comparison with European schoolchildren. *Europ J Endocrinology* 140: 498-504, 1999.
388. Yáñez Polo M.A., Benítez F., C-Soriguer Escofet F., et al. Características clínicas y radiológicas de una población hidrofluorótica (90 casos). *Rev Clín Esp* 139 (3): 229-234, 1975.
389. Yáñez Polo M.A., Villar Ortiz J., Sánchez Guijo P., Muñoz González J., Soriguer Escofet F.J., et al. Estudios sobre el metabolismo lipídico en la población hurdana. I. Perfil Lipídico en una población con bocio y cretinismo endémico. *Rev Clín Española* 138 (3): 213-218, 1975.
390. Zanzonico B., Becker D.V. Iodine nutrition: consideration of prophylaxis and treatment regard to nuclear radiation exposure. *IDD Newsletter* 14; 3: 37, 1998.