

Persistencia de un trastorno por déficit de yodo tras la introducción de sal yodada en un área con antecedentes de bocio endémico

M. L. ISIDRO SAN JUAN¹, A. VIDAL CASARIEGO¹, R. ARGÜESO ARMESTO³, P. ÁLVAREZ CASTRO¹, J. I. VIDAL PARDO³, F. CORDIDO CARBALLIDO^{1,2}

¹Servicio de Endocrinología. Hospital Juan Canalejo. La Coruña. ²Departamento de Medicina. Universidad de La Coruña. ³Servicio de Endocrinología. Hospital Xeral Calde. Lugo

PERSISTANCE OF A IODINE DEFICIENCY DISORDER AFTER INTRODUCTION OF IODIZED SALT IN A PREVIOUSLY ENDEMIC GOITRE AREA

RESUMEN

Objetivo: La corrección del déficit de yodo disminuye en la incidencia de bocio nodular tóxico. El fin de este estudio es determinar la etiología de la tirotoxicosis en dos áreas de Galicia con diferente prevalencia de bocio, 15 años después de la campaña institucional para el uso de sal yodada. Los resultados actuales fueron comparados con los de un estudio similar realizado en las mismas áreas hace 10 años.

Métodos: Se incluyeron 202 pacientes con tirotoxicosis atendidos en La Coruña (costa) y Lugo (interior) desde enero de 2000 a mayo de 2002. Se les realizó historia clínica y exploración física, y se determinaron hormonas tiroideas, anticuerpos antitiroideos e inmunoglobulina estimuladora de tiroideas. Se realizó también gammagrafía tiroidea con ^{99m}tecnecio o ¹²³yodo.

Resultados: En el grupo completo el 58,6% de los casos fueron diagnosticados de bocio nodular tóxico; el 30,3%, de enfermedad de Graves; el 7,1%, de tirotoxicosis inducida por yodo y el 3,5% de tiroiditis subaguda. En la zona costera los porcentajes fueron 52,2, 37,0, 5,4 y 4,3%, respectivamente. En la zona de interior el 64,2% fueron diagnosticados de bocio nodular tóxico; el 24,5%, de Enfermedad de Graves; el 8,5%, de tirotoxicosis por yodo y el 2,8% de tiroiditis agudas. En todos los grupos el diagnóstico más frecuente fue bocio nodular tóxico.

Conclusiones: En determinadas áreas de Galicia el bocio nodular tóxico continúa siendo la causa más frecuente de tirotoxicosis. Es necesario insistir en la aplicación y seguimiento de los programas de suplementación con yodo.

PALABRAS CLAVE: Tirotoxicosis. Bocio nodular tóxico. Bocio endémico. Déficit de yodo. Sal yodada.

ABSTRACT

Objective: Correction of iodine deficiency diminishes the incidence of toxic nodular goitre. The aim of this study was to assess the etiology of thyrotoxicosis in two areas with different goitre prevalence in Galicia, fifteen years after the institutional campaign of salt iodination. Results of the present survey are compared with those from a study performed ten years ago.

Methods: Two hundred and two thyrotoxic patients attended in La Coruña (coastal zone) and Lugo (inland zone) from January 2000 to May 2002 were included. Clinical and exploratory data were recorded. Thyroid hormones, thyroid-directed antibodies and thyroid stimulating immunoglobulin (TSI) were measured. A thyroid ^{99m}technetium or ¹²³iodine scintigram was performed.

Results: In the whole group 58.6% of the cases were diagnosed of nodular goitre, 30.3% of Graves' disease, 7.1% of iodine induced thyrotoxicosis and 3.5% of subacute thyroiditis. In coastal zone these percentages were 52.2, 37.0, 5.4 and 4.3%, respectively. In the inland area, 64.2% nodular goitre, 24.5% Graves' disease, 8.5% iodine induced thyrotoxicosis and 2.8% subacute thyroiditis. The most frequent diagnosis in both the whole group and in each area was toxic multinodular goitre.

Conclusions: In some areas of Spain, toxic nodular goitre continues to be the most frequent cause of thyrotoxicosis. It is necessary to insist on implementation and monitoring of iodine supplementation programs.

KEY WORDS: Thyrotoxicosis. Toxic nodular goiter. Endemic goiter. Iodine deficiency. Iodized salt.

Isidro San Juan ML, Vidal Casariego A, Argüeso Armesto R, Álvarez Castro P, Vidal Pardo JI, Cordido Carballido F. Persistencia de un trastorno por déficit de yodo tras la introducción de sal yodada en un área con antecedentes de bocio endémico. An Med Interna (Madrid) 2004; 21: 171-174.

INTRODUCCIÓN

Existe correlación entre la incidencia de tirotoxicosis con anticuerpos anti-receptor de TSH negativos, el consumo de yodo (1-6) y la prevalencia previa de bocio endémico (7,8). Tras un corto periodo en el cual la incidencia puede aumentar (9), la corrección del déficit moderado de yodo

tiene efectos beneficiosos sobre la incidencia de hipertiroidismo, principalmente debido a la disminución de la incidencia de bocio nodular tóxico. Galicia era un área de ingesta deficitaria de yodo y bocio endémico, aunque su prevalencia varía entre provincias debido a su diferente situación geográfica. En 1985 se inició una campaña institucional para el uso de sal yodada; seis años después el

Trabajo aceptado: 11 de noviembre de 2003

Correspondencia: M^a Luisa Isidro. Servicio de Endocrinología. Hospital Juan Canalejo. As Xubias, 84. 15006 La Coruña.

bocio nodular tóxico era todavía la causa más frecuente de tirotoxicosis en algunas zonas de Galicia (8).

Hemos estudiado la etiología de la tirotoxicosis en áreas con diferente prevalencia previa de bocio y hemos comparado los actuales resultados con los del estudio anterior.

MATERIAL Y MÉTODO

Se incluyeron todos los pacientes tratados por tirotoxicosis en los Servicios de Endocrinología de La Coruña (costa) y Lugo (interior) entre enero de 2000 y mayo de 2001. Los pacientes con hipertiroidismo subclínico (TSH indetectable, T4 libre y T3 libre normales) fueron excluidos.

Se recogieron datos de la clínica y la exploración; específicamente se recogió que tipo de síntoma(s) indujeron a solicitar la determinación de hormonas tiroideas: síntomas constitucionales, síntomas cardiorrespiratorios, aparición de bocio, dolor y "asintomáticos" (en este grupo se incluyó a aquellos pacientes que negaban padecer ningún síntoma sugestivo de disfunción tiroidea y consultaron por otras causas).

Se determinaron TSH, tiroxina libre (T4L) y triyodotironina libre (T3L) mediante inmunoensayo (Chiron Diagnostic, ADVIA-Centaur; valores normales: TSH 0,35-5,50 UI/ml; T4L 0,85-1,86 ng/dl; T3L 2,20-4,70 pg/ml), anticuerpos anti-tiroideos (inmunoensayo; Imulite-2000), autoanticuerpo estimulador del tiroides (TSI) (radioinmunoensayo; Trackhuman, BRAHMS) y se realizó gammagrafía tiroidea con ^{99m}tecnecio o ¹³¹I, con captación si se consideró indicado. Se diagnosticó bocio nodular tóxico (BNT) si al hipertiroidismo se asociaba un bocio nodular a la palpación y/o una captación focal o heterogénea en la gammagrafía. La enfermedad de Graves (EG) se diagnosticó en base a hipertiroidismo clínico y bioquímico junto con bocio difuso, oftalmopatía, captación difusa de trazador en la gammagrafía o TSI positivo. La tiroiditis subaguda (TS) y la tirotoxicosis inducida por yodo (TIY)

se diagnosticaron por datos clínicos y analíticos compatibles.

Realizamos un análisis descriptivo de las variables empleando el test t de Student para comparar las medias de variables continuas, el test U-Mann Withney para variables no paramétricas y para las variables cualitativas. En el procesado de datos se empleó como software el SPSS versión 10.0. Consideramos significativa una $p < 0,05$ y expresamos las medias como media \pm D.E.

RESULTADOS

Fueron incluidos un total de 202 paciente, 96 de La Coruña y 106 de Lugo; sus principales características se muestran en la tabla I. La edad media fue $60,2 \pm 16,9$ años (rango de 18 a 90) en el grupo total (GT), $56,4 \pm 19,2$ años en los pacientes de la costa y $63,9 \pm 16,9$ años en pacientes del interior ($p = 0,05$). En GT, el 80,3% eran mujeres y el 19,7% eran varones.

Los diagnósticos fueron los siguientes (Fig. 1): grupo total: 58,6% BNT, 30,3% EG, 7,1% TIY y 3,5% TS; costa: 52,2% BNT, 37,0% EG, 5,4% TIY, 4,3% TS; interior: 64,2% BNT, 24,5% EG, 8,5% TIY y 2,8% TS. Tanto en el GT como en cada subgrupo el diagnóstico más frecuente fue BNT, seguido de EG. Considerando estos dos diagnósticos, la frecuencia del BNT no fue significativamente diferente de la de la EG en la costa, pero sí en el interior [(58,5 vs 41,5% en La Coruña ($p = 0,1$); 72,3 vs 27,7% en Lugo ($p < 0,01$)).

Como en estudios previos, los pacientes con BNT fueron significativamente mayores que los afectados por EG ($69,3 \pm 12,1$ vs $42,0 \pm 15,0$ años; $p < 0,01$). En ambas zonas el hipertiroidismo por EG era bioquímicamente más severo que hipertiroidismo por BNT.

Un 30,2% de los pacientes negaron sufrir síntomas sugestivos de disfunción tiroidea y consultaron a sus médicos por "motivos no relacionados". Esto ocurrió en un 40% de los pacientes con BNT, 35,7% con TIY y 15% con EG.

TABLA I
PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS

		Grupo total		Costa		Interior	
		N	%	N	%	N	%
Sexo	Mujeres	161	79,7	82	84,8	79	74,5
	Hombres	41	20,3	14	15,2	27	25,5
Edad (media \pm D.E.)		60,2 \pm 18,3		56,4 \pm 19,2		63,9 \pm 16,9	
Hormonas tiroideas (media \pm D.E.)	T4 Libre	3,5 \pm 2,9		3,6 \pm 2,4		3,0 \pm 1,8	
	T3 Libre	7,8 \pm 4		8,7 \pm 4,3			
Síntomas	Constitucionales	94	46,5	44	44,4	50	47,2
	Cardio-respiratorios	71	35,1	22	22,2	50	47,2
	Bocio	13	6,4	7	7,1	6	5,7
	Dolor	6	3	3	3	3	2,8
	Asintomáticos	61	30,2	28	28,6	35	33
Diagnóstico	BNT	117	57,9	49	51	68	64,2
	EG	61	30,2	35	36,5	26	24,5
	TIY	15	7,4	6	6,3	9	8,5
	TS	7	3,5	4	4,2	3	2,8
	Otros	2	0,9	2	2	0	0

BNT: bocio nodular tóxico; EG: enfermedad de Graves; TIY: tirotoxicosis inducida por yodo; TS: tiroiditis subaguda.

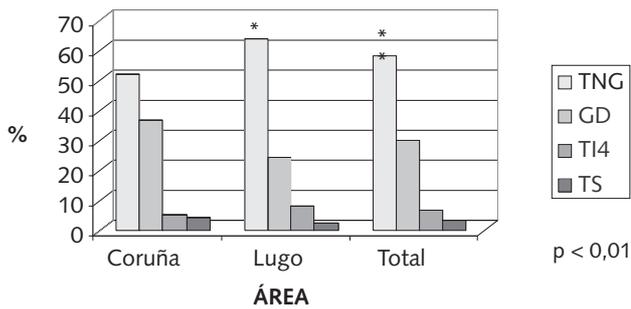


Fig. 1. Etiología de tirotoxicosis en pacientes de La Coruña (costa), Lugo (interior) y en el grupo total. TNG: bocio nodular tóxico; GD: enfermedad de Graves; TI4: tirotoxicosis inducida por yodo; TS: Tiroiditis Subaguda. $p < 0,01$ cuando se consideran sólo BNT y EG.

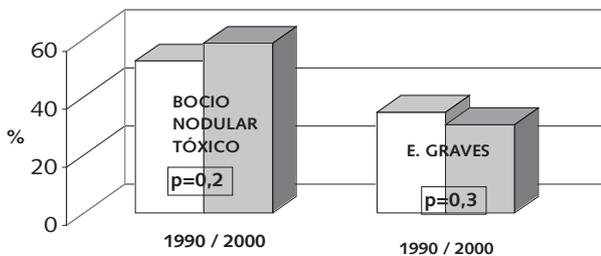


Fig. 2. Frecuencia de bocio nodular tóxico y Enfermedad de Graves como causa de tirotoxicosis en 1990 y 2000.

Incluso si excluimos a aquéllos con fibrilación auricular, bocio conocido y los tratados con amiodarona (pacientes en los que habitualmente se analiza la función tiroidea de forma rutinaria), hasta un 25,4% de nuestros pacientes estaban "asintomáticos". Los pacientes "asintomáticos" eran significativamente mayores que los consultaron por síntomas sugestivos de disfunción tiroidea ($64,5\% \pm 16,8\%$ vs $58,0 \pm 18,9$ años; $p < 0,05$).

DISCUSIÓN

La correlación entre la incidencia de tirotoxicosis con anticuerpos anti-receptor TSH negativos, ingesta de yodo y prevalencia de bocio endémico es bien conocida (1-8). Galicia ha sido, históricamente, una región de bocio endémico. En 1985 se inició una campaña institucional para la yodación de la sal (60 mg de yoduro por kg de sal), pero su consumo es voluntario y los envases de sal yodada no se diferencian fácilmente de la no yodada. Seis años después el BNT era todavía la causa más frecuente de tirotoxicosis en el interior, mientras que en la costa, donde la prevalencia previa de bocio era inferior, la causa más frecuente de tirotoxicosis era la EG (8). En nuestro

estudio hemos hallado que, a inicios del siglo XXI, el BNT continúa siendo la causa más frecuente de tirotoxicosis en ambas zonas de Galicia. No se pudo calcular la incidencia de tirotoxicosis por no tratarse de un estudio sobre la población general. Sin embargo, de acuerdo con nuestros datos (es decir, que muchos pacientes mayores estaban "asintomáticos" y que éstos normalmente son diagnosticados de BNT) pensamos que es probable que la prevalencia de BNT sea todavía mayor de la comunicada.

Comparando estos datos con los del estudio previo (8) (Fig. 2) no encontramos diferencias significativas entre la frecuencia de BNT como causa de tirotoxicosis entre los resultados actuales y los del estudio previo. Existen varias causas que podrían explicar este hecho. Primero, está bien establecido que el aumento del aporte de yodo en una población puede seguirse de un incremento en la incidencia del hipertiroidismo, cuya duración y severidad depende del grado del déficit previo y la magnitud del incremento de la ingesta de yodo (9,14,15). Este efecto se observa principalmente los primeros años (16), aunque puede prolongarse. El aumento en la incidencia es transitorio porque el aporte adecuado de yodo reduce el riesgo de desarrollo de nódulos tiroideos autónomos (3). Segundo, frecuentemente la puesta en marcha y seguimiento de este tipo de programas es insuficiente (17). Según la OMS (18), en 1999 sólo el 27% de la población europea con déficit de yodo tenía acceso a la sal yodada. En Galicia están en marcha estudios para monitorizar la ingesta de yodo, pero ya hay datos de que el déficit de yodo persiste, al menos en mujeres embarazadas (19), un hecho que se ha confirmado también en otras regiones de España (20). Pensamos que éste es el principal factor implicado en el mantenimiento de la elevada prevalencia de BNT en nuestra zona. Tercero, hay cada vez más evidencia el déficit de yodo varía la epidemiología pero no el mecanismo básico que subyace al desarrollo de bocio (21-23).

Sorprendentemente, un elevado porcentaje de nuestros pacientes estaba asintomático. Este porcentaje sería tan alto como el 25% si excluyéramos a aquellos pacientes con bocio ya conocido, con fibrilación auricular y los tratados con amiodarona. Los enfermos asintomáticos eran significativamente mayores que los sintomáticos. El hecho de que muchos pacientes tirotóxicos estuvieran asintomáticos coincide con las conclusiones de otros autores (24). De hecho, la *American Thyroid Association* (25,26) recomienda determinar la función tiroidea de forma periódica en los ancianos, especialmente en mujeres. Al menos en nuestro medio debemos estar especialmente alerta para no obviar el diagnóstico en los pacientes ancianos.

En resumen, en algunas zonas de España el bocio nodular tóxico continúa siendo la causa más frecuente de tirotoxicosis a principios del siglo XXI. Es necesario insistir en el cumplimiento y seguimiento de los programas de suplementación de yodo para reducir la incidencia de los trastornos por déficit de yodo.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado con una beca de la Xunta de Galicia (PGIDT00PX1000PR).

Bibliografía

- Laurberg P, Nohr SB, Pedersen KM, Hreidarsson AB, Andersen S, Pedersen IB et al. Thyroid disorders in mild iodine deficiency. *Thyroid* 2000; 10: 951-963.
- Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H, Sigurdsson G. High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. *J Intern Med* 1991; 229: 415-420.
- Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, Vitti P, Maccherini D, Leoli F et al. The spectrum of thyroid disorders in a iodine-deficient community: the Pescopagano Survey. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 561-566.
- Laurberg P, Pedersen IB, Knudsen N, Ovesen L, Andersen S. Environmental iodine intake affects the type of non-malignant thyroid disease. *Thyroid* 2001; 11: 457-469.
- Knudsen N, Bulow I, Jorgensen T, Laurberg P, Ovesen L, Perrild H. Comparative study of thyroid function and types of thyroid dysfunction in two areas in Denmark with slightly different iodine status. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 485-491.
- Szabolcs I, Podoba J, Feldkamp J, Dohan O, Farkas I, Sajgo M et al. Comparative screening for thyroid disorders in old age in areas of iodine deficiency, long-term iodine prophylaxis and abundant iodine intake. *Clin Endocrinol* 1997; 47: 87-92.
- Phillips DIW, Barker DJP, Rees Smith B, Diccote S, Morgan D. The geographical distribution of thyrotoxicosis in England according to the presence or absence of TSH-receptor antibodies. *Clin Endocrinol* 1985; 23: 283-287.
- Cordido F, Vidal JJ, Valiño D, Túnez F, Maíz D, Jorge S, Vidal O. Diferente etiología de la tirotoxicosis en función de la prevalencia previa de bocio. *Med Clí (Barc)* 1992; 99: 175-178.
- Mostbeck A, Galvan G, Bauer P, Eber O, Atefie K, Dam K et al. The incidence of hyperthyroidism in Austria from 1987 to 1995 before and after an increase in salt iodization in 1990. *Eur J Nuc Med* 1998; 25: 367-374.
- Baltisberger BL, Minder CE, Bürgi H. Decrease of incidence of toxic nodular goitre in a region of Switzerland after full correction of mild iodine deficiency. *Eur J Endocrinol* 1995; 132: 546-549.
- Tojo R, Fraga JM, Escobar F, Rodríguez A, Vázquez E, C. Esquete. Estudio del bocio endémico en Galicia. Repercusiones sobre el crecimiento y desarrollo. *Endocrinología* 1987; 34 (suppl. 2): 48-52.
- Díaz J, Vázquez E, Fernández G, Colón C, F. Bacariza F. Impacto del uso de la sal yodada en los escolares de la provincia de Lugo: su repercusión sobre el grado de bocio. *Endocrinología* 1993; 40: 284-288.
- Ríos M, García RVG, Fernández M, Lago Y, Blanco V, Vázquez E. El bocio endémico en el sur de Galicia: estudio epidemiológico. *An Med Interna (Madrid)* 1987; 4: 379-382.
- Stanbury JB, Ermans AE, Bourdoux P, Todd C, Oken E, Tonglet R et al. Iodine-induced hyperthyroidism: occurrence and epidemiology. *Thyroid* 1998; 8: 83-100.
- Roti E, Uberti E. Iodine excess and hyperthyroidism. *Thyroid* 2001; 11: 493-500.
- Delange F, de Benoist B, Alnwick D. Risks of iodine-induced hyperthyroidism after correction of iodine deficiency by iodized salt. *Thyroid* 1999; 9: 545-556.
- Dunn JT. Seven deadly sins in confronting endemic iodine deficiency and how to avoid them. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1332-1335.
- WHO. Action plan aiming at the sustainable elimination of iodine deficiency in Europe. In: Development of the first food and nutrition plan for the WHO European Region. Report on a WHO consultation. Malta, 1999.
- Luna R, Rodríguez I, Ríos M, Sierra JM, Páramo C, García-Mayor RV. Alta prevalencia de déficit de yodo en las mujeres con diabetes gestacional en el sur de Galicia. 43 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. *Endocrinol y Nutr* 2000; 47 (Supl 1): 21.
- Lavado R, Vázquez JA, Monreale de Escobar G, Escobar del Rey F. Persistence of iodine deficiency disorders after introduction of iodized salt in a previously grade III goiter area. *J Endocrinol Invest* 1999; 22 (S6): 22.
- Siegel RD, Lee SL. Toxic nodular goiter. Toxic adenoma and toxic multinodular goiter. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 151-168.
- Brix TH, Kyvik KO, Hegedüs L. Major role of genes in the etiology of simple goiter in females: a population-based twin study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3071-3075.
- Brix TH, Hegedüs L. Genetic and environmental factors in the aetiology of simple goiter. *Ann Med* 2000; 32: 153-156.
- Dabon-Almirante C, Surks MI. Clinical and laboratory diagnosis of thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 25-35.
- Surks MI, Chopra IJ, Marías CN, Nicoloff JT, Solomon DH. American Thyroid Association guidelines for use of laboratory tests in thyroid disorders. *JAMA* 1990; 263: 1529-1532.
- Becker DV, Bigos ST, Gaitan E, Morris JC3rd, Rallison ML, Spencer CA et al. Optimal use of blood tests for assessment of thyroid function (letter). *JAMA* 1993; 269: 2736-2737.