

UNIVERSIDAD DE JAÉN

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA
SALUD**
**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE
LA SALUD**

TESIS DOCTORAL
**ESTADO DE NUTRICIÓN YÓDICA Y VALORES
DE REFERENCIA DE HORMONAS TIROIDEAS
Y TSH EN POBLACIÓN GENERAL DEL
DISTRITO SANITARIO DE JAÉN**

**PRESENTADA POR:
PABLO OLMEDO CARRILLO**

**DIRIGIDA POR:
DRA. DÑA. PIEDAD SANTIAGO FERNÁNDEZ
DRA. DÑA. M^a JOSEFA MARTÍNEZ RAMÍREZ**

JAÉN, 28 DE SEPTIEMBRE DE 2017

ISBN 978-84-9159-304-1

“Las ideas no duran mucho, hay que hacer algo con ellas”

Santiago Ramón y Cajal

CERTIFICADOS DE TUTORES



UNIVERSIDAD DE JAÉN

Doña PIEDAD SANTIAGO FERNANDEZ y Doña MARIA JOSE MARTÍNEZ RAMIREZ, Doctoras en Medicina y Cirugía

CERTIFICAMOS:

Que el trabajo que presenta Don PABLO OLMEDO CARRILLO con el título de “Estado de Nutrición Yódica y Valores de Referencia de Hormonas Tiroideas y TSH en población general del Distrito Sanitario de Jaén”, ha sido realizado bajo nuestra dirección y consideramos que tiene contenido y rigor científico para ser sometido al juicio del tribunal que ha nombrado la UNIVERSIDAD DE JAEN para optar al grado de Doctor, autorizando su lectura y defensa.

Y para que así conste firmamos el presente certificado en Jaén a 23 de Junio del 2017

Directora de tesis:

Fdo. Piedad Santiago Fernández

Directora de tesis:

**NOMBRE MARTINEZ
RAMIREZ MARIA
JOSEFA - NIF
25946053Y**

Firmado digitalmente por NOMBRE MARTINEZ RAMIREZ MARIA JOSEFA - NIF 25946053Y
Nombre de reconocimiento (DN): c=ES, o=FNMT, ou=FNMT Clase 2 CA, ou=501072765, cn=NOMBRE MARTINEZ RAMIREZ MARIA JOSEFA - NIF 25946053Y
Fecha: 2017.06.21 21:25:03 +02'00'

Fdo. María José Martínez Ramírez



UNIVERSIDAD DE JAÉN

Dº Manuel Ramírez Sánchez, Director de Departamento de Ciencias de la Salud

CERTIFICA:

Que el trabajo que presenta Don PABLO OLMEDO CARRILLO con el título de “**Estado de Nutrición Yódica y Valores de Referencia de Hormonas Tiroideas y TSH en población general del Distrito Sanitario de Jaén**”, ha sido realizado bajo nuestra supervisión, considerando que tiene contenido y rigor científico para ser sometido al juicio del tribunal que ha nombrado la UNIVERSIDAD DE JAEN para optar al grado de Doctor, autorizando su lectura y defensa.

Y para que así conste firmo el presente certificado en Jaén a 23 de Junio del 2017



Fdo. Profesor Manuel Ramírez Sánchez

Director de Departamento de Ciencias de la Salud

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	9
PREMIOS DE INVESTIGACIÓN OTORGADOS	13
ABREVIATURAS	17
INTRODUCCIÓN	21
1. ANATOMÍA DE LA GLÁNDULA TIROIDES	23
2. FISIOLÓGÍA DE LA GLÁNDULA TIROIDES	25
3. MORBIMORTALIDAD ASOCIADA A LOS EFECTOS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS	29
3.1 Efectos cardiovasculares	29
3.2 Efectos en el metabolismo óseo	30
3.3 Importancia de la función tiroidea en la gestación	30
3.4 Patología tiroidea y edad avanzada	32
4. YODO COMO NUTRIENTE ESENCIAL	33
4.1 Fuentes Naturales de Yodo	33
4.2 La deficiencia de yodo (DY) como un objetivo a erradicar	34
4.2.1. Recomendaciones de ingesta diaria de yodo en la población	
4.2.2. Indicadores de IMPACTO	37
4.2.2.1. Yoduria en población general	37
4.2.2.2. Bocio	39
4.2.2.3. Niveles de TSH neonatal	41
4.2.2.4. Niveles de Tg poblacional	43
4.2.2.5. Yodo en leche materna	44
4.2.3. Indicadores de PROCESO	44
4.2.4. Indicadores de SOSTENIBILIDAD	45
4.3 Consecuencias del déficit de yodo durante la gestación	47
5. PATOLOGÍA TIROIDEA	49
5.1 HIPOTIROIDISMO	49
5.2 HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO	56
5.3 HIPERTIROIDISMO	57
5.3.1 Enfermedad de Graves-Basedow	57

5.3.2	Bocio multinodular tóxico	61
5.3.3	Adenoma tiroideo tóxico	61
5.3.4	Tirotoxicosis facticia	63
5.3.5	Efecto Jod-Basedow	63
5.3.6	Hipertiroidismo secundario y terciario	63
5.3.7	Otros	63
5.4	BOCIO Y ENFERMEDAD TIROIDEA NODULAR	63
5.4.1	Bocio difuso no tóxico	64
5.4.2	Bocio multinodular no tóxico	65
5.4.3	Bocio multinodular tóxico	66
5.4.4	Nódulo solitario hiperfuncionante	66
5.5	SÍNDROME DEL EUTIROIDEO ENFERMO	66
5.6	TIROIDITIS	67
5.6.1	Tiroiditis aguda	67
5.6.2	Tiroiditis subaguda	67
5.6.3	Tiroiditis silente	67
5.6.4	Tiroiditis crónica	68
5.7	ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE	69
6.	IMPORTANCIA DE LA ESTANDARIZACIÓN DE LA DETERMINACION DE HORMONAS TIROIDEAS	73
6.1.	TSH	74
6.2.	T4L y T3L	78
	JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	81
	OBJETIVOS	85
1.	OBJETIVO PRINCIPAL	87
2.	OBJETIVOS SECUNDARIOS	87
	METODOLOGÍA	89
1.	DISEÑO DEL ESTUDIO	91
1.1.	Sujetos de estudio	91
1.2.	Tamaño muestral y procedimiento de muestreo	92
1.3.	Variables	93
1.3.1.	Datos de filiación	93
1.3.2.	Función tiroidea	93

1.3.3. Yoduria	94
1.3.4. Consumo de sal yodada	94
1.4. Diagnóstico de disfunción tiroidea	94
1.5. Recogida de datos y fuentes de información	95
1.6. Análisis de datos	96
1.7. Sesgos	97
1.8. Dificultades y limitaciones del estudio	97
1.9. Aspectos éticos	98
RESULTADOS	99
1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA	101
2. TIPO DE SAL CONSUMIDA	105
3. VARIABLES ANALÍTICAS	
3.1. TSH, Hormonas Tiroideas y Tiroglobulina	106
3.2. Yoduria	114
3.3. Autoinmunidad	118
4. ESTABLECIMIENTO DE LOS VALORES DE REFERENCIA DE HOORMONAS TIROIDEAS	122
5. DIAGNÓSTICO DE DISFUNCIÓN TIROIDEA	123
DISCUSIÓN	127
1. ESTABLECIMIENTO DE RANGOS DE REFERENCIA DE T4L, TSH Y TIROGLOBULINA	129
2. NUTRICIÓN YÓDICA	134
3. PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTIPEROXIDASA	137
4. PREVALENCIA DE DISFUNCIÓN TIROIDEA EN POBLACIÓN GENERAL	
CONCLUSIONES	143
ANEXOS	147
1. ANEXO 1: Distribución por Centros de Salud de la muestra predefinida en función de los rangos de edad y género	149
2. ANEXO 2: Modelo del consentimiento informado del estudio	151

- 3. ANEXO 3:** Certificado aprobatorio de la Comisión de Ética e Investigación Sanitaria del Complejo Hospitalario de Jaén 153

BIBLIOGRAFÍA

PUBLICACIONES

- 1. Artículo 1: Evaluación del estado de nutrición yódica en población general en la provincia de Jaén. Endocrinol Nutr. 2015.**
- 2. Definición de los rangos de referencia de T4 libre, TSH y Tiroglobulina en sujetos sanos del Distrito Sanitario de Jaén. Aprobado (pendiente de publicación)**

AGRADECIMIENTOS

Para empezar quiero agradecer a todo el personal de los Centros de Salud donde hemos ido recogiendo muestras, así como a la población de cada uno de ellos que amablemente quiso participar; cada día de recogida era una una experiencia que llenaba mis días del contacto con lo que más me gusta, los pacientes y la medicina, siendo además por aquel entonces mi cura contra el “mal del desempleado”.

Agradecer sin duda también al personal del Servicio de Análisis Clínicos y de Biobanco, por añadir una carga diaria con nuestro estudio y siempre sin ponerme ningún problema.

A mis compañeros del Servicio de Urgencias, por comprender que ocupe mi tiempo con temas que quizás no son muy próximos a un “Urgenciólogo” y por cubrirme en turnos para poder dedicarle tiempo a este trabajo (Gracias Myriam y Marta’s).

Una mención especial al Servicio de Endocrinología y Nutrición, mi servicio de adopción, donde tantas y tantas horas he pasado y me habéis hecho sentir como uno más. Gracias Pepa por lo mucho que me has ayudado y por tu grano de arena en esta tesis como co-tutora. Gracias Carolina, por mandarle los wassaps a otro Pablo pensando que era yo y por aceptar formar parte del tribunal. Gracias Carmen G porque tú también has sufrido cada vez que te pedíamos las traducciones. No quiero dejarme a nadie, auxiliares, enfermería y al personal médico, ¡todos sois GRANDES!!!

Llegados a este punto, he llegado a ti PIEDAD, sencillamente gracias por existir. Aún recuerdo el primer día que nos conocimos, yo un piltrafilla de residente y tú una súper Endocrinóloga, y de repente...te mostraste como la persona más cercana y abierta. Y congeniamos hasta tal punto que ya no somos el binomio ajunto-residente, ni doctora-doctorando, somos amigos o porque no decirlo, somos FAMILIA. Y ahora que menciono esta palabra, agradecer también a tu familia, a Tomás y a tus hijos por entender todas esas horas que les he robado de tu compañía. Gracias de verdad no sólo porque sin tí esta tesis no existiría, sino por dedicarme tu tiempo, por formar parte de mi historia como médico y sobre todo como PERSONA. De verdad TE QUIERO, PI!

Aprovecho también estas líneas para agradecer y pedir perdón a mis amigos, por tenerlos totalmente abandonados con mis historias de trabajo, no nombro a ninguno porque ya sabéis quienes sois, ¡OS ECHO DE MENOS!

Gracias a Loli por entender el desorden de mi casa y no poner ninguna queja, también algo de este trabajo es tuyo sin duda.

Loki, gracias por ser mi cojín de abrazos antiestrés y perdón por los paseos no dados últimamente.

Gracias a mis HERMANOS y CUÑADAS, no somos de decirnos mucho pero sabéis cuanto me hacéis falta y cuanto os quiero. ¡No me faltéis nunca!

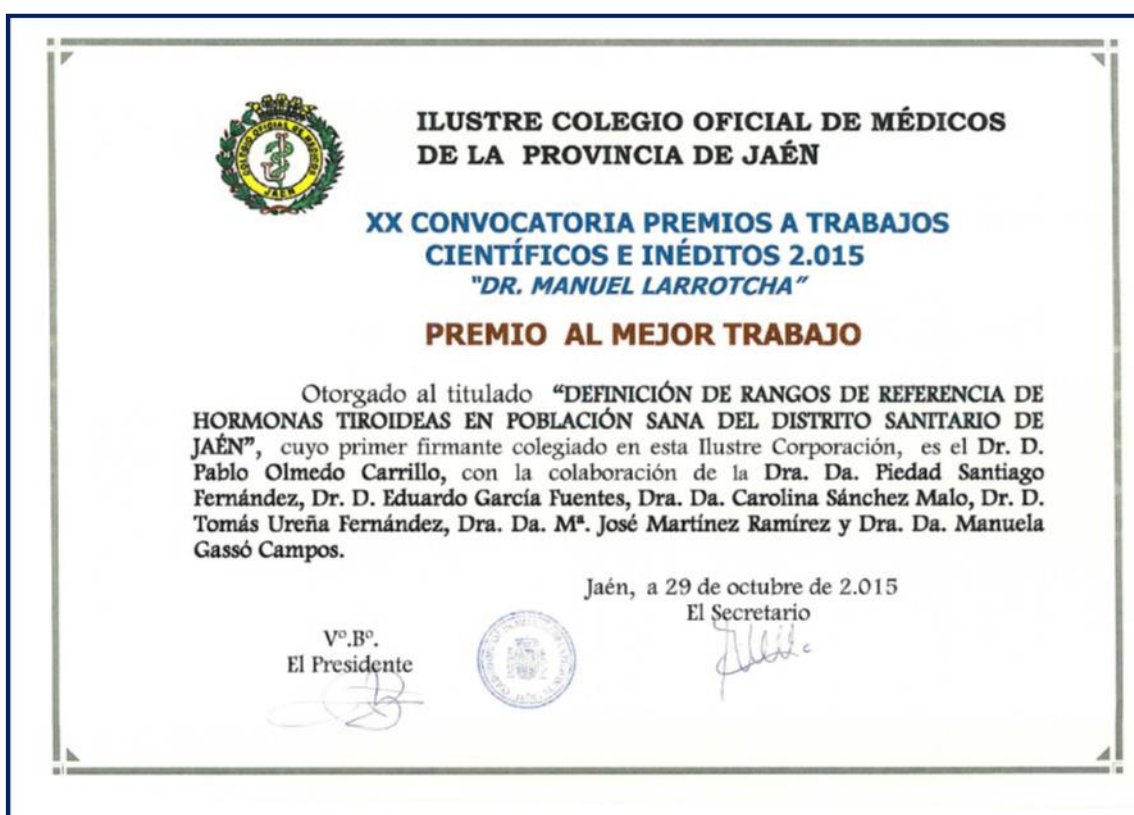
PAPÁ, MAMÁ qué deciros, todo lo que tengo y todo lo que soy es gracias a vosotros, a vuestro esfuerzo y sacrificio. Perdonarme por mi genio y por mi cabezonería. Hace mucho que quizás no os lo diga pero OS QUIERO y este trabajo es para vosotros.

Por último gracias a lo más importante de mi vida, porque me hacen olvidar mis problemas, porque siempre me embaucan, me sorprende y me hacen reír; con ellos no existen los problemas, la vida es un juego constante y me encanta formar parte de ello, espero me dejéis seguir caminando a vuestro lado siempre, ¡¡¡GRACIAS JUANDE, IVÁN Y BLANCA!!!

¡GRACIAS! una palabra enorme, últimamente apartada de todos, pero que yo hoy podría escribir otro volumen de páginas igual que este a base de agradecimientos; soy afortunado de lo poco pero MARAVILLOSO que tengo y sobre todo soy afortunado de la GRAN GENTE QUE ME RODEA...

PREMIOS DE INVESTIGACIÓN

Otorgado por el Ilustre Colegio Oficial de Médicos de la Provincia de Jaén



ABREVIATURAS

- Ac-Anti Tg:** anticuerpo antitiroglobulina
- Ac-Anti TPO:** anticuerpo antiperoxidasa del tiroides
- Ac-Anti TRAb:** anticuerpo antireceptores de TSH
- ATA:** American Thyroid Association
- ATTS:** fármacos antitiroideos
- BMNT:** bocio multinodular tóxico
- CDT:** cáncer diferenciado de tiroides
- CISNS:** Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud
- CH:** Complejo Hospitalario
- DDD:** dosis diarias definidas
- DIT:** diyodotirosina
- DT:** Disfunción tiroidea
- DY:** deficiencia de yodo
- ETA:** European Thyroid Association
- hCG:** hormona gonadotropina coriónica
- HiperT sc:** hipertiroidismo subclínico
- HiperT:** hipertiroidismo
- HipoT sc:** hipotiroidismo subclínico
- HipoT:** hipotiroidismo
- HT:** hormonas tiroideas
- IC:** intervalos de confianza
- ICCIDD:** International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders
- IDD:** desórdenes por Deficiencia de yodo
- IR:** intervalo de referencia
- Isoforma TR-β2:** isoforma β2 del receptor de HT
- Isoforma TR-α2:** isoforma alfa2 del receptor de HT
- Isoforma TR-α2:** isoforma α2 del receptor de HT
- Isoforma TR-β2:** isoforma beta2 del receptor de HT
- MIT:** monoyodotirosina
- NIS:** simportador de sodio/yoduro
- NY:** nutrición yódica
- OMS:** Organización Mundial de la Salud
- PAHO:** Organización Panamericana de la Salud

r T3: T3 inversa

RIA: radioinmunoanálisis

RN: recién nacidos

SEEN: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

SY: sal yodada

T3L: T3 libre (triyodotironina)

T4L: T4 libre (tiroxina)

TBG: globulina de unión a tiroxina

Tg: tiroglobulina

TPO: enzima peroxidasa del tiroides

TRH: hormona liberadora de tirotropina

TR- α : receptor alfa de HT

TR- α : receptor alfa de HT

TR- β : receptor beta de HT

TR- β : receptor beta de HT

TSH: hormona estimulante del tiroides (tirotropina)

TSH-R: receptor de la hormona estimulante del tiroides

TTR: transtiretina

UNICEF: Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (United Nations International Children's Emergency Fund)

VR: valores de referencia

Vsg: velocidad de sedimentación globular

VT: volumen tiroideo

WG-STFT: Scientific Division Established the Working Group for Standardization of Thyroid Function Tests

UNIDADES DE MEDIDA

g: gramos

μg o mcg: microgramos

$\mu\text{g}/\text{día}$ o mcg/día: microgramos por día

$\mu\text{g}/\text{l}$ o mcg/l: microgramos por litro

mg/día: miligramos por día

ml/minuto: mililitros por minuto

mUI/l: miliunidades por litro

$\mu\text{UI}/\text{ml}$: microunidades internacionales por mililitro

INTRODUCCIÓN

1. ANATOMÍA DE LA GLÁNDULA TIROIDES

Localizada en el cuello, anterior a la tráquea encontramos la glándula tiroides (del griego *thyreos*, escudo y *eidós*, forma) entre la escotadura yugular del esternón y el cartílago cricoides. Está formada por dos lóbulos que se unen por un istmo, con un peso variable entre 12 y 20g. Es una glándula de consistencia blanda y muy vascularizada^{1,2,3}. A nivel posterior de los cuatro polos encontramos una glándula paratiroidea y los bordes laterales de la glándula tiroides son atravesados por los nervios laríngeos recurrentes. Embriológicamente, en la tercera semana de gestación se desarrolla a partir del suelo de la faringe primitiva. Desde el agujero ciego emigra por el conducto tirogloso a su ubicación definitiva en el cuello. Como la localización del agujero ciego se encuentra en la base de la lengua, podemos explicar la rara localización ectópica del tiroides lingual así como la posible presencia de quistes del conducto tirogloso a lo largo del trayecto. Por su parte, las glándulas paratiroides inferiores emigran, para incluirse en el tiroides, de la tercera bolsa faríngea y de la cuarta, las superiores. Las células medulares del tiroides proceden de los derivados de la cresta neural del último cuerpo braquial. Las células C se encuentran distribuidas por toda la glándula. Todo este proceso de desarrollo del tiroides se encuentra controlado por factores de transcripción, tales como el TTF 1 (también denominado NKX2A) y 2 (o FKHL15) y las homeosecuencias emparejadas-8 (PAX-8) se expresan selectivamente en la glándula tiroides, pero no exclusivamente³. De forma combinada, dirigen el desarrollo de las células tiroideas y la inducción de genes específicos de esta glándula, como los que codifican la tiroglobulina (Tg), la enzima peroxidasa del tiroides (TPO), el simportador de sodio/yoduro (NIS) y el receptor de la hormona estimulante del tiroides (TSH-R). Las mutaciones de estos factores de transcripción del desarrollo o de sus genes diana son causa, aunque poco frecuente, de agenesia o dishormonogénesis tiroidea, y pueden causar hipotiroidismo congénito⁴⁻⁷.

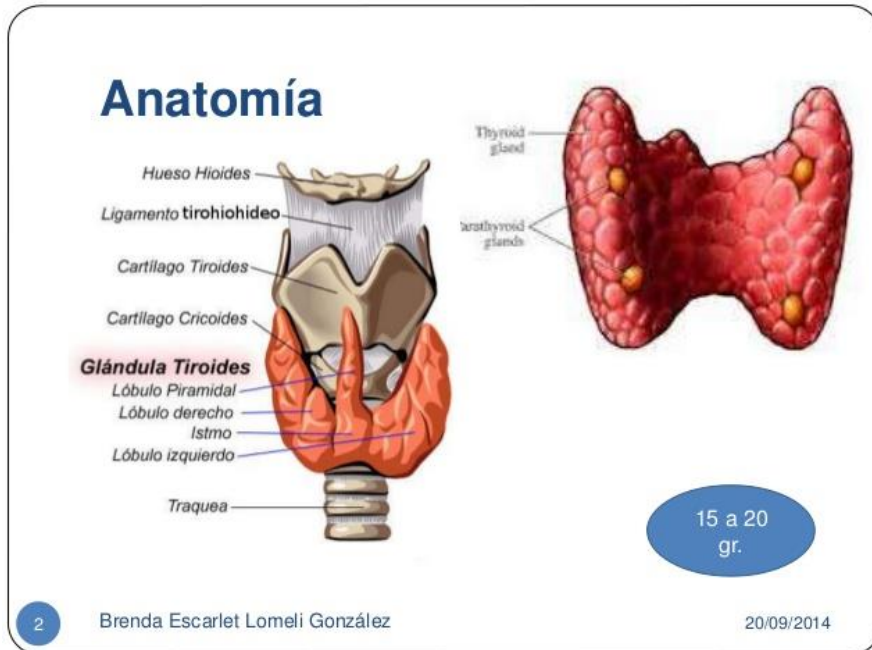


Ilustración 1. Anatomía de la glándula tiroides (tomada de Google imágenes)

2. FISIOLÓGÍA DE LA GLÁNDULA TIROIDES

En la glándula tiroides madura, las células foliculares se disponen formando folículos. Dichas células se disponen rodeando al precursor proteico de las hormonas tiroideas (HT) que se trata de una sustancia coloide proteinácea rica en Tg. La unión de la hormona estimulante del tiroides o tirotropina (TSH) a su receptor en la superficie basolateral de las células foliculares, supone la señal de aumento de la demanda de HT, lo cual conduce a la reabsorción de Tg de la luz folicular y su posterior proteólisis intracelular con el fin de generar HT que serán secretadas al torrente sanguíneo. Este proceso forma parte del sistema hormonal perteneciente al eje tiroideo, que a continuación vamos a describir^{8,9}.

Este eje, es un ejemplo de sistema de retroalimentación; a nivel del hipotálamo se produce la hormona liberadora de tirotropina (TRH), la cual estimula la producción en adenohipófisis de TSH y ésta a su vez provoca la síntesis y secreción de HT. El aumento de los niveles de HT, crea un feedback negativo, inhibiendo la producción de TRH y TSH en sus respectivos niveles⁹.

Como ya hemos referenciado previamente, es la Tg (glucoproteína yodada) la precursora de las HT. Cuando esta glucoproteína es secretada a la luz del folículo tiroideo, sufre la yodación de ciertos residuos tirosina los cuales se acoplan por un enlace éter. Posteriormente se produce la recaptación de la Tg al interior de la célula del folículo con la subsiguiente proteólisis y liberación de las HT que son la tiroxina (T4L) y la triyodotironina (T3L).

Por lo tanto, en la síntesis de HT se suceden dos fases:

- **Metabolismo y transporte del yoduro:** el primer paso para la síntesis de HT consiste en la captación de yoduro procedente de la dieta¹⁰. Una vez ingerido se une a proteínas séricas (sobre todo albúmina); aquel porcentaje de yoduro libre se elimina por la orina y el resto es susceptible de ser extraído de la circulación por el tiroides. Esta captación está mediada por el NIS localizado en la membrana basolateral de las células foliculares del tiroides (puede existir también en glándulas salivares, glándula mamaria en la lactancia y la placenta)¹¹. De este modo ante niveles bajos de yoduro, se aumenta la cantidad de NIS incrementando así la captación de yodo y por el contrario, se disminuirá la expresión del simportador en caso de niveles

elevados de yoduro (inhibición transitoria de la organificación, efecto Wolff-Chaikoff)^{12,13}.

- **Organificación, acoplamiento, almacenamiento y liberación:**

en esta segunda fase, en la que el yoduro está en el tiroides, éste es atrapado y transportado a la membrana apical de las células foliculares, donde la peroxidasa tiroidea y el peróxido de hidrógeno provocan la oxidación y organificación del yoduro. El átomo de yodo reactivo se une a determinados residuos de la Tg. Las yodotirosinas de la Tg se acoplan mediante un enlace éter (reacción catalizada por la peroxidasa tiroidea), formándose la T4 y la T3, dependiendo del número de átomos de yodo presentes en las yodotirosinas. Tras el acoplamiento, la Tg es devuelta al interior de la célula tiroidea, donde es procesada en los lisosomas para liberar T4 y T3; se produce al menos 20 veces más de T4 que de T3. Las mono y diyodotirosinas (MIT y DIT) no acopladas se desyodan por la acción de la enzima deshalogenasa, para ser reciclado el yoduro no utilizado^{6,13-15}.

Una vez realizada la síntesis de HT ambas circulan por el torrente sanguíneo unidas a proteínas plasmáticas, como son la globulina de unión a la tiroxina (TBG), transtiretina (TTR, anteriormente conocida como prealbúmina de la unión a la tiroxina) y la albúmina. Las proteínas séricas de la unión tienen como misión aumentar la reserva hormonal circulante, retrasar el aclaramiento hormonal y quizás, regular el suministro de hormonas a determinadas regiones tisulares. La TBG es la que se encuentra en menor concentración, pero es la que debido a su mayor afinidad por las HT, transporta el 80% de éstas. Caso contrario ocurre con la albúmina, la cual su afinidad de unión es baja pero posee una elevada concentración plasmática y se encarga del transporte del 10% de T4 y del 30% de T3. La TTR transporta el 10% de T4, pero escasa T3. De este modo cuando se combinan los efectos de todas las proteínas, un 99.98% de T4 y el 99.7% de T3 están unidas a su proteína. Como la unión de la T3 es menor que la T4, la cantidad de T3L será mayor que la de T4L, aunque haya menor T3 total en la circulación. Será la forma libre la que esté biológicamente disponible para ejercer su acción sobre los tejidos y por tanto, los mecanismos homeostáticos que regulan el eje tiroideo estarán dirigidos al mantenimiento de las concentraciones normales de hormonas libres^{6,13-15}.

Pueden ocurrir situaciones en las que se aumente la afinidad de las proteínas transportadoras por las HT, en estos casos puede haber un aumento de la T4 total, de la T3 total, o de ambas, pero los niveles de fracción libre son normales. Estas situaciones

pueden ser de naturaleza congénita (hipertiroxinemia eutiroides familiar o hipertiroxinemia disalbuminémica familiar) o iatrógena (toma de fármacos como anticonceptivos con estrógenos aumentan la afinidad de unión a HT de la TBG). Debemos pensar en estos diagnósticos ante situaciones de elevación de la forma total de las HT con normalidad en la TSH.

Como habíamos referenciado anteriormente, la proporción de T4 es mayor que la de T3 y se podría considerar a la T4 como la precursora de T3, siendo ésta además de mayor potencia que la T4. Esta transformación es llevada a cabo por las diferentes desyodinasas¹³⁻¹⁵.

- **Desyodinasa tipo I:** localizada principalmente en la glándula tiroides, el hígado y el riñón y tiene afinidad baja por la T4.
- **Desyodinasa tipo II:** localizada fundamentalmente en la hipófisis, el encéfalo, la grasa parda y el tiroides. Esta enzima tiene mayor afinidad por la T4 y permite regular localmente las concentraciones de T4. Esta desyodinasa II está regulada por las HT, por lo que en situaciones de hipotiroidismo provoca un aumento de la conversión de T4 en T3, en tejidos como el encéfalo y la hipófisis.
- **Desyodinasa III:** produce la inactivación de T4 y de T3 y además, es la fuente más importante de T3 inversa (r T3).

Las HT producen actividad en casi todos los sistemas y tejidos; intervienen en el crecimiento y la diferenciación tisular con funciones morfogénicas (en el adulto sobre todo participan en el mantenimiento del parénquima hepático, cardíaco y del sistema nervioso); regulan procesos del metabolismo de lípidos, proteínas y carbohidratos; participan en la maduración del intestino, del esqueleto óseo, así como del sistema nervioso central (esto explica que la deficiencia en HT en el desarrollo fetal, puede provocar déficits intelectuales y motores irreversibles); las HT ejercen su acción uniéndose a los denominados receptores de HT (TR) α y β , que se expresan en la mayoría de los tejidos del organismo. El TR- α se expresa fundamentalmente en encéfalo, riñón, gónadas, músculo y el corazón (favorecen un mayor gasto cardíaco e incrementa la frecuencia cardíaca); mientras que TR- β lo hace principalmente en hipófisis e hígado. Los receptores experimentan excisiones para originar isoformas; de

este modo la isoforma TR-β2, desempeña un papel a nivel de hipotálamo e hipófisis, regulando la retroalimentación del eje tiroideo. La isoforma TR-α2 puede actuar bloqueando la acción de otras isoformas⁶.

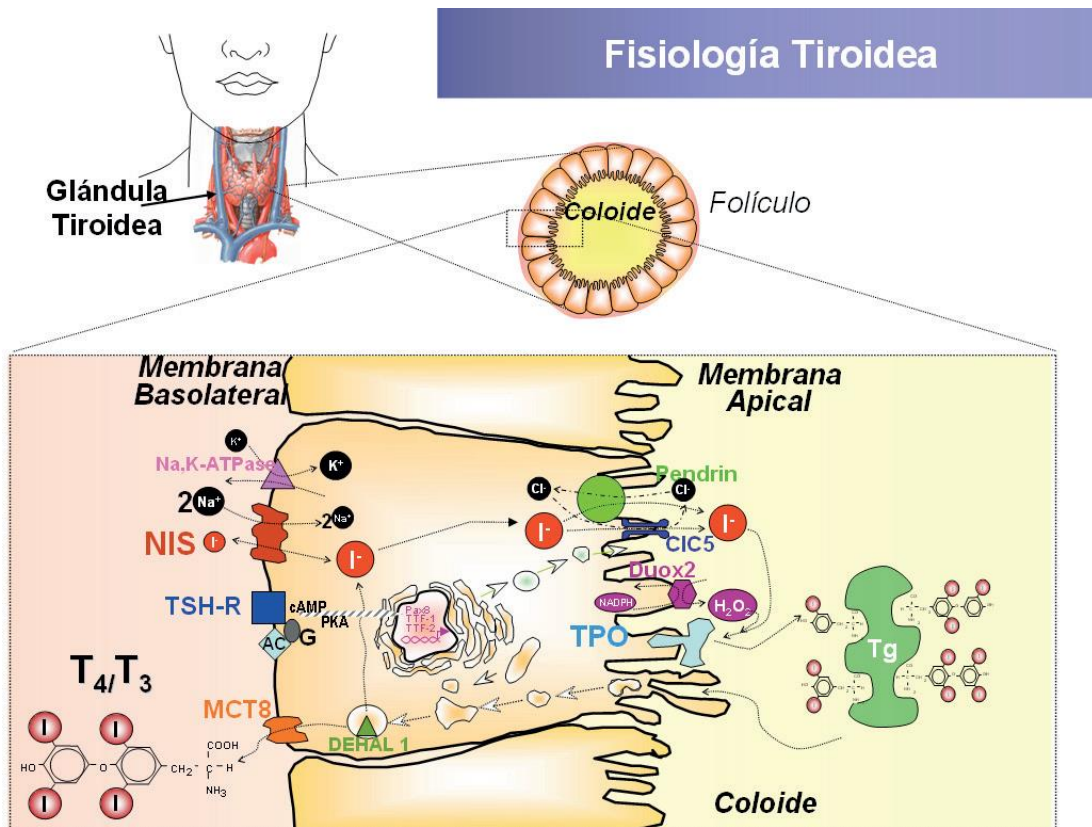


Ilustración 2. Fisiología tiroidea. Adaptado De la Vieja et al, *Physiological*^{14,15}

3. MORBIMORTALIDAD ASOCIADA A LOS EFECTOS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

3.1.Efectos cardiovasculares

Tanto el hipertiroidismo como el hipotiroidismo se han relacionado con un aumento del riesgo cardiovascular.

Así, el hipoT ha sido asociado a numerosos factores de riesgo cardiovascular en ancianos, tales como dislipemia, hipertensión arterial diastólica, aterosclerosis, aumento del riesgo de infarto de miocardio entre otros¹⁶⁻¹⁸; la DT en general se ha asociado a un mayor riesgo cardiovascular, en particular la relacionada con el HipoT clínico y subclínico y así consta en la literatura¹⁹⁻²³. Salvo el estudio de Selmer²⁴ en el que el HipoT, tanto clínico como subclínico, no mostró un riesgo incrementado de mortalidad por eventos adversos cardíacos mayores; tan sólo un aumento del riesgo de infarto de miocardio en aquellos sujetos con hipotiroidismo subclínico y TSH >10 μ UI/ml. Este efecto sólo se pudo demostrar en aquellos sujetos mayores de 65 años, probablemente por la escasa muestra de pacientes con infarto de miocardio entre los sujetos menores de 65 años. Curiosamente, el HipoT sc grado I (TSH 5-10 μ UI/ml) se asoció a una disminución del riesgo de mortalidad por todas las causas.

Sin embargo, la mortalidad cardiovascular asociada a la disfunción tiroidea por hiperfunción, quedó claramente establecida en el estudio de Selmer et al²⁴. En la población estudiada se observó un riesgo aumentado de todas las causas de mortalidad tanto en el HiperT clínico (25%) como en el HiperT sc (23%), así como un riesgo aumentado de mortalidad por eventos adversos cardíacos mayores en un 16 y 9% respectivamente. Así mismo se demostró un aumento de riesgo de sufrir accidentes cerebrovasculares²⁵⁻²⁶. El fallo cardíaco fue la causa de mortalidad que mostró mayor asociación con el HiperT; incrementando el riesgo en un 20% en sujetos con HiperT sc y un 14% en aquellos con HiperT clínico²⁵.

El HiperT se ha asociado a numerosas condiciones y patologías como la fibrilación auricular²⁷ el gasto cardíaco aumentado y el aumento de la masa del ventrículo izquierdo, que podrían explicar el aumento del riesgo de fallo cardíaco en este grupo²⁸⁻³¹.

3.2.Efectos en el metabolismo óseo

Las HT actúan aumentando la actividad de osteoblastos y osteoclastos por lo que son inductoras de un aumento del recambio óseo que puede desencadenar la aparición de osteopenia.

El exceso de HT se ha relacionado con un aumento del riesgo de fractura de cadera en mujeres postmenopáusicas pero también se ha observado un aumento del riesgo de fractura tanto en hombres como mujeres^{23,32-34}.

3.3.Importancia de la función tiroidea en la gestación

La importancia de las HT en el desarrollo neuromotor de la prole ha quedado puesta de manifiesto, entre otros, en los diferentes estudios realizados por el Dr. P. Berbel en colaboración con la Dra. Morreale³⁵.

Numerosos estudios revelan que la patología tiroidea autoinmunitaria se destaca como uno de los problemas endocrinológicos más comunes durante la gestación³⁶⁻⁴⁶, asociándose a una mayor morbilidad perinatal, daños neurológicos, retraso cognitivo y malformaciones fetales, así como la propia disfunción tiroidea del RN. En torno a un 2.5% de gestantes aparentemente sanas, presenta un aumento de TSH al inicio de la gestación; el 10% de las gestantes presentan anticuerpos antitiroideos⁴⁷⁻⁵³ y sobre un 5% presenta hipotiroxinemia^{54,55}. También es frecuente que las gestantes presenten bocio⁵⁶.

Las anomalías en el funcionamiento tiroideo de la gestante, es motivado por tres factores fundamentalmente. El primero, es la elevación transitoria de la hormona gonadotropina coriónica (hCG) en el primer trimestre, con la consiguiente activación de los receptores de la hormona estimuladora del tiroides. Estos cambios van a traducirse en la presencia de niveles más bajos de TSH que puede llegar a estar suprimida por debajo del límite inferior de normalidad para el VR del laboratorio, diagnosticando a la gestante de HiperT sc^{56,57}.

Como segundo condicionante, encontramos la elevación inducida por los estrógenos de la globulina de unión a tiroxina (TBG) durante el primer trimestre, que en estos casos se mantiene durante todo el proceso de gestación. Como último factor, el aumento de la eliminación urinaria de yoduro durante el embarazo, puede provocar un

déficit en la producción de HT en zonas de baja ingesta de yodo. En numerosa literatura se recoge que el DY durante la gestación puede ser causa de hipotiroxinemia^{47,54,55,58}, dando lugar a una mayor inmadurez neurointelectual en la descendencia^{58,59}. En el feto, la síntesis de HT no es eficaz hasta la semana 12 de desarrollo y será la madre quien le aporte dichas hormonas. De este modo durante el primer trimestre el desarrollo cerebral fetal será a expensas exclusivamente de las HT maternas y a partir de entonces y sobre todo en el tercer trimestre, se deberá al aporte conjunto.

Del mismo modo, la enfermedad tiroidea autoinmune (sujetos con anticuerpos antitiroideos positivos) aún sin ser clínicamente evidente, se asocia a una mayor incidencia de infertilidad, abortos y partos prematuros en las gestantes; y en la descendencia: bajo peso, retraso madurativo, malformaciones congénitas y disfunción tiroidea. Por este motivo, durante el primer trimestre estados de hipotiroxinemia materna leve pueden ocasionar efectos neurológicos indeseables en el feto^{54,60-64}.

En el otro extremo, situaciones de HiperT materno en el embarazo es capaz de producir HiperT transitorio, HipoT transitorio fetal o neonatal, o ambas situaciones.

En cualquier caso la bibliografía en referencia al efecto nocivo de la DT sobre la descendencia es muy amplia y queda registrada de forma patente en diferentes artículos publicados tanto antiguos como más recientes^{41,65-69}.

De este modo se recomienda determinar antes de la décima semana de gestación los valores de TSH, T4L y los Ac-Anti TPO, realizando un seguimiento exhaustivo en aquellas mujeres con alteraciones en dichas determinaciones⁴⁴. Del mismo modo, está indicado la determinación de TSH y T4L en los RN (recién nacidos) de mujeres con patología tiroidea autoinmune⁷⁰⁻⁷³.

Por otro lado la disfunción tiroidea en general se ha relacionado con mayor frecuencia con problemas obstétricos del tipo de parto prematuro, mayor incidencia de abortos, preeclampsia y parto instrumentalizado o cesárea^{70,74-76}. Sobre todo el HipoT clínico y subclínico y la presencia de autoinmunidad tiroidea se han relacionado con la infertilidad o esterilidad femenina aunque no está clara su implicación en estos procesos^{62,77}. La DT en la madre no sólo conlleva problemas sobre ésta sino que también suponen efectos adversos sobre la descendencia, sobre todo alteraciones en el desarrollo neurológico de los descendientes^{37,64,65}.

Es por este motivo que las mujeres en edad fértil y que desean gestación deben mantener unos niveles de HT adecuado a fin de prevenir los problemas obstétricos. Tal y como se recomienda por la ATA se debe hacer determinación de VR específicos para cada trimestre de gestación y para cada laboratorio a fin de poder diagnosticar de forma adecuada los trastornos derivados por alteraciones en la función tiroidea^{73,78}.

Más cuestionable es si se debe realizar cribado de DT a todas las gestantes o solo aquellas que cumplan criterios en los que pueda sospecharse una alteración en la función tiroidea tal y como propone la ATA⁷⁸ frente al cribado universal propuesto por la SEEN^{70,79}, en la actualidad se está generalizando en nuestro país el cribado universal en primer trimestre de gestación mediante la determinación de TSH a fin de diagnosticar todas las mujeres con HipoT clínico.

3.4. Patología tiroidea y edad avanzada

La producción, el metabolismo y la acción de HT van cambiando con la edad de los sujetos⁸⁰⁻⁸³ de este modo, existen evidencias de una mayor incidencia diagnóstica de patología tiroidea subclínica en edades avanzadas, sin embargo no está del mismo modo tan claro si estas alteraciones analíticas se asocian a posibles efectos adversos para los sujetos, es decir entrarían dentro de los rangos de referencia propios para cada intervalo de edad y por tanto, tan poco está claro si esta disfunción debiera ser tratada⁸⁴. Esta idea se justifica por las conclusiones obtenidas en muchos estudios observacionales, donde se ha apreciado que en poblaciones con un estado de yodación adecuado, los niveles de TSH eran mayores cuanto mayor el rango de edad estudiado⁸⁴⁻⁸⁶.

4. YODO COMO NUTRIENTE ESENCIAL

Consideramos al yodo como un micronutriente esencial para el organismo y éste debe aportarse diariamente a través de los alimentos. En el cuerpo humano se encuentra en muy escasa cantidad (15 a 20 mg, esencialmente en tiroides) y su función claramente establecida es la de ser un elemento esencial en la síntesis de HT⁸⁷⁻⁸⁹. Las HT están formadas por cuatro átomos de yodo por cada molécula en el caso de la T4 y de tres en el caso de T3, representado el 65% y el 59% de su peso total respectivamente. Sin yodo no es posible su síntesis, a pesar de lo cual, a lo largo de la evolución no han aparecido otras hormonas capaces de sustituirlas y que no tengan esa total dependencia de un elemento, que suele encontrarse en cantidades muy pequeñas fuera del ambiente acuático marino⁹⁰⁻⁹².

4.1.Fuentes Naturales de Yodo:

La distribución de yodo en el agua y los alimentos es irregular, actualmente la mayoría del yodo se encuentra en los océanos y en las capas profundas de la tierra en forma de yoduro, siendo los mares los mayores almacenes de yodo; de hecho, los pescados de mar han sido tradicionalmente la principal fuente de yodo en la dieta. También lo son las algas, los mariscos y los mamíferos marinos como ballenas y focas, todos ellos procedentes del mar^{93,94}.

El yodo del que disponen los animales, y el hombre, proviene de los alimentos y el agua de la ingesta. Su presencia en ellos depende de factores geológicos estrechamente ligados a la geografía y la geología del lugar donde viven, ya que los terrenos que quedaron cubiertos por grandes masas de hielo durante el último periodo glaciario suelen estar muy empobrecidos en yodo, debido a que durante las fases de deshielo este elemento se disolvió en las aguas resultantes y terminó en los mares, la mayor fuente actual de este micronutriente. Los cursos de aguas dulces que trascurren en la actualidad por los terrenos empobrecidos también contienen poco yodo, y lo mismo ocurre con los peces y plantas que viven en ellos. Una gran parte de Europa quedó cubierta por los glaciares y sus suelos sufrieron ese destino. Así por razones geológicas, debido al lavado de los mismos durante el deshielo tras el periodo de glaciación, el contenido en yodo de la superficie de la tierra es muy pobre,

principalmente en zonas del interior y montañosas. La leche y los productos lácteos, cuyo contenido en yodo depende de la alimentación recibida por los animales, ha pasado a constituir una emergente fuente de yodo en la dieta⁹⁵⁻¹⁰².

En general, el déficit de yodo en las zonas costeras es menor que en el interior siempre que en la costa se consuma pescado¹⁰³, en contra de la creencia popular, el respirar aire marino no aporta prácticamente nada de yodo. Debido a ello y a nuestros hábitos alimentarios, resulta difícil cubrir las necesidades diarias de yodo a través de la dieta, y en la práctica esta deficiencia se evitaría suplementando la dieta con sal yodada (SY)¹⁰⁴⁻¹⁰⁷.

Por las razones que acabamos de exponer, el déficit de yodo viene siendo prevalente sobre todo en muchas regiones montañosas y en la zona central de África, zona central de América del Sur y norte de Asia. En estas áreas con déficit relativo de yodo, suele haber un aumento de la prevalencia de bocio y en caso de déficits importantes aparece hipotiroidismo (HipoT) y cretinismo. Este último se caracteriza por retraso en el crecimiento y retraso mental, ocasionado por el déficit de yodo y consiguiente déficit de HT. Puede existir un déficit de selenio concomitante aumentando las manifestaciones neurológicas del cretinismo¹⁰⁸.

Estos trastornos son fácilmente prevenibles mediante una adecuada yodoprofilaxis.

4.2.La deficiencia de yodo (DY) como un objetivo a erradicar

La DY es la causa prevenible de alteraciones intelectuales más importante a nivel mundial afectando a millones de personas en todo el mundo. Hay muchos estudios que han demostrado que los individuos que habitan en áreas yododeficientes pueden tener una pérdida en la puntuación de su cociente intelectual y son clásicos los estudios de los Dres. F. Escobar y G. Morreale en las Hurdes¹⁰⁹ o el metanálisis de Bleichrodt¹¹⁰ así como trabajos más recientes como el de la Dra. Santiago en Jaén^{111,112}.

La historia que habla de yododeficiencia y mecanismos para su erradicación se remonta a más de un siglo pero no es hasta el año 1991 en que en la asamblea de la OMS (Organización Mundial de la Salud) se propuso como objetivo la erradicación de la DY como problema de salud pública y esto fue ratificado posteriormente en la

Conferencia Internacional de Nutrición 1992. En el año 1993 la OMS y UNICEF¹¹³ recomendaban el uso universal de la SY como estrategia para conseguir este objetivo¹¹⁴⁻¹¹⁵. En el año 2005 la OMS reconoce la importancia de la eliminación de los trastornos causados por la DY y adoptan la resolución de hacer una publicación acerca de la situación global de la nutrición yódica (NY) cada tres años.

Por tanto es de obligado cumplimiento el poder suministrar esta información a los comités nacionales e internacionales acerca de la situación nutricional en yodo de las diferentes comarcas o regiones del mundo. España aún permanece un poco alejada de conseguir este objetivo desde el punto de vista institucional siendo profesionales particulares interesados en este tema los que realizan estudios a nivel local sobre el grado de NY de la población^{104,116-135}.

Así, por ejemplo el Dr. Soriguer publicó un Protocolo para el estudio de trastornos debidos a la deficiencia nutricional de yodo¹³⁶; en el mismo se recogen una serie de puntos acerca de cómo afrontar el problema: diseño, población de estudio, selección de procedimientos, cálculo del tamaño muestral, y obtención de recursos (**Tabla 1**).

Tabla 1. Protocolo para el estudio de la DY (tomada de Soriguer)¹³⁶

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

En cualquier caso el protocolo está muy bien definido por las OMS¹¹⁵ y en él se reflejan unos indicadores que en adelante analizaremos (datos obtenidos de la guía)

4.2.1. Recomendaciones de ingesta diaria de yodo en la población

En esta guía están definidas las recomendaciones de ingesta mínima diaria de yodo por la población en función de la edad y del género^{114,115,137}:

- 90 µg para preescolares (0 a 59 meses);
- 120 µg para escolares (6 a 12 años);
- 150 µg para adolescentes (mayores 12 años) y adultos;
- 250 µg para embarazadas y en lactancia.

En segundo lugar debemos conocer que hay unos indicadores que nos hablan del estado de NY en una comunidad:

4.2.2. Indicadores de IMPACTO:

4.2.2.1. Yoduria en población general

La mayoría del yodo absorbido en el cuerpo aparece en orina por lo que la yoduria es un buen marcador de la ingesta de yodo en la dieta. De forma individual la yoduria puede variar día a día pero en el conjunto de la población los niveles de yoduria son constantes. En el pasado se hacía medición de la ratio yoduria/creatinina pero es un método caro e innecesario y a veces se obtiene falsos resultados sobre todo en poblaciones donde la ingesta de proteínas es escasa y por consiguiente, la excreción de creatinina es baja.

La ventaja de la medida de yoduria es la facilidad de obtención de la muestra (mejor a primera hora de la mañana), el bajo coste de la determinación y la generalización de su uso ya que incluso puede ser realizado mediante tiras reactivas. Hay que tener precaución de evitar la contaminación con yodo en todas las etapas del proceso de determinación. En general solo se necesitan pequeñas cantidades de orina (0.5–1.0 ml) aunque va a depender del método utilizado.

Existen muchas técnicas analíticas desde métodos muy sofisticados hasta métodos semicuantitativos que se pueden utilizar de forma local o regional. Muchos métodos dependen del papel del yodo como catalizador en la reducción de sulfato de amonio férrico (color amarillo) a sulfato de amonio ferroso en presencia de ácido

arsénico (reacción de Sandell-Kolthoff). La elección de uno u otro método va a depender de la disponibilidad del laboratorio de referencia.

Con los modernos métodos de determinación podemos establecer diferentes puntos de corte e intervalos para definir la endemia bociosa y establecer el grado de NY de la población.

La mediana de la población estudiada es el valor más útil; la yoduria no sigue una distribución normal en la población por lo que la mediana y no la media, debe ser utilizada como la medida de distribución central. Así mismo se deben utilizar percentiles en vez de desviaciones estándar^{138,139}.

En niños y mujeres no gestantes una mediana entre 100-199 $\mu\text{g/l}$ de yoduria define una población que es yodosuficiente. No más del 20% de las muestras deben tener yoduria $< 50 \mu\text{g/l}$. En gestantes la yoduria aceptable para considerar una adecuada nutrición yódica es presentar una mediana entre 150 $\mu\text{g/l}$ y 249 $\mu\text{g/l}$. En las siguientes tablas (**Tabla 2 y 3**) se presentan los niveles de yoduria para clasificar el nivel de NY de una población¹⁴⁰⁻¹⁴¹.

Tabla 2. Clasificación del estado nutricional basado en la yoduria de la población escolar según los criterios del ICCIDD, UNICEF y la OMS¹⁴¹

Criterios epidemiológicos para evaluar la NY basados en las medianas de yoduria en niños en edad escolar (>6años) ^a		
Mediana yoduria ($\mu\text{g/l}$)	Ingesta de yodo	Estado yodación
<20	Insuficiente	Deficiencia yódica severa
20-49	Insuficiente	Deficiencia yódica moderada
50-99	Insuficiente	Deficiencia yódica leve
100-199	Adecuada	Adecuada nutrición yódica
200-299	Sobre requerimientos	Probable adecuada nutrición yódica para embarazadas y lactantes, pero puede plantear un riesgo de inadecuada nutrición en la población general
» 300	Excesiva	Riesgo de efectos de salud adversos (hipertiroidismo inducido por yodo, enfermedades tiroideas autoinmunes)

^a Aplicable a adultos, excepto embarazadas y lactantes

Tabla 3. Clasificación del estado nutricional basado en la yoduria de la población de embarazadas según los criterios del ICCIDD, UNICEF y la OMS¹⁴¹

Criterios epidemiológicos para evaluar la NY basados en las medianas y el rango de yoduria en embarazadas ^a		
Grupo de población	Mediana yoduria (µg/l)	Ingesta de yodo
Embarazadas	<150	Insuficiente
	150-249	Adecuada
	250-499	Sobre requerimientos
	»500	Excesiva ^b

^a Para lactantes y niños menores de 2 años una mediana de 100µg/l puede definirse como una adecuada ingesta de yodo, pero no se han definido otras categorías de ingesta yódica. Aunque las lactante tienen las mismas necesidades que las embarazadas, la mediana de yoduria es menor por la eliminación a través de la leche materna.

^b El término “excesiva” significa un exceso de la cantidad requerida para prevenir y controlar la deficiencia de yodo.

4.2.2.2. Bocio

La bibliografía en relación a este punto es tan extensa y tan antigua como moderna^{6, 142-148}. La primera referencia bibliográfica por parte de la OMS apareció en el año 1966 y a partir de ahí hubo varios documentos que se prolongaron por veinte años con el título de bocio endémico. En el año 1992 se elaboró un documento en respuesta a una consulta técnica en la que se propuso que una población con una prevalencia de bocio del 5% o más en sus escolares es un indicador de DY. En la siguiente tabla (**Tabla 4**) se recogen los criterios para valorar la gravedad de la DY según la prevalencia de bocio:

Tabla 4. Clasificación del estado nutricional basado en la prevalencia de bocio de la población escolar según los criterios del ICCIDD, UNICEF y la OMS¹⁴¹

Criterios epidemiológicos para evaluar la gravedad de la DY en función de la prevalencia de bocio en escolares				
	Grado de deficiencia expresado en porcentaje (%) del total de niños encuestados			
Indicador	No deficiencia	Leve	Moderada	Severa
Tasa de bocio total (TGR)	0-4.9	5-19.9	20-29.9	30 o más
Volumen tiroideo mayor del p97 por ultrasonido	0-4.9	5-19.9	20-29.9	30 o más

Sin embargo este concepto ha quedado obsoleto en el sentido de que el tamaño de la glándula tiroides disminuye en relación con la ingesta de yodo, porque este intervalo entre que se inicia la yodoprofilaxis y se produce la reducción en el tamaño de la glándula, es variable: varios meses a años; depende de otros factores no tanto

ambientales como genéticos, la duración e intensidad de la DY, el tipo de yodoprofilaxis realizada y su eficacia, la edad, género y posiblemente algunos factores bociógenos¹⁴⁷⁻¹⁵⁰.

Por otro lado la definición clásica de bocio “aumento de tamaño de la glándula tiroides mayor que la falange terminal de los dedos de la mano de la persona que hace el examen”, es algo empírico aunque haya sido utilizada en múltiples estudios epidemiológicos. La palpación es un método poco costoso y la población objetivo es la de los escolares entre los 8-10 años de edad ya que en niños recién nacidos o edades más tempranas, la glándula tiroides no es palpable y por otro lado el realizarlo en chicos en edad púber o mujeres en edad fértil puede llevarnos a sobrestimar la prevalencia de bocio en esta población por el hecho de que suelen tener un incremento en el tamaño de la glándula tiroidea¹⁴⁹. Esto ha ocurrido recientemente en el último estudio realizado en la CA de Asturias en donde se ha encontrado una prevalencia de bocio cercana al 20% en escolares tras 28 años de yodoprofilaxis; en el estudio previo la prevalencia de bocio mediante palpación fue del 8.2% llegando los autores a la conclusión de que se produjo una sobrestimación de la misma tras palpación pese a que fue el mismo explorador en todos los estudios¹⁵⁰.

Hoy día el uso de técnicas más precisas como la ecografía tiroidea es preferible. La eco tiroidea es un método seguro, preciso, no invasivo y relativamente fácil de hacer. Sobre todo es muy útil una vez iniciados los programas de yodoprofilaxis para hacer el seguimiento en la población valorando la reducción en el tamaño de la glándula tiroides utilizando los ecógrafos portátiles. El volumen del lóbulo se mide a través de la profundidad, la anchura y la longitud de cada lóbulo según siguiente fórmula:

$$V \text{ (ml)} = 0.479 \times \text{profundidad} \times \text{anchura} \times \text{longitud (cm)}.$$

El VT es la suma de los volúmenes de ambos lóbulos tiroideos sin incluir el volumen del istmo.

Según criterios ecográficos, una glándula tiroidea será bociosa cuando su volumen se encuentre por encima del p97 del volumen que se encuentra en una región yodosuficiente.

En la siguiente tabla (**Tabla 5**) se puede ver los valores definidos en cuanto a volúmenes de la glándula tiroidea según población:

Tabla 5. p97 género específico para el volumen tiroideo en función de la edad y el área corporal superficial (ACS) medido con ultrasonografía en niños yodo-suficientes de 6 a 12 años¹⁴¹

	♂	♀		♂	♀
Edad (años)	p97	p97	ACS (m ²)	p97	p97
6	2.91	2.84	0.7	2.62	2.56
7	3.29	3.26	0.8	2.95	2.91
8	3.71	3.76	0.9	3.32	3.32
9	4.19	4.32	1.0	3.73	3.79
10	4.73	4.98	1.1	4.2	4.32
11	5.34	5.73	1.2	4.73	4.92
12	6.03	6.59	1.3	5.32	5.61
	1.4	5.98	6.40		
	1.5	6.73	7.29		
	1.6	7.57	8.32		

4.2.2.3. Niveles de TSH neonatal

En 1980, Burrow¹⁵¹ 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 decrece en suficiente cuantía, también lo hace la síntesis de HT, al mismo tiempo que la TSH se eleva, en un esfuerzo inicial por estimular la síntesis de hormonas por el tiroides. Los niveles de TSH en el recién nacido, reflejan de forma directa la adecuación de los niveles de HT para el cerebro^{88,90,152-154}.

Así en poblaciones donde la DY es crónica, encontramos muchos RN con concentraciones de TSH elevada durante las primeras semanas de vida y se denomina hipertirotropinemia transitoria^{88,90,91,152,154,155}.

Desde hace años se ha generalizado la determinación sistemática de TSH neonatal (test de "screening" de 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. La alta rentabilidad de estos "screening" en la detección y tratamiento precoz del hipotiroidismo congénito, está suficientemente validada y justifica la extensión de su uso en todo el mundo¹⁵⁴.

Al realizarse la determinación en grandes capas de la población de RN, nos permite su uso como valoración poblacional, de la ingesta de yodo de la mujer embarazada, y como marcador indirecto de la DY en una población. La TSH neonatal se modifica inversamente a la DY; según la PAHO^{156,157} en áreas con un aporte de yodo suficiente, el HipoT fetal se da en 1/4000 RN (actualmente en nuestro medio la tasa de HipoT fetal está en 1/3000-3500 RN), aumentando los casos de HipoT neonatal a medida que aumenta la DY. Datos más recientes indican que, en poblaciones como Irlanda donde se ha encontrado un empeoramiento en cuanto al grado de NY de la población general medido por la yoduria, ha aumentado la proporción de RN con valores de TSH neonatal > 5 y al revés; en zonas donde se ha llevado a cabo una yodoprofilaxis activa se ha reducido esta proporción¹⁵⁸⁻¹⁵⁹.

Los criterios para determinar la severidad de la deficiencia poblacional de yodo, en función de los niveles de TSH en RN (en sangre completa), se muestran en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Grado de endemia bociosa según TSH neonatal¹⁴¹

Grado de endemia bociosa según TSH neonatal	
Leve	3-19.9 mUI/ml
Moderada	20-39.9 mUI/ml
Grave	>40 mUI/ml

La interpretación puede ser equívoca cuando se usa antisépticos yodados tipo povidona yodada (Betadine) en la antisepsia del parto, pues puede incrementarse los niveles de TSH en el recién nacido. En la **Tabla 7** se muestran los resultados del estudio realizado por el grupo malagueño en la Axarquía¹⁶⁰ comparando los datos de la comarca estudiada con una alta prevalencia de bocio en la población escolar con los de Málaga capital. Como se ve la prevalencia de niños con TSH > 5mU/L es mayor en la zona afectada.

Tabla 7. Prevalencia de niños con TSH > 5 mU/L de la provincia malagueña¹⁶⁰

Prevalencia de niños con TSH > 5 mU/L de la provincia malagueña			
Comarca	Nº de niños en screening	TSH>5mU/L	Porcentaje (%)
Málaga (zona 1)	5125	339	6.6
Málaga (zona 2)	777	58	7.4
Antequera	982	88	9.8
Axarquía	896	84	9.3
Total	7780		

Por otro lado con motivo de evitar la dispersión de la población en el screening neonatal en algunas zonas se realiza el mismo por determinación de TSH en sangre de cordón¹⁶¹ encuentra que la TSH neonatal en sangre de cordón, cuando se compara con T4L de sangre total y T4L de sangre de cordón, tiene mayor especificidad y sensibilidad.

4.2.2.4. Niveles de Tg poblacional

En el informe de la PAHO de 1986¹⁵⁶, se señala que si bien no se le había prestado mucha atención a la Tg en los estudios de DY, la asociación entre bocio endémico y niveles elevados de Tg, hallada en diferentes poblaciones como Nueva Guinea, y en Sicilia y confirmada más tarde en Vietnam por Hersman¹⁶²⁻¹⁶⁴, aportaba un nuevo dato para investigar la severidad de la endemia.

Tras la incorporación de medidas de yodoprofilaxis en estas poblaciones la Tg se reconoce como un buen marcador de endemia bociosa poblacional¹⁶⁵⁻¹⁶⁷.

La DY va a provocar una elevación de los niveles de Tg debido sobre todo a que, a consecuencia de la hiperestimulación por TSH, se produce un acúmulo de Tg en los folículos, que no puede ser utilizada en el proceso normal de síntesis hormonal¹⁶⁷.

Tiene algunos puntos débiles y es que los valores de Tg pueden verse modificados en muchas circunstancias en las que hay una disfunción del tiroides sobre todo por la presencia de anticuerpos antitiroglobulina (Ac-Anti Tg). No obstante es una prueba complementaria que junto con la yoduria nos habla de la NY de una comunidad y a largo plazo, de la resolución de la DY si se han llevado a cabo medidas de yodoprofilaxis. El intervalo de referencia (IR) en niños en edad escolar en muestras de sangre obtenida en papel secante: 4–40 µg/l. En la **Tabla 8** se resume los criterios de los

Organismos Internacionales, para identificar la DY a partir de los valores de Tg (mediana de Tg en ng/ml), en la población que se estudia.

Tabla 8. Severidad de la deficiencia de yodo según mediana de Tg (ng/ml) ¹⁴¹

Severidad de la deficiencia de yodo según mediana de Tg (ng/ml)	
Leve	10-19.9 ng/ml
Moderada	20-39.9 ng/ml
Grave	>40 ng/ml

4.2.2.5. Yodo en leche materna

Por último Semba y Delange¹⁶⁸ han propuesto que la concentración de yodo en la leche materna puede ser un marcador útil para conocer la ingesta de yodo de una población. La OMS propone que la concentración de yodo en la leche materna debe ser de al menos 200 µg/día, aunque los criterios no están sistematizados. En un reciente trabajo realizado en gestantes jiennenses el contenido de yodo en la leche fue de 203,67±120,92 mg/l y este dato se correlacionó significativamente ($p < 0,0001$) con la yoduria de la madre¹⁶⁹.

4.2.3. Indicadores de PROCESO

Por otro lado encontramos los indicadores que evalúan el proceso de yodación de la sal y el uso de la misma a nivel poblacional, nominados como indicadores de proceso; deben evaluar tanto la yodación en las fábricas de sal como el empaquetado y el destino final de la sal así como su penetrancia en los hogares siendo lo óptimo que en el 90% de los hogares se consuma SY. Deben plantearse varias cuestiones a veces difíciles de resolver, entre otras: procedencia de la sal (si es producida localmente o importada), contenido de yodo de la sal que en España está legislado que contenga 60ppm^{170,171} y el contenido de yodo en la sal en el punto de distribución.

El método para determinar el contenido de yodo en la sal es la titración yodométrica¹⁷². El método consiste en preparar unas soluciones reactivas, que pueden

durar periodos variables de tiempo, y realizar el procedimiento tritración utilizando estos reactivos.

4.2.4. Indicadores de SOSTENIBILIDAD

Por último los indicadores que informan sobre si la yodoprofilaxis se ha llevado a cabo con éxito y además puede ser mantenida y evaluada en el tiempo y que no se trate solo de una medida puntual, son los llamados indicadores de sostenibilidad.

Estos indicadores se refieren fundamentalmente a la disponibilidad de SY:

1. Proporción de hogares que consumen SY que sea superior a un 90%. Para ello se puede encuestar a una proporción adecuada de la población
2. Que el contenido de yodo en la sal de los hogares se encuentre entre 15-40 ppm; para ello se puede hacer determinación del mismo mediante test rápidos tomando muestras representativas en los hogares.
3. Contenido de yodo en la sal viene determinado por los reglamentos nacionales y locales¹⁷³ y para ello debe haber una política de reconocimiento periódico para asegurar que se está cumpliendo la normativa. En España se han llevado a cabo algunos estudios para valorar el contenido real de yodo en la SY con resultados poco alentadores^{170,174}.

Otros indicadores se dirigen para conocer el nivel de NY de la población:

- a) La mediana de yoduria en población general debe estar en un rango entre 100–199 $\mu\text{g/l}$.
- b) La mediana de yoduria en gestantes debe encontrarse entre 150–249 $\mu\text{g/l}$.

Tabla 9. Resumen de los criterios para supervisar el progreso hacia la eliminación sostenible de los IDD como un problema de salud pública¹⁴¹

Resumen de los criterios para supervisar el progreso hacia la eliminación sostenible de los IDD (Desórdenes por Deficiencia de yodo) como un problema de salud pública	
INDICADORES	METAS
Yodación de sal Proporción de hogares que usan adecuada sal yodada	> 90%
Yoduria Mediana en población general Mediana en embarazadas	100-199 µg/l 150-249 µg/l
Indicadores programáticos	Logro de 8 de 10 indicadores

Debe existir un comité nacional y a nivel multisectorial determinado por el gobierno que sea responsable de los programas nacionales de eliminación de la yododeficiencia con las siguientes características:

- que sea a nivel nacional
- que exista representación de todos los sectores implicados incluida la industria salinera
- que tengan un papel bien definido
- que realicen reuniones al menos dos veces al año para puesta al día de la situación.

Así mismo se debe contemplar estos programas de erradicación de la DY en el presupuesto nacional en particular en lo que concierne a la producción y distribución de la SY. Es responsabilidad de las autoridades sanitarias el llevar a cabo esta política de control de los programas de yodoprofilaxis proporcionando laboratorios de salud pública en los que se puedan hacer las determinaciones de la yoduria y del contenido de yodo en la sal a fin de reforzar e implementar los programas de yodoprofilaxis que se hayan establecido. Así mismo estos comités nacionales deben proporcionar la información acerca del grado de NY en cada región o país a los organismos internacionales competentes^{114,115} manteniendo una base de datos verídica y actualizada.

4.3. Consecuencias del déficit de yodo durante la gestación

Es importante hacer referencia llegados a este punto, de la importancia de un adecuado aporte de yodo durante la gestación con el fin de evitar posibles secuelas, debido a que la DY supone una de las enfermedades carenciales a nivel mundial más fácilmente prevenibles^{175,176}. Contrariamente a lo que se pensaba durante el siglo XX, la demostración de T4L a nivel del líquido amniótico que circunda al feto ya en la cuarta semana de gestación, confirma que existe una transferencia materno-fetal de T4L y T3L. Cuanto menor sea la cantidad de HT en la madre menos aporte se le hará llegar al feto con las consiguientes consecuencias^{66,109,110,156}. La T3, producida por la acción de la desyodasa D2 sobre la T4L materna, ejerce un papel fundamental en el desarrollo del cerebro fetal^{134,177,178}. Es tal la importancia del aporte materno, que incluso a partir de la segunda mitad del embarazo, cuando el tiroides del feto es capaz de sintetizar sus propias hormonas, entre el 25-50% de la T4L cerebral en el feto es de aporte de la progenitora^{47,179,180}. Una ingesta inapropiada de yodo crea en las gestantes unas consecuencias tanto para el propio proceso de gestación como sobre la prole. Así se aprecia un aumento de la glándula tiroides en las madres, aumenta el riesgo de infertilidad, de aborto, de muerte fetal intrauterina y de malformaciones congénitas. También la gestante está expuesta a sufrir estados hipertensivos durante el embarazo, retraso del crecimiento intrauterino, parto pretérmino y otras complicaciones obstétricas tempranas y tardías^{36,37,50,62,63,112,146}.

En cuanto a las consecuencias de la DY en la descendencia, numerosos estudios asocian dicha deficiencia con afectación del desarrollo neurointelectual del recién nacido, desde estadios leves a su expresión más severa como sería el cuadro de cretinismo endémico. Esta entidad clínica polimórfica engloba alteraciones severas e irreversibles en el desarrollo cerebral, con el consecuente retraso mental y una serie de signos entre los que destacamos estrabismo, sordomudez, trastornos de la marcha, espasticidad, inmadurez sexual, enanismo y mixedema¹⁸¹⁻¹⁹⁷.

Tabla 10. Espectro de desórdenes por déficit de yodo (adaptado de Hetzel, Laurberg y cols.)¹⁸³

EDAD	REPERCUSIONES
Cualquier edad	Bocio, hipotiroidismo, alteración de las capacidades mentales, aumento susceptibilidad radiaciones nucleares.
Feto	Aborto, muerte fetal, anomalías congénitas, aumento mortalidad perinatal, cretinismo neurológico y mixedematoso, deficiencia metal y déficits motores.
Recién nacido	Hipotiroidismo neonatal
Niños y adolescentes	Retraso mental y desarrollo físico
Adultos	Bocio y demás complicaciones

5. PATOLOGÍA TIROIDEA

La patología tiroidea es una de las enfermedades más prevalentes en la práctica clínica habitual que se expresan en un espectro amplio y variado de manifestaciones clínicas, bioquímicas y morfológicas de la glándula tiroidea¹⁹⁸⁻²⁰³.

La patología más frecuente es la disfunción tiroidea, es decir, una producción anormal de hormonas tiroideas y también la presencia de nódulos tiroideos.

Según el estudio Di@betes²⁰⁴ la prevalencia del hipotiroidismo en España se sitúa en el 9.1% y el hipertiroidismo en 0.8%. Toda la patología tiroidea fue más prevalente en mujeres que en hombres; así, para el hipotiroidismo la prevalencia fué de un 13.3% en mujeres frente a un 4.7% en hombres.

El hipertiroidismo también es más frecuente en mujeres siendo la prevalencia un 1% frente a un 0.6% en hombres^{204,205}.

En cuanto a la presencia de nódulos tiroideos, estudios epidemiológicos exponen una gran variabilidad en su prevalencia como hallazgo ecográfico, variando de un 19-67%. Clásicamente la prevalencia en sujetos por palpación del cuello estaba en torno a un 5%. Igualmente es más frecuente en mujeres que en varones y más frecuente en mujeres que han tenido hijos que en las que no han tenido hijos. La diferencia hombre/mujer es de 1/5^{206,207}.

5.1.HIPOTIROIDISMO

El HipoT se define como la situación resultante de la disminución de producción de HT; el HipoT primario es la patología tiroidea más frecuente, con una prevalencia para una población mediterránea con media de edad de $44,8 \pm 15,2$ del 8,9%^{34,208-214}.

En el conjunto del Estado español, el consumo terapéutico de hormona tiroidea (T4L) experimentó, en el período 1996-1999, un incremento del 26,4%, y pasó de 3,2 a 4,3 dosis diarias definidas (DDD) por 1.000 habitantes. Datos recientes arrojan una cifra cercana al 1% de la población adulta en tratamiento con T4L. En Jaén el DDD por mil tarjetas y día viene recogido en la siguiente **Tabla 11**. (Cortesía de Dolores Morales, Farmacéutica del DS Jaén y Jaén Sur).

Tabla 11. DDD por mil tarjetas y día en dos distritos sanitarios de Jaén.

EN- DIC 2015		Importe	Envases	DTD (DDD por mil tarjetas y día)
LEVOTIROXINA	D.JAEN- JAÉN SUR	121.198,90	28.389	14,46
LEVOTIROXINA	D.JAEN SUR	45.544,62	10.968	16,56
LEVOTIROXINA	D.JAEN	75.654,28	17.421	13,46
EN- NOV 2016		Importe	Envases	DTD (DDD por mil tarjetas y día)
LEVOTIROXINA		117.714,58	27.721	15,48
LEVOTIROXINA	D.JAEN SUR	43.526,97	10.498	17,55
LEVOTIROXINA	D.JAEN	74.187,61	17.223	14,51

Los resultados de estudios españoles realizados con determinación de niveles plasmáticos de HT revelan unos porcentajes de población afectada en torno al 1,2% para el HipoT clínico y hasta del 3,5% si se incluye el HipoT sc. En las mujeres, el porcentaje de afección es mucho mayor, entre el 3,2 y el 7,8% (sobre todo a costa del subclínico)²¹¹

Las causas del HipoT primario se recogen en la tabla siguiente, siendo la tiroiditis linfocitaria crónica su causa más común. Existe otras causas, como los trastornos tiroideos secundarios al déficit de yodo, pacientes sometidos a tiroidectomía total o subtotal por causa bociógena o tumoral, etc. En la **Tabla 12** detallamos los diferentes tipos y causas de HipoT^{215,216}.

Tabla 12. Causas del hipotiroidismo (Tomado del Manual de Diagnóstico y tratamiento del HipoT)²¹⁵

HIPOTIROIDISMO PRIMARIO	
Etiología	Factores desencadenantes y/o relacionados
Tiroiditis autoinmune crónica (tiroiditis de Hashimoto)	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotiroidismo clínico • Hipotiroidismo subclínico
Iatrogénico	<ul style="list-style-type: none"> • Tiroidectomía • Dosis terapéutica de I131 • Radioterapia externa
Drogas	<ul style="list-style-type: none"> • Tionamidas • Amiodarona • Litio • Interferón alfa • Perclorato
Enfermedades Infiltrativas	<ul style="list-style-type: none"> • Tiroides de Riedel • Hemocromatosis • Sarcoidosis • Amiloidosis
Hipotiroidismo congénito	<ul style="list-style-type: none"> • Disgenesia tiroidea: agenesia, hipoplasia, ectopia • Dishormonogénesis: defectos del transporte de yodo (mutaciones del NIS, pendrina).
Hipotiroidismo transitorio	<ul style="list-style-type: none"> • Tiroiditis indolora o silente • Tiroiditis postparto • Tiroiditis subaguda
Déficit y exceso de yodo	
HIPOTIROIDISMO SECUNDARIO O CENTRAL	
Etiología	Factores desencadenantes y/o relacionados
Tumores	<ul style="list-style-type: none"> • Adenoma hipofisario • Craneofaringioma • Disgerminoma, metástasis
Cirugía, radioterapia	
Vascular	Necrosis isquémica y hemorrágica
Enfermedades Infiltrativas	<ul style="list-style-type: none"> • Hemocromatosis • Sarcoidosis
Hipofisis linfocitaria	
Congénito	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoplasia hipofisaria • Displasia septo-óptica
HIPOTIROIDISMO “PERIFÉRICO”	
Resistencia a las hormonas tiroideas Hipotiroidismo por consumo.	

El HipoT de causa congénita tiene una incidencia de 1:2500 a 1:4000 recién nacidos. En el caso que la madre posea anticuerpos que bloquean al receptor de TSH (TSH-R) o haya recibido fármacos antitiroideos, este cuadro puede ser transitorio, pero la mayoría de las ocasiones es permanente. En el mayor porcentaje de los casos (85%) se debe a una agenesia de la glándula tiroidea; pero también puede ser causada por errores congénitos en la síntesis de HT. Cada vez se identifican más las mutaciones causantes de HipoT congénito, pero la mayoría suelen ser idiopáticas. Normalmente cursan de modo asintomático (aunque en ocasiones puede apreciarse ictericia

prolongada, trastornos de alimentación, hipotonía, macroglosia, retraso maduración ósea, hernia umbilical o incluso clínica de adulto), pero este problema se ha solventado gracias a la implantación de cribado neonatal (determinación de TSH o T4L en muestras por punción en talón)^{154,215}.

La causa más frecuente de HipoT primario es la de origen autoinmune fundamentalmente Tiroiditis linfocitaria crónica y Tiroiditis de Hashimoto; en zonas con adecuada NY el 90% de los sujetos con HipoT primario tienen presencia de Anticuerpos antiperoxidasa (Ac-Anti TPO); en una primera fase los niveles de HT se mantienen compensados a expensas de una elevación de TSH, atravesando por tanto por un estadio de HipoT sc etapa donde los síntomas apenas son evidenciables y que da paso a una situación de HipoT clínico manifiesto, con clínica notable, niveles de T4L muy descendidos y de TSH más elevados (habitualmente TSH > 10mU/L). La prevalencia es mayor en mujereses mayor en todas las razas y el diagnóstico aumenta con la edad.

En cuanto a las manifestaciones clínicas del HipoT en adultos suele ser variable. El comienzo del cuadro suele ser gradual, incluso no ser evidenciable por el paciente. En algunos casos como ocurre con los pacientes con tiroiditis de Hashimoto, perciben, además, un aumento del tamaño en la glándula (bocio). Por el contrario en aquellas patologías que provocan la disfunción tiroidea (como tiroiditis atrófica o Hashimoto avanzado), presentan signos y síntomas claros de hipotiroidismo sin que haya un aumento del tamaño de la glándula (**Tabla 13**)¹⁹⁹⁻²⁰⁰.

Tabla 13. Clínica Hipot (Tomada de guía SEMERGEN 2008)¹⁹⁹

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL HIPOTIROIDISMO				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Ocasionales	Raras
Generales	Astenia Aumento de peso Intolerancia al frío		Anorexia	
Neurológicas	Somnolencia Bradipsiquia Lentitud movimientos	Pérdida de memoria Parestesias en manos	Cefalea Disminución reflejos Bradilalia	Coma Paranoia Demencia
Piel y anejos	Piel seca	Palidez Caída pelo Edema periorbitario	Edemas Fascies abotargada e inexpresiva	Hipercarotinemia Mixedema Fragilidad ungueal
Cardiovasculares		Bradicardia	Hipotensión Hipertensión Cardiomegalia Insuficiencia cardíaca Derrame pericárdico	
Respiratorias	Ronquera		SAOS Debilidad musculatura respiratoria	Derrame pleural Disminución difusión
Digestivas	Macroglosia	Estreñimiento	Íleo paralítico Megacolon Atonía vesicular	
Analíticas	Aumento colesterol	Elevación transaminasas Hiponatremia Anemia normocítica	Elevación CPK Hiponatremia Anemia macrocítica Hiperprolactinemia Hipoglucemia	
Otros		Alteraciones menstruales Pérdida libido Artralgias	Hipoacusia Menorragia Impotencia	

Se produce disminución de la sudación, la piel está seca con adelgazamiento de la epidermis e hiperqueratosis del estrato córneo. Aparece un engrosamiento de la piel, pero sin fovea (mixedema) ya que se aumenta el atrapamiento de agua por el alto contenido en la piel de glucosaminoglucanos; dando de este modo las características fenotípicas conocidas de esta patología, como son una cara hinchada con párpados edematosos y edema pretibial sin fovea. Aparece palidez cutánea (a veces tinte amarillento por acumulación de carotenos); retraso en el crecimiento de las uñas, el pelo está seco, quebradizo y cae fácilmente. Otro aparato afectado, es el digestivo caracterizándose por estreñimiento con aumento de peso, aún con escaso apetito. Libido disminuida en ambos sexos; en mujeres, oligomenorrea o amenorrea y menorragia. Se

aprecia una disminución en la fertilidad y aumento en la incidencia de abortos. A nivel cardíaco, se observa disminución en la contractilidad y frecuencia cardíaca, disminuyendo así el volumen sistólico y apareciendo bradicardia. Generalmente aparece hipertensión diastólica, por aumento de las resistencias periféricas. Puede aparecer derrame pericárdico; el líquido puede acumularse del mismo modo en oído medio (provocando hipoacusias de conducción) y a nivel de pleura pulmonar, provocando disnea, fatiga de músculos respiratorios, reducción del impulso ventilatorio o apnea del sueño. Frecuentes son también los síndromes por atrapamiento, como en el síndrome del túnel carpiano, así como deterioro de la función muscular, con calambres, rigidez y dolor. A nivel neurológico, la memoria y la atención están disminuidas y ocasionalmente puede aparecer ataxia cerebelosa reversible, demencia, psicosis y coma mixedematoso. La voz ronca se debe a la acumulación de líquido en las cuerdas vocales y la lengua¹⁹⁹.

En lo referente al diagnóstico de esta patología, éste es clínico pero fundamentalmente analítico, mediante la determinación de las HT y de anticuerpos antitiroideos.

Una vez filiada la hipofunción tiroidea se inicia tratamiento con levotiroxina diaria (aproximadamente $1.5\mu/\text{kg}$), ajustando la dosis en función de los niveles de TSH siendo el objetivo mantener ésta en torno a la mitad inferior del IR. La clínica de hipotiroidismo va desapareciendo paulatinamente y en caso de necesidad de ajuste de dosis por persistencia de TSH alta, se incrementarán en 12.5 o 25 μg de levotiroxina y en caso de TSH suprimida, se reducirá la dosis en iguales magnitudes. Una vez estabilizados los niveles de TSH se recomienda control analítico anual^{215,216}.

En el siguiente algoritmo se recogen el protocolo diagnóstico y terapéutico a seguir en el HipoT en población adulta (**Ilustración 3**)¹⁹⁹.

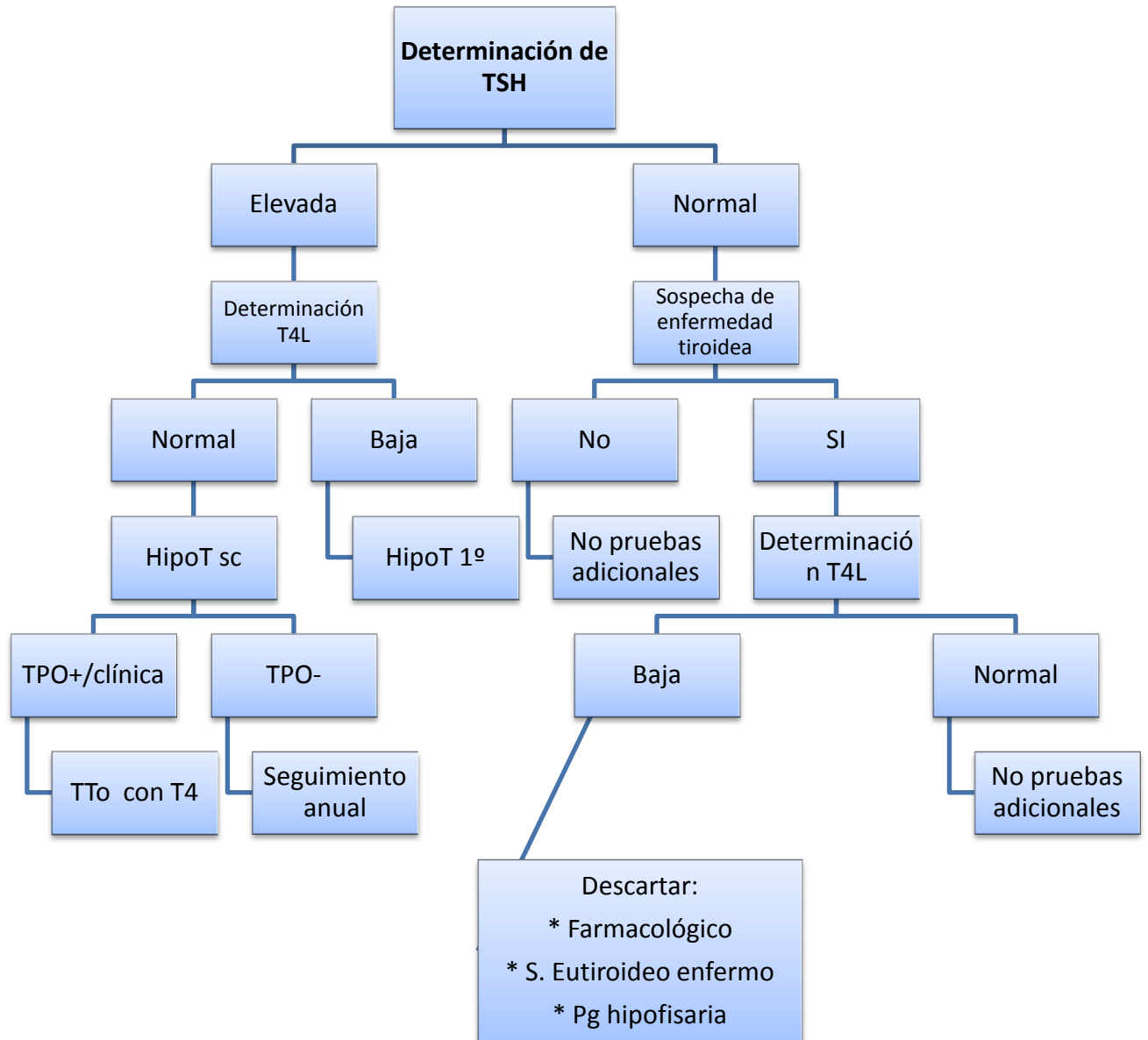


Ilustración 3. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento del HipoT^{1º}

5.2.HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

Una situación especial de HipoT, serán aquellos pacientes que presentan niveles normales de T4L, pero los niveles de TSH están elevados. Esta situación se conoce como HipoT sc; ha sido asociada a la aparición de un aumento del riesgo cardiovascular, aumento de la patología psiquiátrica y osteomuscular¹⁸⁷⁻¹⁸⁹.

Según la guía publicada en 2013 por la European Thyroid Association deben diferenciarse dos categorías de HipoT sc, en función de la elevación de TSH. En primer lugar aquellos casos que la TSH está moderadamente elevada (4.0-10.0mU/l) y aquellos cuyos valores hormonales están muy elevados (>10.0mU/l); según estas categorías la ETA ha creado un algoritmo de manejo del HipoT sc, en función también de la edad, ya que en sujetos de edad avanzada los rangos de referencia de TSH se van ampliando, como adaptación fisiológica (**Ilustración 4**)⁸⁴.

Por tanto estará indicado el tratamiento de los pacientes con diagnóstico analítico de hipotiroidismo subclínico que presenten niveles de TSH mayores de 10 μ U/ml; también en sujetos con el rango de TSH entre 5-10 μ U/ml con Ac-Anti TPO positivos, embarazo, niños, bocio y pacientes con clínica²¹⁸⁻²²⁴.

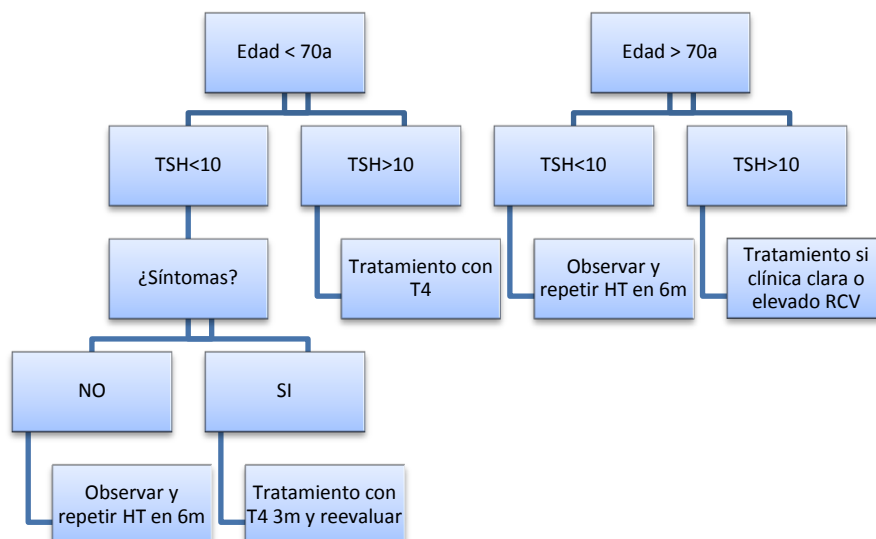


Ilustración 4. Algoritmo terapéutico del HipoT Sc según la ETA (Imagen tomada de la Guía ETA 2013)⁸⁴

5.3.HIPERTIROIDISMO (HiperT)

Este cuadro se debe al exceso en la producción de hormonas tiroideas. Las principales causas de tirotoxicosis son el HiperT primario por enfermedad de Graves, el bocio multinodular tóxico y los adenomas tóxicos^{6,216,225,226}. En la **Tabla 14** se detallan las principales causas de tirotoxicosis²⁰⁰.

Tabla 14. Causas de HiperT (Tomada de la guía SEMERGEN 2008)²⁰⁰

CAUSAS DE HIPERTIROIDISMO
<p>HIPERTIROIDISMO PRIMARIO:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Graves • Bocio multinodular tóxico • Adenoma tóxico • Metástasis de cáncer de tiroides funcionante • Mutación activadora (autosómica dominante) del receptor de TSH • Estruma ovárico • Sustancias: exceso de yodo (fenómeno Jod-Basedow)
<p>TIROTOXICOSIS SIN HIPERTIROIDISMO</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiroiditis subaguda • Tiroiditis silente • Otras causas de destrucción tiroidea: amiodarona, radiación, infarto de adenoma • Ingesta excesiva de HT (tirotoxicosis facticia) o de tejido tiroideo
<p>HIPERTIROIDISMO SECUNDARIO</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adenoma hipofisario productor de TSH • Síndrome de resistencia a la HT (algunos pacientes pueden tener características de tirotoxicosis) • Tumores secretores de gonadotropina coriónica • Tirotoxicosis gravídica

5.3.1. La **enfermedad de Graves-Basedow** supone el 60-80% de los casos de HiperT, con prevalencia variable según las poblaciones, en función de la ingesta de yodo. Este cuadro suele aparecer posterior a la adolescencia, con mayor frecuencia en mujeres entre 20 y 50 años, presentando predisposición familiar (asociado con HLA DR3 y B8). Se trata de una patología de base autoinmune, en la que aparecen anticuerpos TSI dirigidos contra el receptor de TSH (TSH-R, entre otros), produciendo la activación del mismo (efecto TSH-like) dando lugar al crecimiento del tiroides (bocio) y a un aumento de la síntesis de HT²²⁶⁻²³⁰. La clínica extratiroidea, como oftalmopatía y dermopatía, se debe a la activación de mediación inmunológica de los fibroblastos (causada por células T infiltrantes

locales y citocinas derivadas de macrófagos, como ITF γ , factor de necrosis tumoral, IL-1) en los músculos extraoculares y la piel, produciéndose acúmulo de glucosaminoglicanos con el consiguiente atrapamiento de agua y edema. Posteriormente aparecerán fenómenos de fibrosis. En la **Tabla 15** se presentan los síntomas y signos de la enfermedad de Graves-Basedow²⁰⁰.

Tabla 15. Clínica del HiperT (Tomada de la guía SEMERGEN 2008)²⁰⁰

Manifestaciones clínicas del HiperT	
Síntomas	Signos
Nerviosismo Hipersudoración Intolerancia al calor Palpitaciones Debilidad muscular Pérdida de peso Aumento del apetito Aumento del número de deposiciones	Taquicardia Temblor Piel caliente y húmeda Eritema palmar Fragilidad capilar Onicolisis, acropaquias Hiperactividad Bocio Oftalmopatía: retracción palpebral, exoftalmos uni o bilateral, edema periorbitario, quemosis ocular Fibrilación auricular Soplos cardíacos Ginecomastia Aumento de los reflejos osteotendinosos

El estado tirotóxico puede provocar estados hipertensivos y un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en el caso de que el paciente la sufriera previamente. En los pacientes ancianos suele asociarse con mayor frecuencia a fibrilación auricular, que suele ser resistente a las dosis habituales de digitálicos.

A la exploración el paciente muestra piel caliente y húmeda, se puede apreciar eritema palmar, onicolisis (uñas de Plummer), prurito y urticaria; aparecen placas pruriginosas, indoloras, elevadas, hiperpigmentadas sobre todo en región pretibial, hallazgo conocido como mixedema pretibial. El pelo se vuelve fino y en un 40% de los sujetos aparece alopecia difusa que persiste meses después de conseguir un estado eutiroides.

Como resultado de la hiperactividad simpática, en cualquier tipo de tirotoxicosis puede aparecer la retracción palpebral con signo de Moebius (pérdida de la convergencia ocular) y puede llegar a visualizarse la esclera cuando se baja

la mirada (signo de Von Graefe), creando la mirada típica de asombro, ocasionado por el aumento de tamaño de los músculos extraoculares. Las primeras manifestaciones de oftalmopatía suelen ser sensación de arena en los ojos, molestias oculares y lagrimeo excesivo. Un tercio de los pacientes llegan a desarrollar proptosis, que en los casos graves provoca la exposición del globo, y lesiones corneales. También aparece edema periorbitario, inyección de esclerótica y quemosis. Si la inflamación muscular es muy evidente, el paciente puede sufrir diplopia cuando mira hacia arriba y hacia un lado. La manifestación más grave de la oftalmopatía y la compresión del nervio óptico en el vértice orbitario, provocando edema de papila con defectos campimétricos y en caso de no recibir tratamiento, pérdida permanente de la visión. La acropaquia tiroidea que da forma de dedos de palillo de tambor, aparece en menos del 1% de los pacientes con Graves²³². Como consecuencia a largo plazo si no se trata puede aparecer osteopenia, hipercalcemia leve con el consiguiente aumento de la tasa de fracturas en estos pacientes e hipertrofia del ventrículo izquierdo.

El diagnóstico se realiza por la clínica, y la determinación de los niveles de HT, estando la TSH suprimida con niveles de T3 y T4 (totales y libres) aumentados. A fin de filiar el diagnóstico adecuadamente se debe realizar determinación de las inmunoglobulinas estimulantes del tiroides y gammagrafía con tecnecio 99 (Tc^{99})²³⁰.

El algoritmo de diagnóstico y tratamiento del HiperT queda recogido en el siguiente gráfico (**Ilustración 5**)⁶:

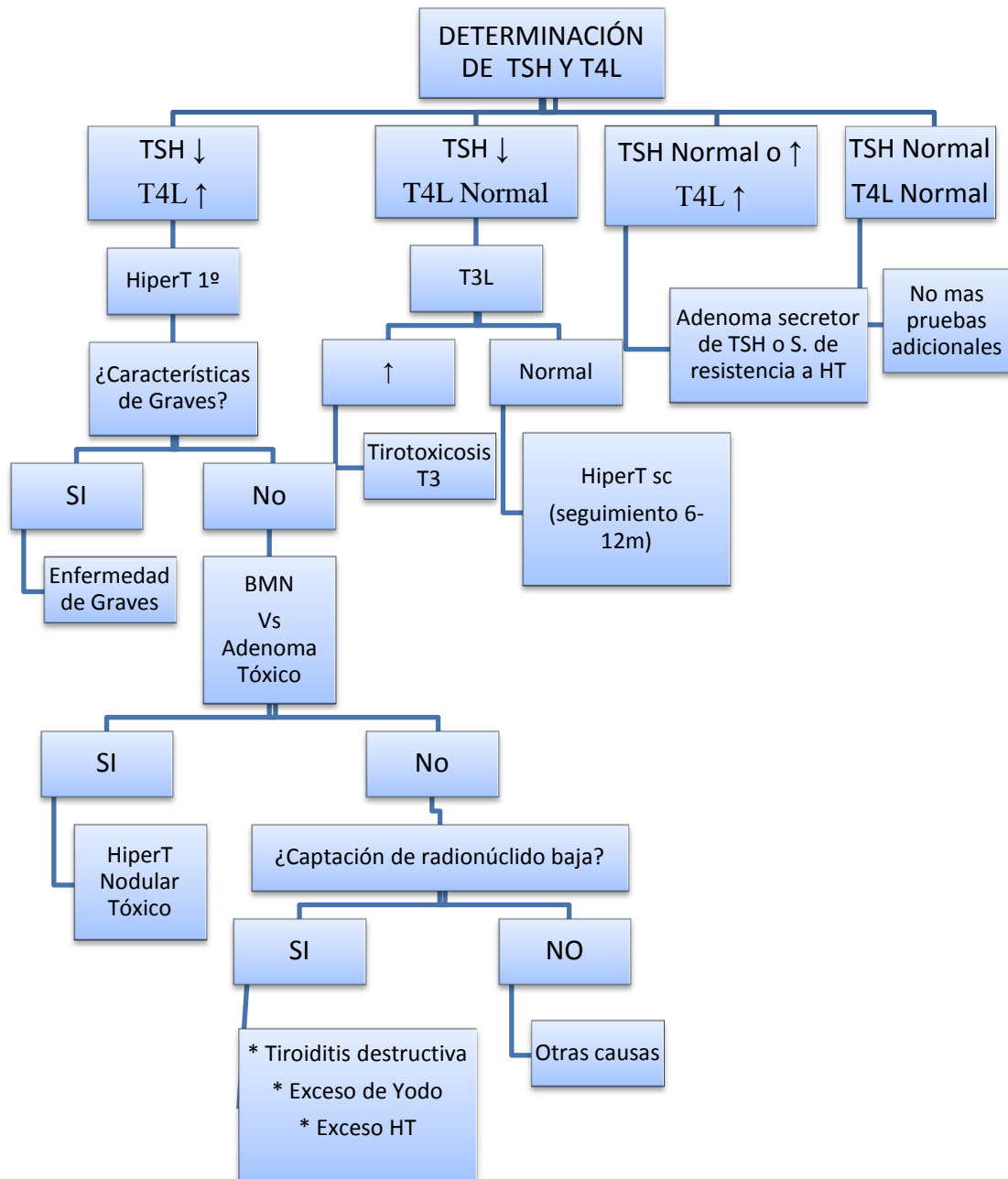


Ilustración 5. Algoritmo diagnóstico del HiperT (Tomado del Manual de M. Interna Harrison)⁶

En lo referente al tratamiento del HiperT, se recomienda el uso de fármacos antitiroideos (ATTS): Metimazol, Propilthiouracilo y Carbimazol que

actúan bloqueando la síntesis de HT y también inhibiendo la transformación periférica de T4 a T3. Se aconseja el uso de betabloqueantes para reducir la sintomatología betadrenérgica e incluso corticoides cuando las manifestaciones clínicas son muy graves. En situaciones en las que no se revierte la situación de HiperT tras meses de tratamiento con ATTS se aconseja un tratamiento definitivo, bien I-131 o bien cirugía dependiendo de las características clínicas individualizadas de cada paciente^{231,232}.

5.3.2. **Bocio multinodular tóxico (BMNT)** o enfermedad de Plummer: la prevalencia de esta patología es variable en función del grado de NY. Es la causa más frecuente de HiperT en ancianos; además de las características del bocio, la clínica viene determinada por la aparición de un estado de Hipertiroidismo subclínico (HiperT sc) o tirotoxicosis leve, siendo la clínica menos florida que el HiperT por enfermedad de Graves-Basedow; predominan los síntomas cardiovasculares y la apatía. El diagnóstico: presencia de TSH indetectable con T3L y T4L elevadas y en la gammagrafía tiroidea con Tc⁹⁹, presencia de nódulos hipo e hipercaptantes. El tratamiento de elección es la administración de I¹³¹. En pacientes con bocio de gran tamaño y/o nódulos con punción sospechosa de malignidad, el tratamiento de elección es la cirugía: tiroidectomía total^{216,230}.

5.3.3. **Adenoma tiroideo tóxico:** más frecuente en mujeres entre 30-50 años; se caracteriza por la presencia de HiperT primario con hallazgo gammagráfico de un nódulo único hipercaptante (**Ilustración 6**). La severidad del cuadro es variable ya que puede manifestarse como un hipertiroidismo subclínico, es decir, TSH frenada y T4L normal o elevada. El tratamiento^{231,233} de elección es la administración de I¹³¹.

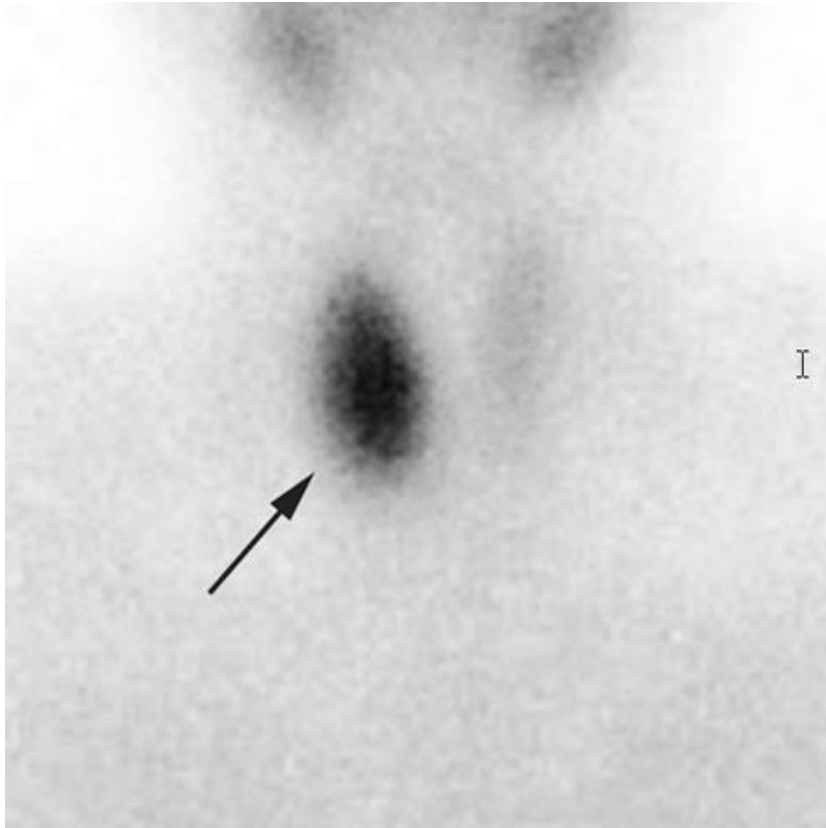


Ilustración 6. Nódulo hipercaptante por gammagrafía (tomada de Google imágenes)

- 5.3.4. **Tirotoxicosis facticia:** HiperT ocasionado por la ingesta voluntaria o no, de grandes cantidades de HT. En estos casos no suele existir bocio en los pacientes^{6,216}.
- 5.3.5. **Efecto Jod-Basedow:** inducción de estados hipertiroideos ocasionados por el aporte excesivo de yodo bien por el uso de algunos fármacos ricos en yodo (amiodarona) o bien por el uso de contrastes yodados^{6,216}.
- 5.3.6. **HiperT secundario y terciario:** ocasionados frecuentemente por un macroadenoma hipofisario productor de TSH. El paciente suele tener un bocio

difuso. Encontramos un aumento de T3L y T4L con TSH elevada o inapropiadamente normal (ausencia de respuesta de la TSH con el test de TRH). El estudio se completa evidenciando el macroadenoma hipofisario mediante pruebas de imagen^{6,216}.

- 5.3.7. **Otras:** HiperT por tejido tiroideo ectópico (metástasis de carcinoma folicular de tiroides) y en caso de tumores trofoblásticos (secreción excesiva de betaHCG que hiperestimula al tiroides por su similitud con la TSH)^{6,216}.

5.4. BOCIO Y ENFERMEDAD TIROIDEA NODULAR

El bocio según definición de la OMS, es todo aumento de la glándula tiroides independientemente de cómo funcione. El bocio puede ser difuso o nodular. Las situaciones de DY, defectos en la biosíntesis del tiroides, enfermedades autoinmunitarias o nodulares pueden ocasionar el aumento del tamaño de la glándula. En el caso del DY o en los defectos de biosíntesis se asocian a una disminución de la eficacia de producción de HT, que conduce a un aumento de los niveles de TSH que produce una hiperplasia e hipertrofia de la glándula como mecanismo compensador ante la falta de HT^{144-146,152,233}. En el caso de la tiroiditis de Hashimoto, el bocio se produce por defectos adquiridos en la síntesis hormonal, lo que conduce a la elevación de la TSH y consiguiente aumento del tamaño (también inducido por la infiltración linfocitaria y los factores de crecimiento asociados). En la enfermedad de Graves el bocio es secundario a los efectos de los TSI mediados por el receptor de TSH. En el caso de la enfermedad nodular se produce un crecimiento desordenado de los folículos asociado a un gran desarrollo de fibrosis. La patología tiroidea es frecuente en adultos, dichos nódulos pueden ser únicos o múltiples, y funcionales o no funcionales. Veámoslos más detalladamente:

- 5.4.1. Bocio difuso no tóxico (simple): en este caso se produce un aumento difuso del tamaño de la glándula tiroides (**Ilustración 7**) en ausencia de nódulos ni hipertiroidismo (bocio difuso no tóxico)^{6,142}. En ocasiones se denomina bocio simple por la ausencia de nódulos, o bocio coloide, por la presencia de folículos

uniformes llenos de coloide. Por norma general la causa principal de este tipo de bocio es el DY. Es más frecuente en mujeres adolescentes, probablemente por su mayor prevalencia de enfermedad autoinmune subyacente y el aumento de las necesidades de yodo en la gestación. Generalmente los bocios son asintomáticos por conservar la normalidad de la función tiroidea. En caso de dolor localizado y súbito, podemos pensar en la posibilidad de la hemorragia de alguno de los quistes. Si el agrandamiento del tiroides es notable, puede ocasionar la compresión traqueal o esofágica, aunque no suele ser usual¹⁴³. El bocio retroesternal puede obstruir el estrecho torácico superior. Por signo de Pemberton se conoce a los síntomas de desfallecimiento con congestión facial y obstrucción venosa yugular cuando se elevan los brazos por encima de la cabeza. Debemos descartar mediante estudio analítico a todos los pacientes con bocio, la posibilidad de disfunción tiroidea¹⁴⁸.

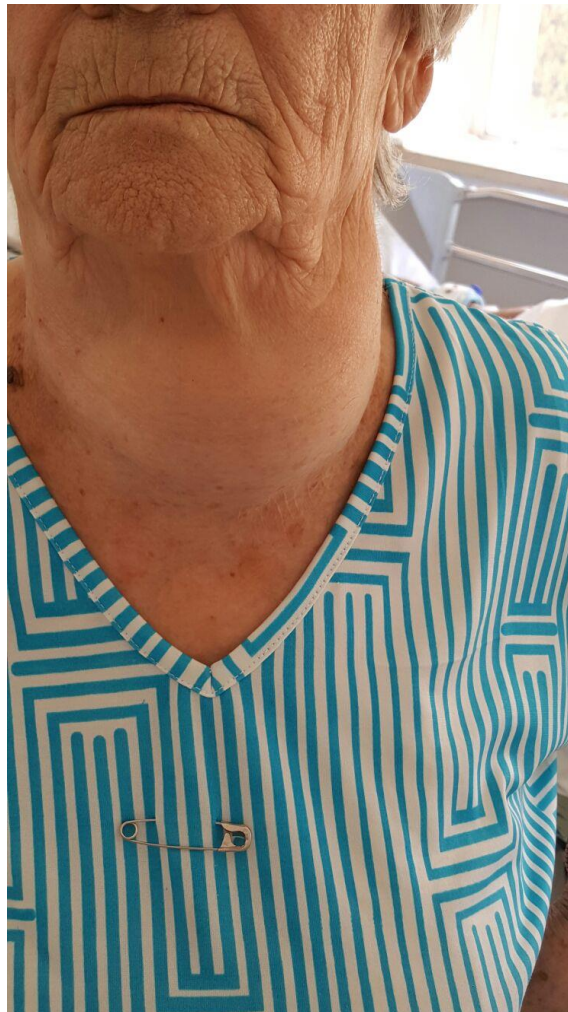


Ilustración 7. Imagen cedida de la videoteca de la UGC Endocrinología y Nutrición. CH Jaén

- 5.4.2. Bocio multinodular (BMN) no tóxico: es un trastorno frecuente que afecta entre el 2 y el 12% de la población, con mayor incidencia en mujeres y aunque es más frecuente en zonas de baja nutrición yódica, no es exclusivo ya que se asocia a influencias genéticas, autoinmunitarias y ambientales. El tamaño y la histología de los nódulos es variable. La fibrosis es extensa y pueden observarse áreas de hemorragia o infiltración linfocítica¹⁴⁵. La mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos y generalmente eutiroides. Es infrecuente pero pueden aparecer síntomas compresivos en el caso que el tamaño sea importante. En el caso de aparición de ronquera, por afectación del nervio laríngeo recurrente, deberemos descartar un proceso maligno en el interior del bocio¹⁴². **(Ilustración 8)**

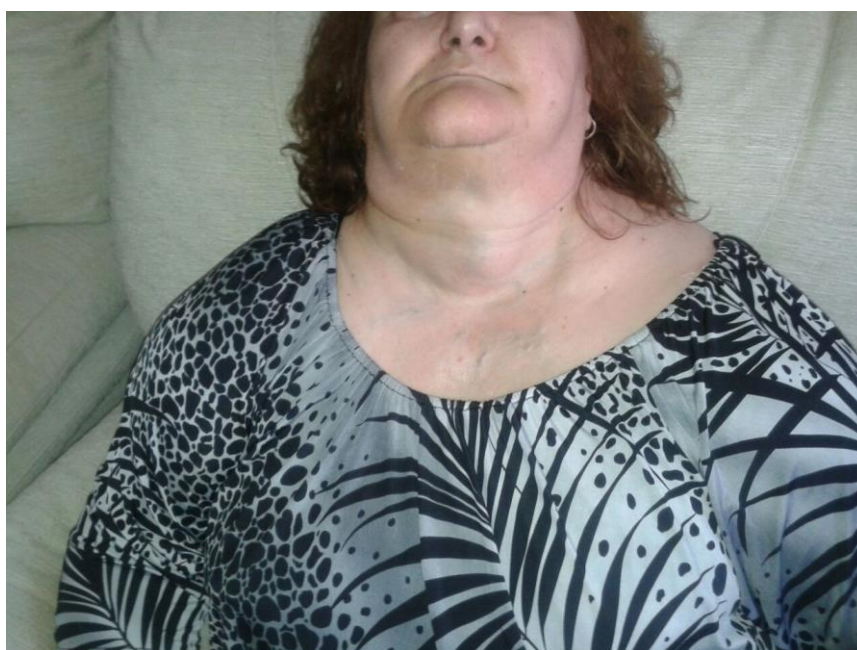


Ilustración 8. Imagen cedida de la videoteca de la UGC Endocrinología y Nutrición. CH Jaén

- 5.4.3. Bocio multinodular tóxico o enfermedad de Plummer: visto en anteriores apartados^{145,148}.

5.4.4. Nódulo solitario hiperfuncionante: visto en anteriores apartados.

5.5.SÍNDROME DEL EUTIROIDEO ENFERMO: ante una situación de una patología aguda de cualquier etiología, puede aparecer un estado anómalo de los niveles de TSH u HT, sin necesidad que el tiroides esté realmente enfermo. Esta situación suele ser secundaria a la liberación de citocinas en estos estados de gravedad. Generalmente lo que aparece es una disminución de T3 total y libre, con niveles de T4 y TSH normales¹⁹⁹.

5.6.TIROIDITIS^{234,235}:

5.6.1. Tiroiditis aguda: se trata de un proceso infrecuente cuya causa principal es la infección supurativa de la glándula. Los pacientes refieren dolor tiroideo, un dolor localizado a nivel de garganta y también otalgia, puede haber un pequeño aumento de la glándula, la cual se encuentra hipersensible asociado a eritema y calor en la piel que recubre el tiroides. Puede aparecer fiebre, disfagia y eritema localizado en la zona y linfadenopatías. La función tiroidea es normal con aumento de la velocidad de sedimentación globular (vsg) y leucocitosis²³⁶⁻²⁴².

5.6.2. Tiroiditis subaguda (tiroiditis de Quervain, tiroiditis granulomatosa o tiroiditis viral): resulta difícil identificar con certeza la etiología viral del cuadro (virus de la parotiditis, Coxsackie virus, virus de la gripe, adenovirus, virus Echo, etc). Se produce un infiltrado inflamatorio en el tiroides, que altera los folículos y aparecen células gigantes multinucleadas en su interior, que progresan formando granulomas con fibrosis, volviendo a ser un tiroides normal tras meses de evolución. En la primera etapa de destrucción folicular, se produce la liberación de Tg y de HT, que provoca un aumento de los niveles de hormonas libres con la supresión de la TSH. Tras unas semanas aparece una situación de HipoT por

consumo de la reserva hormonal en la glándula. Finalmente los niveles hormonales vuelven a la normalidad a medida que la enfermedad cede. En gran parte de las ocasiones la clínica semeja un cuadro viral faríngeo, por lo cual su diagnóstico pasa inadvertido. Apreciamos mayor incidencia en mujeres de edades comprendidas entre 30 y 50 años, las cuales cuentan un cuadro febril con una glándula dolorosa y aumentada de tamaño. En función de la fase, podremos apreciar clínica asociada a los distintos niveles hormonales. En sujetos con autoinmunidad predisponente puede aparecer un HipoT permanente. El diagnóstico viene hecho por una ausencia de captación en la gammagrafía con Tc^{99} , la presencia de TSH frenada con HT elevadas o en límite superior de la normalidad y elevación de la vsg²³⁶⁻²⁴².

5.6.3. Tiroiditis silente (tiroiditis indolora) a aquella tiroiditis subaguda que aparece en sujetos con enfermedad tiroidea autoinmunitaria subyacente, con clínica similar a una tiroiditis subaguda pero sin hipersensibilidad local y con vsg y gammagrafía con Tc^{99} normales. Cuando aparece unos meses después de un embarazo se le conoce como tiroiditis puerperal²³⁶⁻²⁴².

5.6.4. Tiroiditis crónica: la tiroiditis de Hashimoto es la causa más frecuente de tiroiditis crónica. Se trata de un trastorno autoinmunitario con bocio variable y de consistencia dura no doloroso; la función tiroidea inicialmente normal, se sigue de un HipoT primario, salvo en aquellas ocasiones que acontece un HiperT con títulos elevados de Ac-Anti TPO (hashitoxicosis). Otra etiología de tiroiditis crónica, la tiroiditis de Riedel, que es más frecuente en mujeres de mediana edad, cursa como un bocio insidioso e indoloro que provoca síntomas compresivos locales a nivel de esófago, tráquea, venas y nervios del cuello. No aparece disfunción tiroidea a pesar que la glándula se presenta invadida de fibrosis²³⁷⁻²⁴².

En la siguiente tabla (**Tabla 16**) se muestra la clasificación de las Tiroiditis propuesta por la American Thyroid Association (ATA), con las principales características de las mismas²⁴².

Tabla 16. Clasificación de Tiroiditis según la ATA²⁴².

TIPO	CAUSA	CLÍNICA	DIAGNÓSTICO	DURACIÓN RESOLUCIÓN
Tiroiditis de Hashimoto	Ac anti-tiroideos, enfermedad autoinmune	Hipotiroidismo. Raros casos de tirotoxicosis transitoria	Función tiroidea Ac anti-tiroideos	Hipotiroidismo generalmente permanente
Tiroiditis subaguda	Posible causa viral	Tirotoxicosis seguida de hipotiroidismo. Dolorosa	Función tiroidea Ac anti-tiroideos Captación I radiactivo	Resolución en 12-18 meses, 5% posibilidad Hipotiroidismo permanente
Tiroiditis silente (no dolorosa)	Ac anti-tiroideos, enfermedad autoinmune	Tirotoxicosis seguida de hipotiroidismo	Función tiroidea Ac anti-tiroideos Captación I radiactivo	Resolución en 12-18 meses, 20% posibilidad Hipotiroidismo permanente
Tiroiditis post-parto	Ac anti-tiroideos, enfermedad autoinmune	Tirotoxicosis o hipotiroidismo	Función tiroidea Ac anti-tiroideos Captación I radiactivo (no si lactancia)	Resolución en 12-18 meses, 20% posibilidad Hipotiroidismo permanente
Inducida por drogas	Amiodarona, litio, interferón, citokinas	Hipotiroidismo, ocasionalmente tirotoxicosis	Función tiroidea Ac anti-tiroideos	Continúa durante la toma de las drogas
Inducida por radiación	Tratamiento tumoral o post yodo radiactivo	Ocasionalmente tirotoxicosis a veces hipotiroidismo leve	Función tiroidea Ac anti-tiroideos	Tirotoxicosis transitoria mientras que hipotiroidismo permanente
Tiroiditis aguda, supurativa	Cualquier agente infeccioso, principalmente bacterias	Dolorosa, enfermedad generalizada, a veces hipotiroidismo leve	Función tiroidea Ac anti-tiroideos Captación I radiactivo Aspiración con aguja	Resolución después del tto de la causa infecciosa

5.7. ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE

Anticuerpos antitiroideos (Ac-Anti TPO, Ac-Anti Tg y Ac-Anti TRAb)

La patología tiroidea secundaria a problemas autoinmunes ocasiona casos de tiroiditis, HipoT e HiperT (enfermedad de Graves-Basedow). La predisposición de acusar este tipo de cuadros clínicos autoinmunes, se debe a la combinación de factores genéticos y ambientales. Como marcador de riesgo genético más destacado para padecer la enfermedad de Graves o un hipotiroidismo autoinmunitario, encontramos el HLA-DR3 (sobre todo en raza blanca)^{212,224,243-245}. La enfermedad tiroidea autoinmune causa un daño celular y alteraciones en la función de la glándula tiroidea, mediante mecanismos humorales y mediados por células. El daño celular se produce cuando los linfocitos T sensibilizados y/o los autoanticuerpos se unen a las membranas celulares de la glándula, causando la lisis de la misma así como reacciones inflamatorias en ellas. El efecto estimulador o inhibidor resultado de la acción de los autoanticuerpos sobre los receptores de la membrana celular, ocasionarán las consecuentes alteraciones de la función tiroidea. Los principales autoanticuerpos involucrados en la aparición de la enfermedad tiroidea autoinmune son el antiperoxidasa (Ac-AntiTPO, antiguamente conocidos como anticuerpos anti-microsomal), antitiroglobulina (Ac-Anti Tg) y el anticuerpo frente al receptor de TSH (Ac-Anti TSH-R o Ac-Anti TRAb). Estos últimos autoanticuerpos son heterogéneos y pueden ocasionar un HiperT, si imitan la acción de la TSH, o por el contrario causar HipoT en el caso de antagonizar su acción. Los Ac-Anti TPO se relacionan con casos de HipoT primario por tiroiditis de Hashimoto y tiroiditis atrófica. El papel patológico de los Ac-Anti Tg, no está lo suficientemente claro.

No obstante es bueno señalar que existe población general sana que pueden ser poseedores de anticuerpos antitiroideos sin tener una significación clínica; ciertamente los sujetos con anticuerpos presentan un mayor riesgo de desarrollar enfermedades tiroideas autoinmunes, principalmente si ya cumplen criterios de HipoT sc con la posibilidad de evolucionar a una patología tiroidea franca²⁴⁶⁻²⁵⁰

A continuación detallamos algún concepto más sobre los principales anticuerpos antitiroideos:

- **Ac-Anti TPO:** la TPO es una glicoproteína de 993 aminoácidos que se encuentra en concentraciones elevadas en la superficie apical de los tirocitos. Es

una enzima que interviene en la formación de HT catalizando la iodación de los residuos de tirosilo de la Tg y también interviene en la reacción de acoplamiento para la síntesis de T3 y T4. La TPO se comporta como el antígeno responsable de la mayor parte de la autoinmunidad microsomal tiroidea. Son por tanto los Ac-Anti TPO, junto con los Ac-Anti Tg los predominantes en el HipoT autoinmune²⁵¹. La prevalencia de Ac-Anti TPO (+) en una población varía en función del método analítico utilizado y hay varios estudios que pueden servir de referencia; por ejemplo el NHANES III United States, un estudio que registra a 17,000 sujetos sin enfermedad tiroidea aparente, recoge presencia de Ac-Anti TPO detectable en el 12%²⁵². Por lo tanto la presencia de TPO puede reflejar predicción de desarrollo de HipoT clínico. También se encuentran presentes en pacientes con HiperT primario por enfermedad de Graves-Basedow y cuando se detectan durante la gestación pueden predecir el desarrollo hacia una tiroiditis postparto; se han relacionado, incluso con problemas en el desarrollo intelectual de la prole cuando están presentes en gestación y comprometen la función tiroidea. Por otro lado los sujetos con síndrome de Down tienen mayor predisposición al desarrollo de enfermedades tiroideas autoinmunes con presencia de Ac-Anti TPO (+)^{253,254}.

- **Ac-Anti Tg:** la tiroglobulina es la proteína más abundante en las células tiroideas. Consideramos la Tg como un índice de actividad y presencia glandular, ya que la TSH provoca la salida de Tg del tiroides y la T4 realiza la acción contraria. Almacenada en el lumen folicular en forma de coloide, cada molécula de Tg presenta unos cien residuos de tirosina, que se acoplarán para formar las HT (T3 y T4)²⁵⁵⁻²⁵⁸. Los Ac-Anti Tg se encuentran en un alto porcentaje de sujetos con HipoT y con enfermedad de Graves. Sin embargo hay un 3% de población que presentan Ac-Anti Tg (+) sin riesgo de desarrollar enfermedad tiroidea autoinmune cuando se refiere a áreas yodosuficientes; en áreas con DY la presencia de Ac-Anti Tg puede ser útil para detectar enfermedad tiroidea autoinmune sobre todo cuando hay bocio y también puede aumentar la prevalencia de Ac-Anti Tg (+) cuando se inicia yodoprofilaxis poblacional.

La mayor utilidad de los Ac-Anti Tg es en el seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides (CDT) por lo que es muy importante la sensibilidad y especificidad de los métodos utilizados para su determinación, ya que aunque existan en pequeñas cantidades en los sueros de los pacientes afectados, puede

hacer que interfiera con la determinación de Tg. Así mismo puede ser de utilidad en pacientes en los que estando presentes en cantidades importantes y por tanto alterando la determinación de Tg en el seguimiento del CDT, la evolución de los Ac-Anti Tg puede marcar la progresión de la enfermedad de tal forma que el aumento progresivo de los mismos a lo largo del tiempo es indicador de persistencia de enfermedad o recidiva. Sin embargo la negativización progresiva de los mismos habla a favor de una remisión de la enfermedad²⁵⁸⁻²⁶².

- **Ac-Anti TRAb:** el receptor de TSH pertenece a la familia de receptores acoplados a la proteína G. Su anticuerpo se conoce como el principal autoantígeno presente en la enfermedad de Graves y en la tiroiditis atrófica. En cada entidad producirá efectos contrarios, es decir en la primera patología, la unión del anticuerpo al receptor de TSH ocasiona la estimulación de las células tiroideas y el consecuente estado de HiperT; por el contrario, en la tiroiditis atrófica el enlace antígeno-anticuerpo conlleva el bloqueo de la actividad y la atrofia glandular. Por lo tanto su uso clínico sirve para diferenciar distintos tipos de hipertiroidismo: enfermedad de Graves-Basedow frente a adenoma tiroideo tóxico o BMN tóxico. Así mismo se pueden utilizar como predictores del curso clínico de la enfermedad de Graves-Basedow de tal forma que su reducción progresiva indica posibilidad de remisión de la enfermedad pero si persisten elevados a lo largo del tiempo tras iniciar tratamiento con antitiroideos de síntesis o aumentan, indican progresión de la enfermedad y desarrollo de otras complicaciones como es la orbitopatía. En relación con la gestación hay estudios que demuestran que la presencia de estos anticuerpos en gestantes tanto si están con la enfermedad activa como si han sido tratadas previamente y se consideran curadas del hipertiroidismo, pueden afectar al desarrollo fetal ya que se produce un paso trasplacentario de los mismos. Pueden dar lugar a un aumento de abortos durante el primer trimestre y al desarrollo de disfunción tiroidea fetal. Esto obliga a una monitorización exhaustiva del feto sobre todo en el tercer trimestre de gestación y a la medición de los TSI a lo largo de todo el embarazo. En cuanto al papel de los TSI en el desarrollo y mantenimiento de la orbitopatía de Graves Basedow es incierta aunque parece existir una exacerbación de la misma tras el tratamiento con I-131 por incremento en los valores de los

mismos. Por esto es importante hacer su determinación tanto en el momento del diagnóstico como tras el tratamiento con el radioyodo²⁴³⁻²⁴⁵.

6. IMPORTANCIA DE LA ESTANDARIZACIÓN DE LA DETERMINACION DE HORMONAS TIROIDEAS (HT)

La primera estrategia antes de iniciar tratamiento para la disfunción tiroidea y/o de la presencia de un bocio, es la determinación de HT midiendo los valores absolutos de TSH, T4L y T3L y su relación logarítmica negativa entre la primera y las siguientes, así como la presencia de autoinmunidad tiroidea. De ahí la importancia de que el método de laboratorio elegido sea el idóneo para que los resultados sean lo más fiables posibles²⁶³⁻²⁶⁷.

Es importante el método de extracción y procesamiento de la muestra de sangre para la determinación de HT²⁶⁸.

Para que la determinación de las HT sea fiable se debe realizar una correcta extracción y mantenimiento de las muestras de sangre, manteniendo las probetas cerradas en todo momento en unas condiciones de temperatura adecuada, considerando éstas entre 15°C y 20°C. Antes de transcurrir las dos horas desde la centrifugación de la muestra se deben transferir al menos 500µL de muestra sin células a una probeta de conservación y posteriormente realizar el cierre hermético, conservando ya esta muestra a una temperatura entre 2°C y 8°C (en caso de realizar el ensayo en las 48h siguientes deberemos congelarla a -20°C y sólo podremos descongelar la muestra en una ocasión). Del mismo modo el uso de muestras hemolizadas podría artefactuar los resultados²⁶⁹⁻²⁷⁰.

No obstante la estandarización de los métodos de laboratorio para la determinación de HT sigue planteando ciertas dudas metodológicas y se ha sometido a debate de tal forma que se ha llegado a crear un organismo específico para su control, con la denominación de Scientific Division established the Working Group for Standardization of Thyroid Function Tests (WG-STFT)^{271,272}. Este grupo lo que pretende es investigar acerca de la reproductibilidad de los resultados de los distintos métodos utilizados para la determinación de HT estableciéndose tres etapas. En la primera de ellas comparan los resultados de los valores de TSH obtenidos en 16 inmunoensayos mediante la utilización de suero de personas aparentemente sanas y con Ac-Anti TPO negativos y en este estudio solo 3 de los ensayos analizados permitían una “armonización” de los resultados ya que el resto mostraba gran variabilidad con resultados dispares tanto por encima del valor medio como por debajo, llegando en

algunos de ellos a mostrar valores dispares en un 39%; solo 3 ensayos mostraban una diferencia de valores en torno a un 10%.

De ahí la importancia de estandarizar el método de laboratorio utilizado de tal forma que se pueden establecer discusiones a nivel general acerca de los valores medios obtenidos individualmente en el caso del planteamiento diagnóstico-terapéutico de un paciente y también a nivel poblacional en los procesos de estimación de prevalencia de enfermedad tiroidea^{273,274}.

6.1.TSH

Una simple determinación de TSH por inmunoensayo de tercera generación provee información sensible para detectar anomalías en la función tiroidea. Habitualmente se utilizan inmunoensayos que permiten detectar valores de TSH < 0.02 mIU/L. No obstante la sensibilidad analítica puede diferir entre diferentes inmunoensayos^{83,275,276}.

Así mismo la actividad tisular de la TSH se puede medir mediante cultivos celulares y no siempre el valor obtenido en suero de los niveles de TSH se corresponde con su bioactividad. Esto puede dar lugar a errores en la interpretación de los valores de TSH obtenidos haciendo que el IR estandarizado por el laboratorio no sea de utilidad en estos casos²⁷⁷⁻²⁸².

Por otro lado hemos de tener en cuenta que la variabilidad intraindividual es menor que la variabilidad interindividual por lo que el IR de los valores de TSH deben ampliarse lo suficiente como para que todos los individuos puedan estar definidos dentro de un rango concreto^{178,271,281,282}.

Hay que tener en cuenta el efecto de la edad, así por ejemplo en ancianos es normal una elevación de los valores de TSH sin que ello signifique que haya un descenso en la bioactividad de la hormona ni que se pueda diagnosticar de HipoT. Por este motivo sería útil la definición de VR especiales en determinados intervalos de edad. En gestantes adquiere un valor fundamental ya que la integridad de la función tiroidea es esencial para un adecuado desarrollo del cerebro embrionario-fetal por lo que se aconseja un valor de TSH significativamente más bajo que en población no gestante. Así pues en esta población también hay que establecer rangos específicos para cada trimestre y según cada método de laboratorio utilizado^{44,73,78,178,281,283,284}.

De suma importancia es su uso en el cribado neonatal de HipoT congénito, en el seguimiento de los pacientes con HipoT primario en tratamiento con levotiroxina y en los pacientes con cáncer de tiroides en los que se aconseja mantener la TSH por debajo de $0.01 \mu\text{UI/ml}$ para evitar el recrecimiento del resto tiroideo que pudiera haber quedado tras cirugía.

Por otro lado hay circunstancias en las que los valores de TSH pueden verse alterados de forma incidental: fármacos (amiodarona)^{285,286}, sobrecarga de contrastes yodados, enfermedades intercurrentes, etc.

Por todos estos hechos la importancia de la determinación de TSH adquiere una dimensión universal. Actualmente se admite que el mejor método de laboratorio utilizado para la determinación de TSH es inmunoensayo: basado en la técnica de sándwich. Una muestra es añadida a una cubeta de reacción que contiene conjugado de anti-hTSH de cabra-fosfatasa alcalina, solución proteica tamponada, y partículas paramagnéticas revestidas con anticuerpos monoclonales anti-hTSH de ratón. La TSH se fija a la anti-TSH monoclonal inmovilizada en la fase sólida mientras que el conjugado anti-hTSH de cabra-fosfatasa alcalina reacciona con un lugar antigénico diferente en la TSH. Tras la incubación en un vaso de reacción, los materiales unidos a la fase sólida son retenidos en un campo magnético mientras que los materiales que no han quedado unidos a la fase sólida se eliminan mediante lavado. A continuación, se añade al vaso de reacción el sustrato quimioluminiscente y se mide la luz generada por la reacción utilizando un luminómetro²⁷⁹. La producción de luz es directamente proporcional a la concentración de la TSH en la muestra. La cantidad de analito en la muestra se determina a partir de una curva de calibración de puntos múltiples almacenada. Los métodos de tercera generación han mejorado mucho la sensibilidad y especificidad pudiendo detectar valores de TSH muy bajos. Los de cuarta generación con una sensibilidad aun mayor de un $0.001-0.002 \mu\text{UI/ml}$ se han desarrollado por el momento solo para investigación.

La TSH normalmente exhibe una variación diurna con un pico entre la media noche y las 4 am con niveles más bajos entre las 10.00 am y las 16.00 pm. Esta variación usualmente no influencia el diagnóstico ya que la mayoría de las determinaciones se hacen en pacientes ambulatorios durante las mismas horas (por la mañana)²⁷¹.

Existen variaciones en los valores de TSH inherentes al propio laboratorio, variaciones en el contenido de glicanos en la cadena beta de la TSH hace que la reacción de los anticuerpos utilizados en el inmunoensayo varíen su capacidad de reaccionar ante la TSH. La presencia de isoformas de la TSH varían entre sujetos sanos e hipotiroideos de tal forma que la variación en los valores de TSH intraindividual es mucho mayor en los sueros de los pacientes con hipotiroidismo que entre sujetos sanos. Es por esto que ante un mismo paciente podemos evidenciar valores de TSH dispares, si bien siempre elevados por encima del límite superior de la normalidad^{86,178,271}.

Limitaciones al uso de la TSH como arma diagnóstica de la disfunción tiroidea:

Pese a que la determinación de TSH es la prueba principal para hacer diagnóstico de DT, no carece de limitaciones.

1. En primer lugar, los anticuerpos monoclonales pueden dividirse en dos grupos dependiendo de su capacidad para unirse a las diferentes isoformas de la TSH. Unos son incapaces de unirse a las formas sialiladas de la TSH mientras que otros no pueden unirse a las formas fucosiladas de la TSH; pero ambos están presentes en personas que desarrollan trastornos tiroideos como el hipotiroidismo, de ahí que los valores de TSH puedan presentar variabilidad intraindividual en estos sujetos²⁸⁰.
2. Así mismo, las cadenas peptídicas de la TSH pueden presentar un acortamiento terminal de las mismas haciendo que los anticuerpos tengan dificultad para interactuar con ellas provocando alteraciones en los resultados analíticos²⁸⁷.
3. Por último la presencia de macro-TSH que es una rara macromolécula compuesta de la interacción entre la TSH y las moléculas de IgG anti-TSH²⁵⁰. Estas macromoléculas raras han reducido la actividad biológica y eficacia de unión similar a los anticuerpos de inmunoensayo. De esta forma los sujetos presentan valores normales de T4L y no tienen clínica de disfunción tiroidea pero presentan valores “falsamente” elevados de TSH²⁸⁸.
4. Por otro lado los valores normales de TSH entendidos como tales aquellos que se encuentran dentro de los VR definidos por el laboratorio no permiten discernir diagnósticos tipo HipoT hipotalámico o tumores hipofisarios productores de TSH ya que en ambos casos los valores de TSH están dentro de los VR. La presencia de isoformas biológicamente activas o isoformas no activas normalmente son

- indistinguibles por los diferentes métodos de laboratorio por lo que es conveniente, en estos casos, la determinación concomitante de T4L²⁷².
5. La elevación de la TSH puede encontrarse en situaciones de resistencia parcial o completa a HT que son cuadros hereditarios por mutaciones en el gen del receptor de la TSH⁴⁻⁷.
 6. Algunas enfermedades psiquiátricas pueden asociarse también a elevaciones de los niveles de TSH sin que esto implique DT clínica o subclínica. La insuficiencia suprarrenal primaria o enfermedad de Addison también se asocia a elevación de los valores de TSH sin enfermedad tiroidea primaria y se normaliza tras instaurar tratamiento con glucocorticoides²⁸⁹.
 7. La edad es otro factor a tener en cuenta. Estudios como el NAHNES III demuestran que los percentiles 2.5, 50 y 97.5 de TSH se incrementan con la edad en torno a un valor de 0.3 mUI/ml cada 10 años⁸⁰. Así mismo el aumento de la TSH es mucho mayor en sujetos más ancianos y con Ac-Anti TPO (+). Por lo tanto elevaciones de la TSH moderadas en los sujetos ancianos son un reflejo del envejecimiento y no de disfunción tiroidea subclínica. Esta elevación de los niveles de TSH viene determinada fundamentalmente por la presencia de isoformas inactivas y es fácilmente reconocible porque no se produce una alteración del cociente T4L/T3L. Hay que establecer, por tanto, un VR específico para edad sobre todo en personas de edad avanzada a fin de evitar sobretratamientos innecesarios²⁸⁰.
 8. TSH y gestación: durante el primer trimestre de gestación se produce una elevación de la gonadotropina coriónica y una supresión de la concentración de TSH con elevación de los niveles de T4 y T3 totales. En los embarazos gemelares este efecto supresor de la HCG es mucho más evidente. Es por esto que conviene hacer definiciones de rangos de referencia para cada trimestre y según cada método de laboratorio tal como recomienda la ATA. El límite inferior de la normalidad desciende en primer trimestre hasta valores $< 0.2 \mu\text{UI/ml}$, habiendo sido establecido por la ATA⁷⁸ el límite superior de la normalidad en primer trimestre el valor de $2.5 \mu\text{UI/ml}$ en aquellos centros en los que no se disponga de VR propios. En las situaciones de hipotiroxinemia^{54,55} que se ha relacionado con alteraciones en el desarrollo neurointelectual de la prole, el diagnóstico en este caso falla si no se hace determinación concomitante de T4L.

6.2. T4L y T3L

La necesidad de establecer un VR específico para T4L nace del hecho de que, si bien la TSH es la prueba de cribado inicial ante una sospecha de disfunción tiroidea, son los valores de HT libres las que permiten confirmar o rechazar este diagnóstico sobre todo en situaciones especiales: HipoT central, síndrome del eutiroideo enfermo, adenoma hipofisario productor de TSH, resistencia parcial o total a HT, etc²⁷⁸.

La T4L solo supone un valor < 0.02% del valor de la T4 total y la T3L el 0.04% de la T3 total por lo que su medida es muy difícil. Pero a cambio ofrece la ventaja de que su valor está menos sometido a variaciones en los niveles de proteínas plasmáticas y proporcionan un medio más fiable de diagnosticar disfunción tiroidea. En el caso de la disfunción tiroidea subclínica sus valores están dentro de la normalidad^{269,272}.

Se ha demostrado que la T4 tiene muy poca afinidad por el receptor nuclear de HT, mientras que la T3 tiene una gran afinidad de unión al receptor y por tanto es la responsable de los efectos clínicos achacables a las HT, indicando por tanto, que la T4 es la prehormona y necesita ser convertida a la hormona activa, la T3 gracias a la acción de la deiodinasa²⁹⁰⁻²⁹².

El WG-STFT tiene como misión el establecimiento de los métodos de medida referentes en la determinación de HT en general y de HT libres en particular, ya que esta cuestión acerca de la validez de los métodos de laboratorio utilizados, también ha sido sometida a debate ante la presencia de resultados discrepantes. Este grupo propuso un método internacional de referencia para la medida de la T4L basado en la cromatografía líquida y la espectrofotometría de masa y así compararon los diferentes métodos disponibles en el mercado²⁷².

En los resultados encontraron que de los 17 ensayos investigados solo dos mostraban una variabilidad inferior al 10% determinando unos VR dispares, y por tanto una gran variabilidad interensayos. No obstante el método más utilizado en los laboratorios es el inmunoensayo de quimioluminiscencia de partículas porque permite la determinación rutinaria de varias muestras de suero a la vez habiendo desbancado al método tradicional de radioinmunoanálisis (RIA). Tiene sus desventajas frente a la espectrofotometría de masa y es que están sometidos sus resultados a los niveles de

proteínas plasmáticas las cuales varían en función de determinadas condiciones clínicas²⁹¹⁻²⁹⁵.

Un ejemplo fisiológico es la gestación en la que se produce un aumento de la TBG por lo que se dan valores anormalmente bajos de HT libres. Hay muchos estudios que han analizado la variabilidad de los resultados en función de los distintos métodos utilizados lo cual tiene implicaciones clínicas indiscutibles^{284,296}.

Por otro lado hay situaciones como en la deficiencia congénita de TBG o mutaciones en la transtiretina y la albúmina que también conllevan resultados anómalos en estos valores^{297,298}.

A veces algunos fármacos pueden comportarse como disruptores en la unión de HT a proteínas séricas como la heparina que actúa compitiendo con los lugares de unión a las proteínas transportadoras provocando valores falsamente elevados de T4L y T3L. Otros fármacos que actúan de un modo similar son la furosemida, los salicilatos y antiepilépticos²⁹⁷.

En algunas enfermedades tales como la enfermedad renal crónica, cirugía cardíaca mayor y enfermedades graves o críticas también dan lugar a resultados anómalos en las determinaciones de HT libres por inmunoensayo.

Otro indicador del subóptimo resultado del inmunoensayo en la determinación de HT es la pobre correlación de sus resultados con la relación linear inversa entre TSH y T4L. Un estudio que evalúa tres métodos comerciales de inmunoensayo encuentra relativamente pobre coeficiente de correlación entre la TSH y la T4L que varía entre 0.72 a 0.76 en población eutiroidea. Esta pobreza en el coeficiente de correlación empeora aún más cuando se incluyen pacientes con enfermedad tiroidea. Por el contrario se encuentran mejores coeficientes de correlación entre TSH y T4L cuando se mide por ultrafiltración espectrofotometria de masas^{297,298}.

En conclusión la evidencia literaria acerca de los métodos de determinación de HT libres demuestra la necesidad de disponer de un método reproducible que permita estandarizar los ensayos de determinación de HT libres de forma que su uso pueda ser internacional. La mayoría de los ensayos tienen una aceptable calidad en sus resultados cuando se trata de sujetos sanos, pero en algunos casos, en pacientes con disfunción tiroidea sobre todo, son poco precisos y poco consistentes.

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

El uso de las guías de práctica clínica para cualquier tipo de patología, nos ayuda al correcto manejo de los pacientes; en concreto las guías de manejo de la DT nos indican que deben definirse los rangos de referencia de las HT en gestantes para cada población a estudio, en función del grado de NY. No está claro que sea necesario definir los VR para los diferentes grupos de edad, pero no obstante, hay otros factores que pueden influir en los resultados de estos parámetros como son el género y la edad y la presencia de anticuerpos antitiroideos (Ac-AntiTPO y Ac-antitiroglobulina). Los rangos de referencia actuales del laboratorio de análisis clínicos del Hospital de Jaén, podrían no ser los adecuados, ya que no se adaptan de manera conveniente a las características propias de la población de Jaén, en la que existe una DY moderada, según han mostrado estudios previos. De este modo, el diagnóstico inadecuado de la enfermedad tiroidea podría ocasionar infra diagnósticos y tratamientos insuficientes, motivo por el cual consideramos más que indicada la revisión que nuestro estudio ha realizado.

Por todo lo expuesto, nuestra hipótesis principal, se basa en que consideramos que los rangos de referencia de las HT y TSH marcados por el laboratorio de análisis clínicos del Hospital de Jaén no se adaptan a la población sobre la que se usa, motivo por el cual debemos recalcularlos.

OBJETIVOS

1- OBJETIVO PRINCIPAL:

Establecer los IR de HT en una muestra de la población general del distrito sanitario de Jaén definidos por edad y género.

2- OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Conocer el estado de NY de la población general.
2. Relacionar el estado de NY de esta población con los valores de HT y TSH.
3. Conocer la prevalencia de autoinmunidad tiroidea en la población general y su distribución por edad y sexo
4. Estimar la prevalencia de disfunción tiroidea en la población general

METODOLOGÍA

1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio transversal observacional con base poblacional

1.1. Sujetos de estudio

Se consideró como **población de referencia** a todos los sujetos sanos de ambos sexos, de todas las edades que reciben cobertura sanitaria en el Distrito Sanitario de Jaén. De ellos se obtuvo la **población de estudio**, definida esta como sujetos de ambos géneros y de todas las edades que reciben asistencia en el Distrito Sanitario de Jaén y a los que se les solicita analítica de sangre y cumplen los criterios de selección que a continuación se detallan.

Criterios de selección

Inclusión:

- Personas demandantes de asistencia sanitaria en los Centros de Salud del Distrito Sanitario de Jaén a los que se les pide una analítica por motivos no relacionados con la patología tiroidea.
- Personas que den su consentimiento para participar en el estudio para lo cual deberán firmar el consentimiento informado (**ANEXO 1**).

Exclusión:

- Personas que padezcan o hayan padecido patología tiroidea o endocrino-metabólica y que así esté registrado en su historia de salud.
- Personas que tengan enfermedad cuya naturaleza pueda alterar las determinaciones analíticas de función tiroidea: enfermedad renal crónica, síndrome del eutiroideo enfermo, SIDA, amiloidosis, esclerodermia, sarcoidosis, enfermedades de origen tumoral, leucemia, linfoma, etc.
- Personas que hayan requerido tratamiento con productos que contengan yodo: desinfectantes con yodo (betadine), exploraciones con contrastes yodados, amiodarona o bien otros fármacos que alteren la función tiroidea: Bexaroteno, litio, interferón, interleukina, fenobarbital, rifampicina.
- Personas con sus capacidades mentales alteradas.
- Personas institucionalizadas

- Gestantes

1.2. Tamaño muestral y procedimiento de muestreo

El muestreo se obtuvo de los pacientes sanos de once centros de salud del Distrito Sanitario de Jaén a los que su médico de familia les solicitó una analítica. El tamaño muestral se calculó de forma proporcional al número de habitantes al que daba cobertura cada centro de salud seleccionado. El muestreo fue estratificado por edad y género, siendo los grupos de edad los siguientes:

- Menores de 15 años
- Edad entre 15 y 45 años
- Edad entre 45 y 65 años
- Mayores de 65 años

El muestreo se realizó de forma consecutiva escogiendo a los pacientes de los centros hasta obtener el tamaño de la muestra deseado. Dichos centros eran Centros de Salud del Distrito Sanitario de Jaén, cuyo personal médico estaba dispuesto a colaborar. Para ello se les informaba previamente de forma individual de los objetivos y métodos del estudio y se les definió el tamaño muestral local según número de habitantes a quienes se les daba cobertura médica.

Tamaño muestral: El área sanitaria del distrito de Jaén da cobertura a 200.284 habitantes (100.638 hombres y 99.479 mujeres) y engloba a 38 centros de atención Primaria. Basándonos en estudios previos y esperando obtener una precisión del 2.55 (suponiendo $p=50$), el tamaño muestral predeterminado fue de 1465 habitantes (**ANEXO 1**).

1.3. Variables

1.3.1. Datos de filiación:

Edad: Años

Género: Hombre / Mujer

Raza: blanca- otra

1.3.2. Función tiroidea

- **TSH** (Beckman Access. Immunoassay System. Hypersensitive hTSH). El ensayo Access de T4L, es un inmunoensayo quimioluminiscente con partículas paramagnéticas para la determinación cuantitativa de niveles de TSH en suero o plasma humano. Intervalo proporcionado por el laboratorio proveedor: entre 0.63-4.19 μ UI/ml. VR determinados por la UGC de Análisis clínicos del hospital: 0,26-5,6 μ UI/ml
- **T4 libre** (Beckman Access. Immunoassay System. Free T4). El ensayo Access de T4L, es un inmunoensayo quimioluminiscente con partículas paramagnéticas para la determinación cuantitativa de niveles de T4L en suero o plasma humano. Intervalo proporcionado por el laboratorio proveedor: 0.8-1.33 ng/dl. VR determinados por la UGC de Análisis clínicos del hospital: 0,56-1,9 ng/dl
- **Tiroglobulina** (Beckman Access. Immunoassay System. Tyroglobulin). El ensayo Access de T4L, es un inmunoensayo quimioluminiscente con partículas paramagnéticas para la determinación cuantitativa de niveles de Tiroglobulina en suero o plasma humano. Intervalo proporcionado por el laboratorio proveedor: 0-43 ng/ml VR determinados por la UGC de Análisis clínicos del hospital: 0,0-43 ng/ml
- **Ac-Anti TPO** (Anticuerpos antiperoxidasa) (Enzimoimmunoensayo "Elisa") Rango entre 0-65 UI/ml. Considerándose positividad cuando los valores están por encima de 65 UI/ml.
- **Ac-Anti TRAb** (Anticuerpos antireceptor de TSH. RRE, radioreceptor assay). Enzimoimmunoensayo "Elisa". Positivos si son > 2 UI/ml.

1.3.3. Yoduria: técnica colorimétrica de Benotti y Benotti. El cual ha sido validado y adaptado por el laboratorio del Instituto de investigación Biomédica de Málaga²⁹⁹.

1.3.4. Consumo de SY: los pacientes fueron encuestados acerca del tipo de sal que consumían categorizados en 4 variables: sal yodada, sal común, sal marina o no sabe/no contesta. En caso de duda se les llamó por teléfono a fin de que comprobaran el tipo de sal que tenían en su domicilio.

1.4. Diagnóstico de disfunción tiroidea

El diagnóstico de DT se clasificó en cuatro categorías:

1. Hipotiroidismo clínico definido por valores de TSH por encima del límite superior de la normalidad para el IR del laboratorio (5.6 μ UI/ml) con T4L por debajo del límite inferior de la normalidad para el IR del laboratorio (0,56 ng/dl)
2. Hipotiroidismo subclínico definido por valores de TSH por encima del límite superior de la normalidad para el IR del laboratorio (5.6 μ UI/ml) con T4L dentro del IR del laboratorio (0,56-1,9 ng/dl)
3. Hipertiroidismo clínico definido por valores de TSH por debajo del límite inferior de la normalidad para el IR del laboratorio (0,26 μ UI/ml) con valores de T4L por encima del límite superior de la normalidad para el IR del laboratorio (1,9 ng/dl)
4. Hipertiroidismo subclínico definido por valores de TSH por debajo del límite inferior de la normalidad para el IR del laboratorio (0,26 μ UI/ml) con valores de T4L dentro de la normalidad para el IR del laboratorio (0,56-1,9 ng/dl).

1.5. Recogida de datos y fuentes de información

La obtención de las muestras de sangre se realizó mediante venopunción de los sujetos seleccionados en los centros de salud a los que pertenecían, por el personal de enfermería encargado de la obtención de muestras. Estas muestras eran remitidas personalmente al laboratorio del Complejo Hospitalario (CH) de Jaén, según el protocolo de conservación de muestras habitual.

El material necesario para la extracción sanguínea estaba disponible en los Centros de Salud. Se necesitaron sistemas de vacío para la extracción tipo palometa o agujas, así como 3 tipos de tubo para las muestras.

- Tubo de 13x100 de 5ml con gel separador (tapón amarillo) para la determinación de TSH, T4L, T3L y Tg. Estas técnicas se realizaron en Bioquímica Clínica.
- Tubo de 16x100 de 8.5 ml con gel separador (tapón amarillo) para la determinación de Ac-Anti TPO y Ac-Anti TRAb. Estas técnicas se realizaron en Inmunología.
- La orina se obtuvo de una muestra casual en el momento en que se realizaba la extracción de la muestra de sangre y se transportaban en tubos tipo *Eppendorf*. Estos tubos se conservaron congelados en el laboratorio para ser posteriormente remitidos a un laboratorio externo (Instituto de Investigación Biomédica de Málaga- IBIMA) específico para la determinación de la yoduria.

Para evitar pérdidas en el procesamiento de las muestras, se les aplicó un código específico para el estudio; se creó un PERFIL DE ENDOCRINO-PROYECTO para la recogida de muestras, en donde se incluían las siguientes determinaciones (TSH, T4 LIBRE, TIROGLOBULINA, Ac-AntiTPO, Ac-Anti TRAb) y en donde no se aplicaban los algoritmos diagnósticos instaurados en laboratorio en la sección de bioquímica clínica para estas pruebas (por ejemplo la determinación de TSH “refleja”). Diariamente obteníamos un listado con los números de los códigos de los sujetos participantes para proceder a la recuperación de los valores analíticos desde el sistema informático de nuestro laboratorio garantizando la Ley de Protección de Datos y la Confidencialidad

(Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal).

Las muestras de orina así mismo estaban codificadas con el mismo número que las muestras de sangre.

1.6. Análisis de datos

Para el tratamiento estadístico de los datos se elaboró una base de datos donde se recogían las variables del estudio. Los datos recogidos fueron introducidos manualmente en una base de datos mediante el programa estadístico SPSS v21 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp).

Análisis descriptivo:

En primer lugar se realizó un análisis descriptivo de las principales variables, para ello en el caso de las variables cualitativas se obtuvo para cada una de las variables su distribución de frecuencias (número de casos y porcentaje) y se presentó como gráficos el diagrama de barras y/o el diagrama de sectores. Para el caso de las variables cuantitativas se obtuvo para cada una de esas variables: mínimo, máximo, media, mediana y desviación típica para hacer su estudio descriptivo y realizar gráficas donde se representan en forma de histograma y caja con bigotes.

Para conocer cuáles son los valores que limiten los VR se realizó la determinación de los percentiles de las variables a estudiar, considerando como límite inferior el percentil 2.5 de la muestra y como límite superior el percentil 97.5.

Para determinar la prevalencia de disfunción tiroidea, se calculó el correspondiente porcentaje junto con su intervalo de confianza al 95%

La realización de estos análisis se hizo para toda la muestra.

Análisis bivalente:

Con el fin de conocer la relación de las variables 2 a 2, en el caso de variables cualitativas no hacía falta comprobar la hipótesis de normalidad, en este caso se indicó

que la técnica a ultimar era la Chi-cuadrado (en tablas r x s) o el test de Fisher en tablas 2x2.

La relación entre las variables cuantitativas 2 a 2 primero se aplicó un test de comprobación de normalidad (mediante el test de Kolmogorov Smirnov o Test de Shapiro Wilks si la muestra es menor de 50) y en base a si se cumplían o no esta hipótesis se realizó el coeficiente de correlación de Pearson o Test de correlación de Spearman para el caso de no normalidad.

Se analizó la relación entre dos variables una de ellas cuantitativa y otra cualitativa dependiendo de si esta última tenía dos modalidades o más se utilizó T-Student o ANOVA, en el caso de que se cumpliera la hipótesis de normalidad y en caso contrario, se utilizaron los test no paramétricos correspondientes (Test U_Mann-Whitney o Test Kruskal-Wallis).

Para todos los análisis se considerará significativo un valor $\alpha=0.05$.

1.7. Sesgos

A fin de obviar un *error aleatorio* se ha intentado obtener una muestra lo más representativa de la población, supuestamente de sujetos sanos pero que en realidad habrían acudido a consulta médica por algún motivo clínico y aunque algunos asistieran a una revisión rutinaria, otros podrían tener alguna patología aún no filiada y que finalmente podría sesgar los resultados; del mismo modo, los participantes eran sujetos que cumpliendo los criterios del estudio, participaban de modo voluntario pudiendo haber ocasionado un *sesgo del voluntario*, que es aquel que se produce porque los participantes voluntarios pueden reunir unas características especiales que los diferencian de los que rechazan el estudio.

1.8. Dificultades y limitaciones del estudio

La principal dificultad para la realización de este estudio radica en la recogida de la muestra; este problema se intentó solventar gracias a la colaboración que prestó el personal de los distintos centros de salud seleccionados. Otra limitación del estudio es el

posible sesgo de selección pues al aprovechar los pacientes a los cuales se les pidió una analítica de sangre por su médico de familia, esta muestra puede no ser representativa de la población general. La recogida de muestras en el rango de niños y adolescentes tuvo que reducirse ya que en este intervalo de edad apenas si son subsidiarios de extracción de muestras analíticas, ya que se les presupone un mejor estado de salud.

1.9. Aspectos éticos

Con los resultados de esta investigación, conseguiremos diagnósticos más precisos en nuestros pacientes; motivo por el cual se proyectó este estudio, dándole por tanto un valor ético sobreañadido. En nuestra práctica clínica habitual es relativamente frecuente sobrestimar el hipotiroidismo provocando diagnósticos que no solo pueden ser perjudiciales para el paciente en lo que se refiere a cronicidad de estos procesos y la ansiedad que puede provocar en los sujetos la consideración de enfermedad, sino también al Sistema Sanitario Público por la carga económica que supone el indicar tratamientos innecesarios y revisiones periódicas, también innecesarias.

Conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (15/99), los datos obtenidos son de carácter confidencial y se establecen las medidas oportunas para que así sea. Los datos obtenidos sólo serán usados para los fines específicos del estudio. La participación de los pacientes es totalmente voluntaria, debiendo firmar una hoja de consentimiento informado donde se explica el objeto y la importancia del estudio, la posibilidad de abandonarlo en cualquier momento sin necesidad de dar explicaciones y sin que eso repercuta en su tratamiento. Solamente se recogerán aquellos datos del sujeto que sean necesarios para el estudio y no serán cedidos para otros estudios sin el consentimiento expreso del paciente. (ANEXO 2)

El presente estudio clínico se realiza según las recomendaciones establecidas en el informe Belmont y la última versión de la Declaración de Helsinki y las normas éticas internacionales aceptadas (R.D. 561/1993 y R.D. 711/2002). También se tiene en consideración la Ley de Autonomía del paciente 41/2002.

Tanto el diseño como el desarrollo del trabajo se ajustan a las normas de buena práctica clínica (CPMP/ICH/135/95, revisión de julio de 2002 de la “European Medicines Agency”-EMeA).

Se ha obtenido un informe favorable del Comité de Ética local y del Comité Autonomático de Ensayos clínicos (**ANEXO 3**).

RESULTADOS

1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

La muestra se reclutó en 11 Centros de Salud pertenecientes al Distrito Sanitario de Jaén.



Ilustración 9. Mapa Sanitario de Andalucía



Ilustración 10. Distritos Sanitarios de la provincia de Jaén

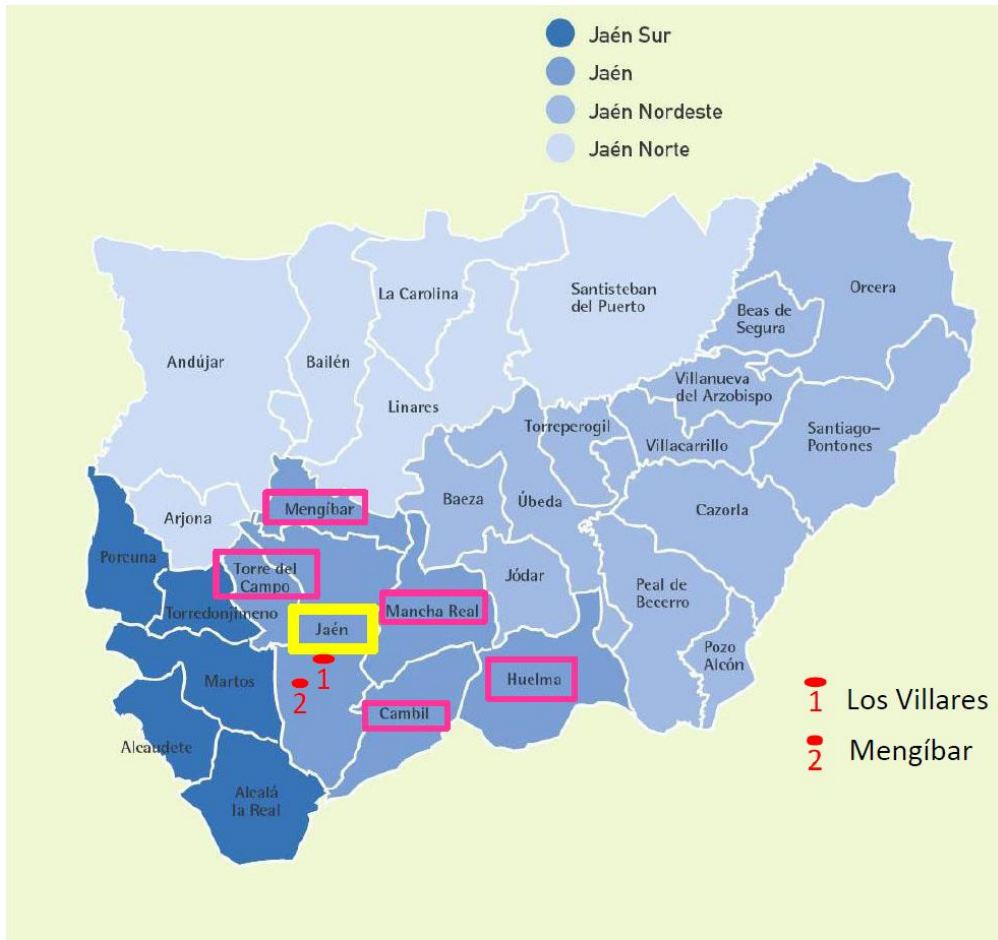


Ilustración 11. Centros de Salud participantes del estudio

Inicialmente el total de la población reclutada fue de 1011 sujetos, de éstos se retiraron del estudio a 8 personas porque no se pudieron registrar variables suficientes por distintos motivos: fallos en el registro, errores en la solicitud de estudios analíticos, sujetos que habían sido sometidos recientemente a pruebas diagnósticas con utilización de contrastes yodados, pudiendo falsear los resultados y pacientes que no habían dado su consentimiento de participar en el estudio. El volumen de pacientes distribuidos por Centros de Salud se muestra en el gráfico anexo (**Ilustración 12**).

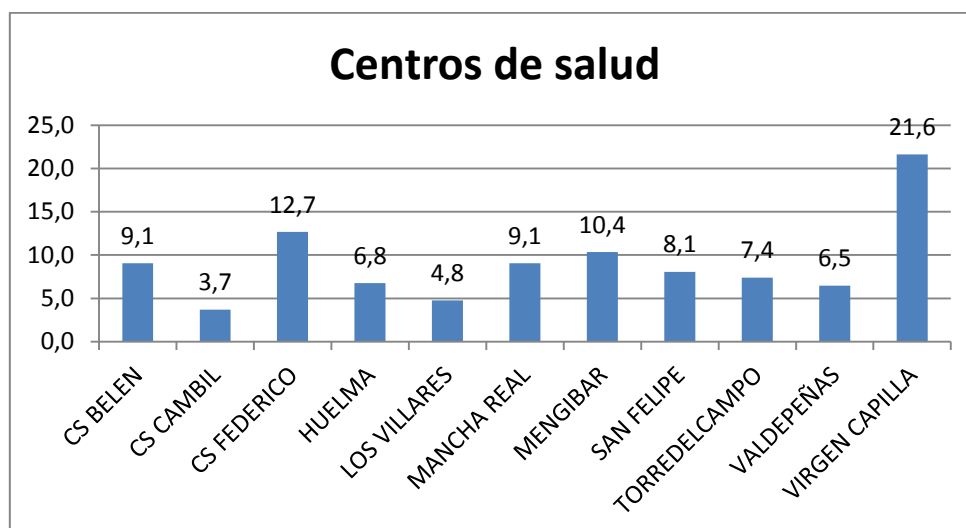


Ilustración 12. Distribución (%) de la muestra según Centros de Salud

Por tanto la muestra final fue de 1003 participantes, de ellos 425 fueron hombres (42.4%) y 578 mujeres (57.6%) con una media de edad de 45.64 años (mínimo de 1 año y máximo de 94 años). La población se distribuyó en cuatro rangos de edad, el 8.1% (81 sujetos) de la misma tenían una edad comprendida entre 1 y 14 años; 34.6% (347 sujetos) pertenecían al rango de edad comprendido entre 15 y 40 años; 34.8 de los participantes (34,7%), su edad estaba comprendida entre 41 y 65 y el 22,6% de los individuos (227 sujetos) eran mayores de 65 años (**Ilustración 13**). (La distribución por edad y género se encuentra en la **Tabla 17**).

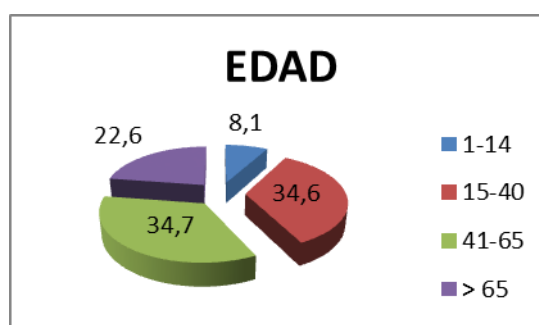
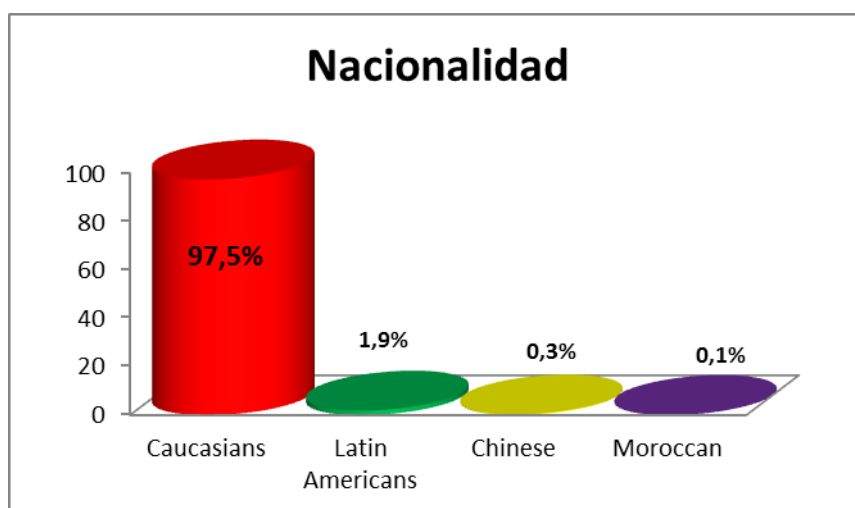


Ilustración 13. Distribución (%) de la muestra según rangos de edad

Tabla 17. Distribución (nº de pacientes y %) de la muestra según rangos de edad y género

Edad	Género			
	Varón		Mujer	
	N	%	N	%
1-14 años	41	9.6	40	6.9
15-40 años	121	28.5	226	39.1
41-65 años	149	35.1	199	34.4
>65 años	114	26.8	113	19.6
Total	425		578	

Atendiendo a la raza de la población, el 97.5% (978 participantes) de los sujetos eran de raza caucásica, nacionalidad española. 17 sujetos eran de origen sudamericano, 3 de origen chino, 1 alemán, 2 franceses y 1 de origen marroquí (**Ilustración 14**).

**Ilustración 14.** Distribución (%) de la muestra según nacionalidad

2. TIPO DE SAL CONSUMIDA

En cuanto al consumo de sal obtuvimos respuesta en 624 sujetos de los cuales, el 49.68% utilizan sal marina, el 33.49% consumen SY, 12.02% sal común, el 3.85% no sabe qué tipo de sal consumía y el resto afirma no consumir sal en su alimentación (**Ilustración 15**).

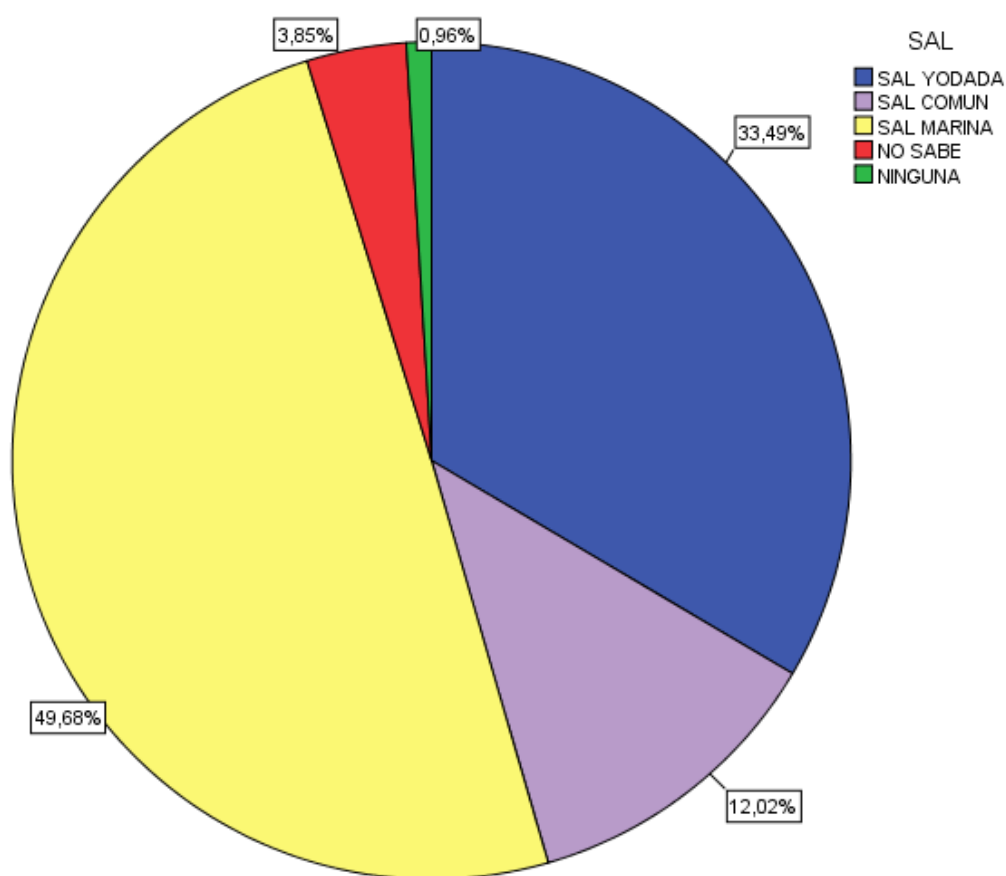


Ilustración 15. Distribución (%) de la muestra según el tipo de sal consumida

3.VARIABLES ANALÍTICAS

3.1.TSH, Hormonas tiroideas (HT) y tiroglobulina(Tg)

Para definir los VR de HT, TSH y Tg se eliminó del estudio estadístico a todos los sujetos con Ac-antiTPO positivos o con TSH mayor de 5.6 $\mu\text{UI/ml}$, con lo cual la muestra final con la que se establecieron los VR fue de 919 sujetos.

En la **Tabla 21** quedan recogidos los resultados obtenidos.

- **TSH:** los valores de TSH de la población mostraron una mediana de 1.83 $\mu\text{UI/ml}$; una media de 2.00 $\mu\text{UI/ml}$, con un percentil 2.5 de 0.56 $\mu\text{UI/ml}$ y un percentil 97.5 de 4.66 $\mu\text{UI/ml}$.

La distribución de la TSH sigue una distribución normal tal como se muestra en la **Ilustración 16**.

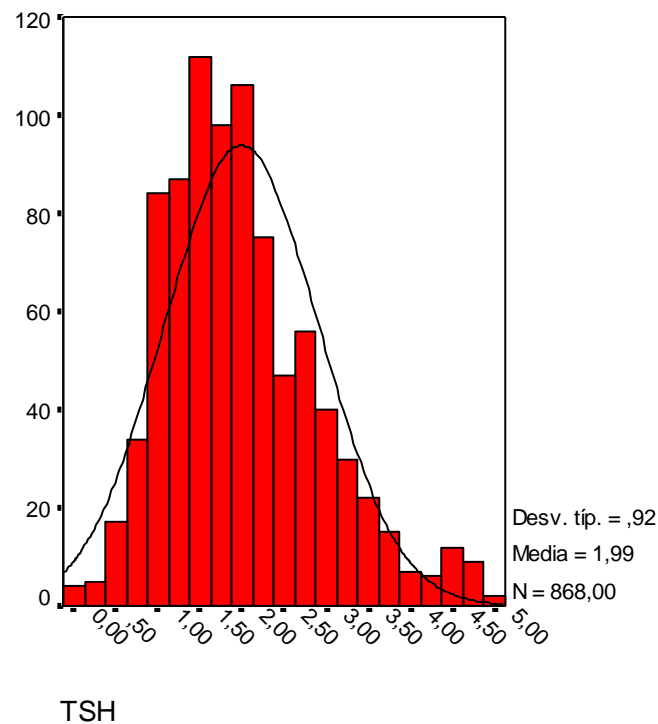


Ilustración 16. Distribución de la TSH en la muestra

Estudiando los resultados de la tirotrópina de la muestra total en función del género no encontramos diferencias significativas. Si analizamos los datos de TSH en función de la edad sí se encontraron diferencias significativas en el

grupo de participantes menores de 15 años en comparación con el resto de los grupos; los primeros tenían una mediana de 2.13 $\mu\text{UI/ml}$ frente a una mediana de TSH de los segundos de 1.87 $\mu\text{UI/ml}$ ($p=0.002$), una mediana de TSH de 1.76 $\mu\text{UI/ml}$ en el grupo de 41 a 65 años ($p=0.001$), y una mediana de 1.83 $\mu\text{UI/ml}$ en los sujetos mayores de 65 años ($p=0.007$).

Segmentado la muestra por género y rangos de edad, aparecieron diferencias significativas para el grupo de varones menores de 15 años con respecto a aquellos de edades comprendidas entre 41-65 años y con los mayores de 65 años, siendo la mediana de TSH de los menores de 15 años de 2.21 $\mu\text{UI/ml}$ frente a 1.72 $\mu\text{UI/ml}$ ($p=0.004$) y 1.80 $\mu\text{UI/ml}$ ($p=0.006$), respectivamente (**Ilustración 17**). No encontramos diferencias según la edad para las mujeres (**Tabla 21**).

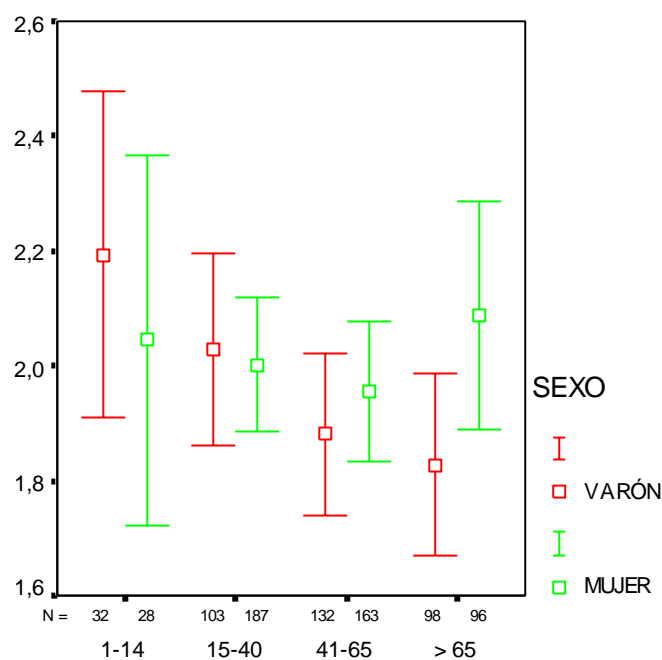


Ilustración 17. Distribución de TSH según rangos de edad y género

Se ha analizado la correlación entre los valores de TSH con la yoduria no encontrando diferencias estadísticamente significativas en los valores de la misma en función de la última (**Tabla 18**).

Tabla 18. Análisis de varianza univariante (TSH no se correlaciona con yoduria)

	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	0.936(a)	4	0.234	0.336	0.854
Intersección	212.307	1	212.307	3748.792	0.000
Yodurias	0.936	4	0.234	0.336	0.854
Error	581.164	834	0.697		
Total	3854.863	839			
Total corregida	582.101	838			

a $R^2=0.002$ (R^2 corregida=-0.003)

Variable dependiente TSH

- **T4L:** la mediana de T4L en nuestra población era de 0.84 ng/dl, con una media de 0.85 ng/dl (p2.5 de 0.62 ng/dl y p97.5 de 1.18 ng/dl). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de T4L entre hombres y mujeres, siendo la mediana mayor en el primer grupo (0.85 ng/dl en varones frente a 0.84 ng/dl en mujeres) ($p=0.003$) (**Tabla 21**).

En relación a la edad hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de edad de 1-14 años (mediana 0.87 ng/dl) y los sujetos entre 15-40 años (0.84 ng/dl) ($p= 0.022$); También hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de 1-14 años y los sujetos de 41-65 años (0.83 ng/dl) ($p=0.006$).

Más evidentes fueron las diferencias al analizar las medias de tiroxina en función del género y los distintos intervalos de edad, sobre todo en mujeres, ya que en varones no se encontraron diferencias. En las mujeres los grupos extremos fueron los que obtuvieron valores de mediana de T4L más altos, encontrándose diferencias significativas con los restantes grupos, pero no entre ellos. De este modo las mujeres menores de 14 años tenían una mediana de T4L significativamente más alta que las mujeres con edades comprendidas entre 15 y 40 años (0.88 ng/dl frente a 0.82 ng/dl) ($p=0.003$); y también significativamente mayor que las mujeres entre 41 y 65 años (0.88 ng/dl frente a 0.83 ng/dl) ($p=$

0.004). Las mujeres mayores de 65 años obtuvieron medianas significativamente mayores que las comprendidas entre 15 y 40 años (0.88 ng/dl frente 0.82 ng/dl) ($p=0.001$) y 41 y 65 años (0.88 ng/dl frente a 0.83 ng/dl) ($p=0.002$) (**Ilustraciones 18 y 19**).

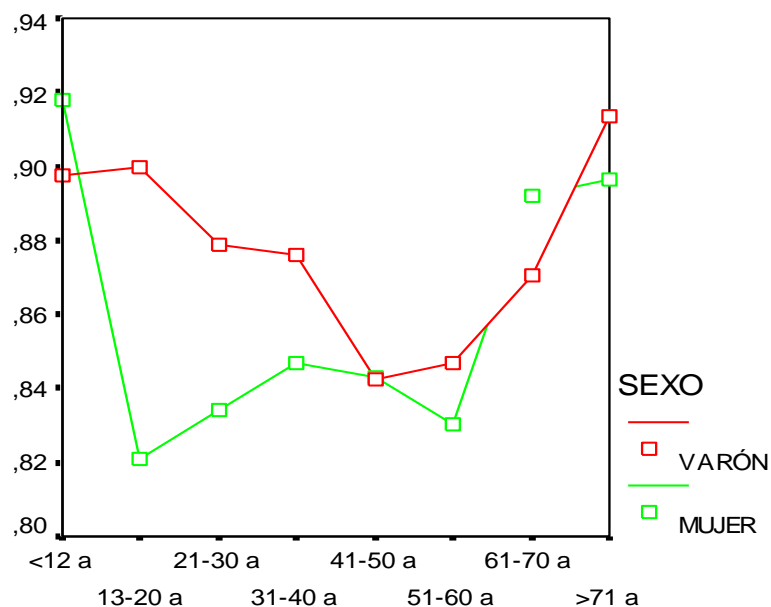


Ilustración 18.

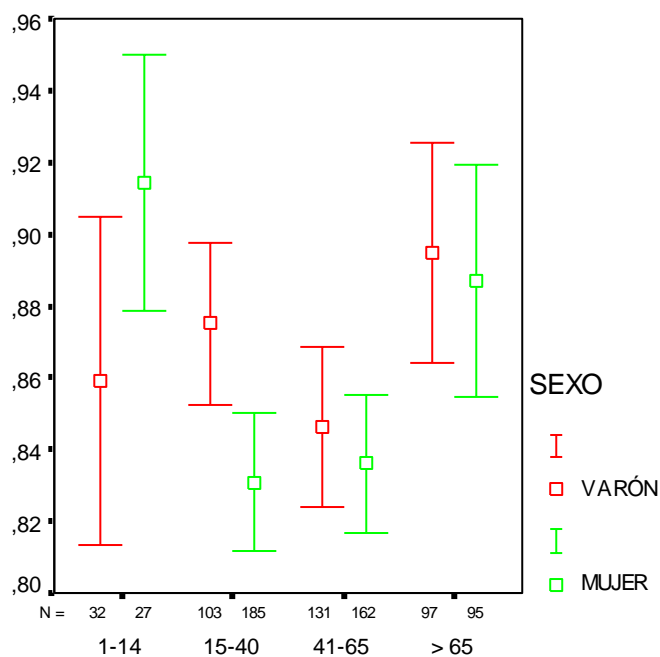


Ilustración 19.

Ilustraciones 18 y 19. Distribución de T4L según rangos de edad y género

En la **Tabla 19** se expresan los resultados del estudio de correlación entre T4L y yoduria; como se aprecia no hay correlación entre los valores de dichas variables.

Tabla 19. Análisis de correlación de T4L y Yoduria

		Media (Desviación Típica)	N	
T4L		0.85(0.13)	903	
Yoduria		131.02(86.23)	911	
			T4L	Yoduria
T4L	Correlación de Pearson		1	0.002
	Sig. (bilateral)			0.963
	N		903	903
Yoduria	Correlación de Pearson		0.002	1
	Sig. (bilateral)		0.963	
	N		903	911
			T4L	Yoduria
Rho de Spearman	T4L	Correlación de Pearson	1.00	0.42
		Sig. (bilateral)		0.21
		N	903	903
	Yoduria	Correlación de Pearson	0.42	1.00
		Sig. (bilateral)	0.21	
		N	903	911

La **Tabla 20** muestra la correlación negativa que se ha encontrado entre los valores de TSH y T4L.

Tabla 20. Análisis de correlación de T4L y TSH

		Media(Desviación típica)	N	
T4L		0.85(0.13)	903	
TSH		2.21(1.96)	910	
			T4L	TSH
T4L	Correlación de Pearson		1	-0.215**
	Sig. (bilateral)			0.00
	N		903	903
TSH	Correlación de Pearson		-0.215**	1
	Sig. (bilateral)		0.00	
	N		903	910
			T4L	TSH
Rho de Spearman	T4L	Correlación de Pearson	1.00	-0.121**
		Sig. (bilateral)		0.00
		N	903	903
	TSH	Correlación de Pearson	-0.121**	1.00
		Sig. (bilateral)	0.00	
		N	903	910

**La correlación es significativa al nivel 0.01 (bilateral)

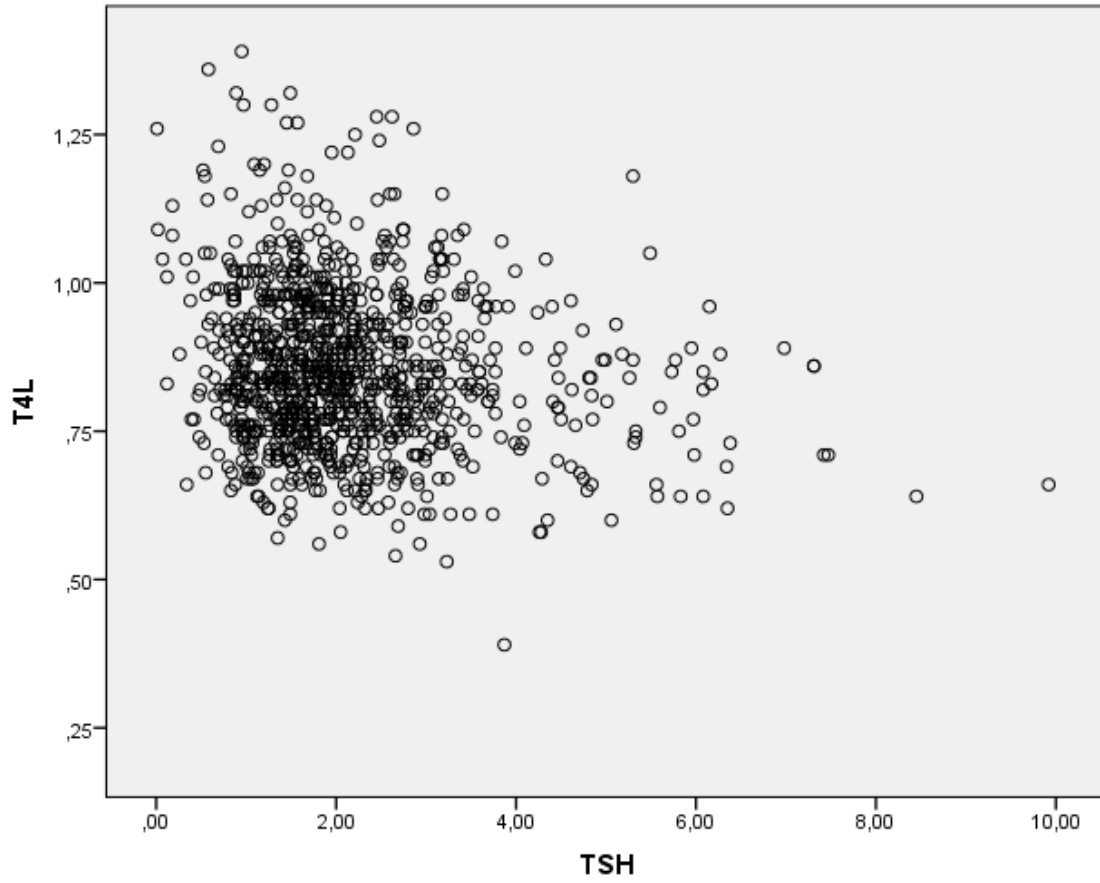


Ilustración 20. Correlación de T4L y TSH

Tabla 21. Mediana y percentiles 2.5-97.5 de TSH, T4L y Tiroglobulina en la población acorde a edad y género

		Total	Hombres					Mujeres				
			1-14 a	15-40 a	41-65 a	>65 a	Total hombres	1-14 a	15-40 a	41-65 a	>65 a	Total mujeres
TSH (μUI/ml)	Mediana	1.83	2.21	1.85	1.72	1.80	1.79	2.13	1.89	1.85	1.89	1.89
	p2.5	0.56	0.12	0.39	0.43	0.46	0.43	0.77	0.56	0.70	0.37	0.69
	p97.5	4.66	5.27	4.48	3.99	3.85	4.20	5.56	4.41	5.07	5.18	4.90
T4L (ng/dl)	Mediana	0.84	0.85	0.86	0.83	0.86	0.85	0.88	0.82	0.83	0.88	0.84
	p2.5	0.62	0.61	0.67	0.59	0.64	0.64	0.66	0.59	0.62	0.61	0.62
	p97.5	1.18	1.17	1.17	1.11	1.26	1.18	1.08	1.15	1.15	1.28	1.19
Tiroglobulina (ng/dl)	Mediana	10.90	11.50	10.50	10.99	10.20	10.65	12.35	10.50	11.20	11.95	11.00
	p2.5	1.50	0.40	2.94	2.13	2.8	2.60	1.00	1.50	1.54	0.40	0.95
	p97.5	52.61	46.84	48.57	64.94	49.45	51.52	33.60	63.07	50.12	176.47	57.69

- **Tiroglobulina:** Los resultados de la variable Tiroglobulina obtuvo una mediana de 10.90 ng/dl, media de 15.68 ng/dl, valor mínimo de 0.0 ng/dl y un máximo de 455 ng/dl. En este caso no se encontraron diferencias significativas según el género y tampoco para los diferentes rangos de edad (**Tabla 21**). No se encontró correlación entre los valores de Tg y el resto de variables.

3.2. Yoduria

Para el estudio de esta variable se consideró toda la muestra sin tener en cuenta los valores de TSH ni si los sujetos eran portadores de anticuerpos antitiroideos; sí que se retiraron aquellos pacientes con yoduria mayor o igual a 1000 $\mu\text{g/l}$, ya que se trataba de individuos sometidos recientemente a contrastes yodados y no nos lo habían comunicado previamente.

La yoduria no sigue una distribución normal tal como se aprecia en la siguiente ilustración (**Ilustración 21**):

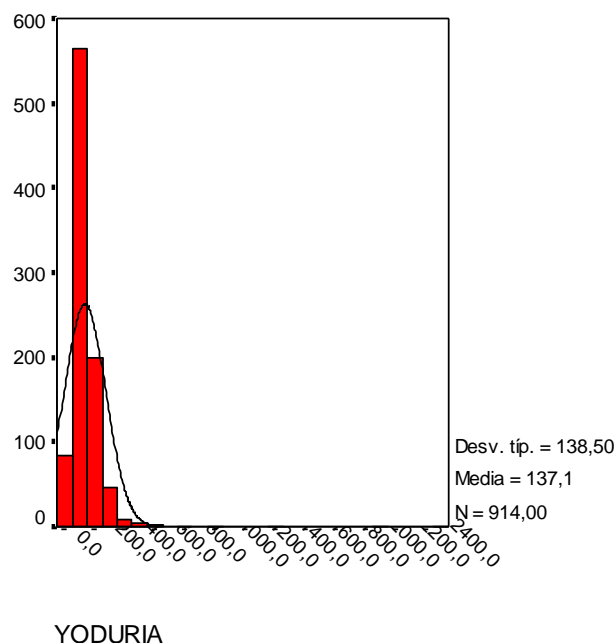


Ilustración 21. Distribución de la yoduria en la muestra

La mediana de la población era de 110.71 $\mu\text{g/l}$ y la media de 131.57 $\mu\text{g/l}$. No se encontraron asimetrías a destacar en los niveles de yoduria con respecto a la variable género (**Ilustración 22**).

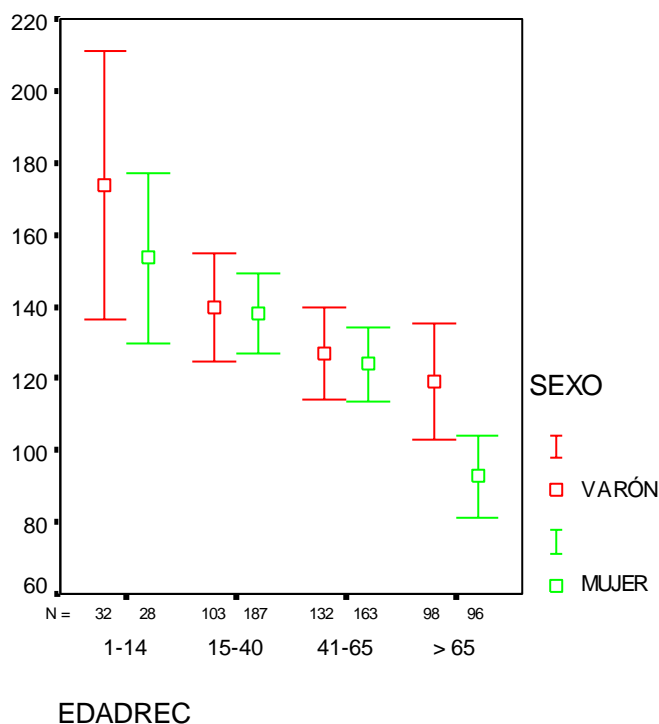


Ilustración 22. Distribución de la Yoduria según rangos de edad y género

En cambio sí tenemos que destacar las diferencias en función de la edad. Se encuentran diferencias estadísticamente significativas en los niveles de yoduria en los escolares con respecto al resto de grupos de edad; de este modo apreciamos que los mayores de 65 años presentan una mediana de yoduria significativamente menor que el resto de los grupos. En ancianos la mediana es de 94.92 $\mu\text{g/l}$ frente a los 146.31 $\mu\text{g/l}$ de los niños/as ($p=0.000$), los 125.14 $\mu\text{g/l}$ de los participantes entre 15 y 40 años ($p=0.000$) y los 106.88 $\mu\text{g/l}$ de los sujetos entre 41 y 65 años ($p=0.000$). (**Ilustración 23**). Los niños/as además también tiene unos niveles de yoduria significativamente mayores que

los individuos entre 15-40 años ($p=0.035$) y que aquellos entre 41-65 años ($p=0.000$). Por último también encontramos diferencias estadísticamente significativas en los valores de yoduria ($p=0.004$) entre los grupos de sujetos de edades comprendidas entre 15-40 años y los de 41-65 años.

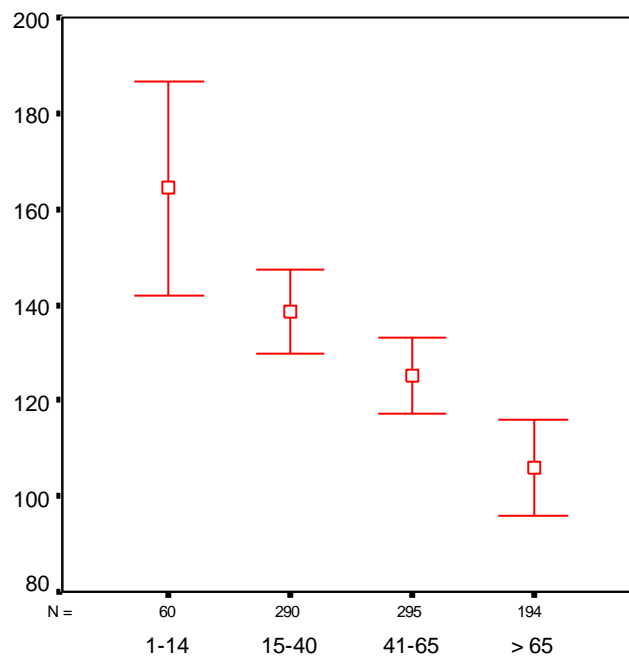


Ilustración 23. Niveles de Yoduria según rangos de edad

La yoduria también va a depender del tipo de sal consumida, así los sujetos que refieren consumir sal yodada tiene una yoduria más elevada (media de $140.16 \mu\text{g/l}$) que los que consumen otro tipo de sal ($122.83 \mu\text{g/l}$) (**Tabla 22**).

Tabla 22. Análisis de la correlación entre el tipo de sal consumida y la yoduria

		Frecuencia		%	% válido	% acumulado			
Válidos	Sal yodada	179		20.6	33.9		33.9		
	Sal común+Sal marina	349		40.2	66.1		100.0		
	Total	528		60.8	100.0				
Perdidos	Sistema	340		39.2					
	Total	868		100.0					
		N	Media	D. típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
						Límite inferior	Límite superior		
Sal yodada		179	140.16	81.94	6.12	128.02	152.20	25.93	458.26
Sal común+sal marina		349	122.83	68.70	3.67	115.59	130.06	1.77	472.96
Total		528	128.69	73.84	3.21	122.37	135.00	1.77	472.96
		Suma de cuadrados		gl	Media cuadrática	F		Sig	

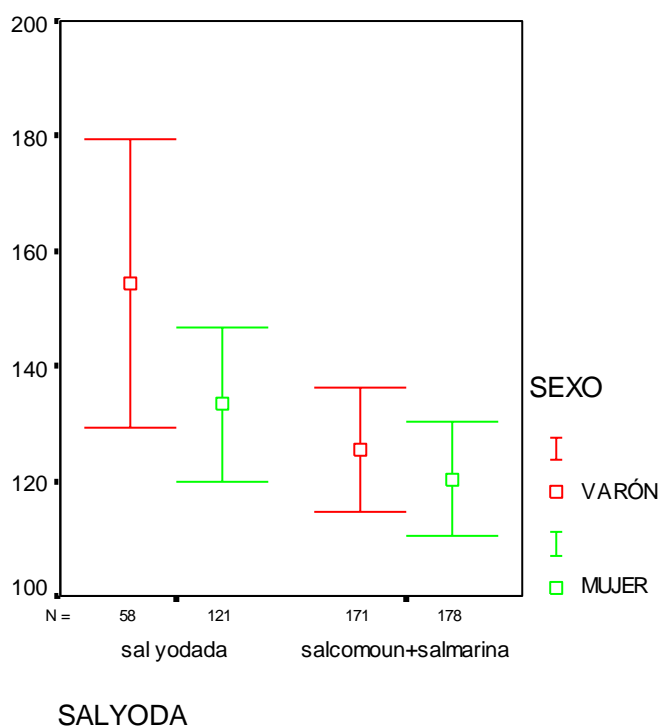


Ilustración 24. Distribución de la Yoduria según tipo de sal consumida y género.

3.3.Autoinmunidad:

Todos los intervalos de confianza (IC) están calculados al 95% con una precisión del 3.10. Se analizó también la positividad para autoanticuerpos como Ac-Anti TPO y Ac-Anti TRAb con el fin de conocer la prevalencia de la enfermedad tiroidea autoinmune (ETA) de nuestra población. El 93.6% de los participantes (939 individuos) tenían Ac-Anti TPO negativos y sólo el 5.7% (57 sujetos) IC (4.23;7.21) presentaron Ac-Anti TPO positivos (**Ilustración 25**).

Existe asociación estadística entre la presencia de Ac-Anti TPO positivos y el género, siendo más frecuente en mujeres que en varones ($p=0.001$). No existen diferencias en la presencia de Ac-Anti TPO positivos según intervalos de edad.

En cuanto a los Ac-Anti TRAb el 96.8% de la muestra (971 sujetos) eran Ac-Anti TRAb negativos y el resto (2.5%, 25 sujetos) IC (1.48;3.53), presentaron Ac-Anti TRAb positivos. Con respecto al género encontramos una prevalencia de Ac-antiTPO positivos 7,8% en mujeres, IC (5.57;10.16) y 2,8% en varones, IC (1.13;4.52).

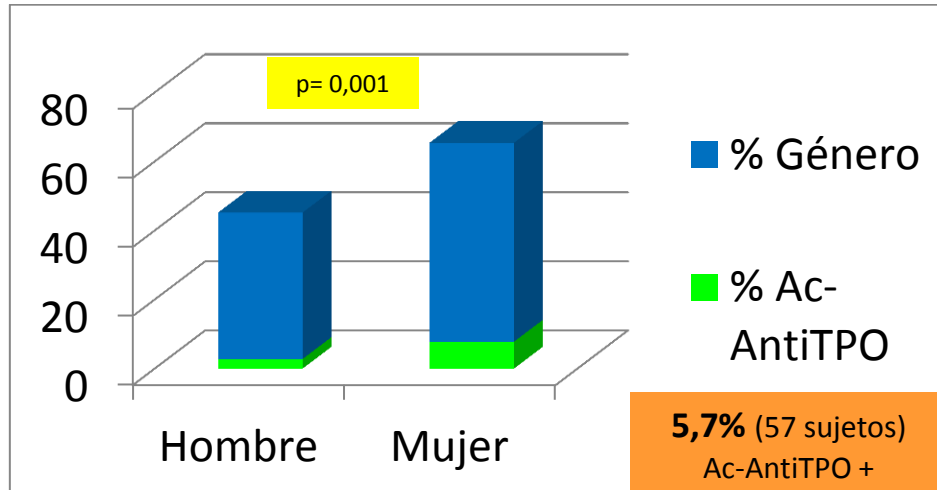


Ilustración 25. Distribución de la muestra en cuanto a positividad para Ac-Anti TPO en función del género

El 2,6% de las mujeres IC (1.22;4.01), presentaban Ac-Anti TRAb positivos y el 2,4 % eran varones, IC (0.79;3.92). En las **Tablas 23 y 24** vemos la distribución de los anticuerpos en función de la edad y el género. Tampoco existen diferencias en cuanto a los valores de Ac-Anti TRAb por género o rangos de edad.

Tabla 23 . Distribución de Ac-Anti TPO en función de edad y género

Ac-AntiTPO			EDAD				Total
			1-14	15-40	41-65	>65	
Ac-AntiTPO negativos	Varón		41	117	144	110	412
	Mujer		38	210	175	104	527
	Total			79	327	319	214
Ac-AntiTPO positivos	Varón			4	4	4	12
	Mujer			15	22	8	45
	Total				19	26	12

Tabla 24 . Distribución de Ac-Anti TRAb en función de edad y género

Ac-AntiTRAb			EDAD				Total
			1-14	15-40	41-65	>65	
Ac-AntiTRAb negativos	Varón		40	117	145	112	414
	Mujer		37	217	193	110	557
	Total			77	334	338	222
Ac-AntiTRAb positivos	Varón		1	4	3	2	10
	Mujer		1	8	4	2	15
	Total			2	12	7	4

Por otro lado, sí que hemos encontrado correlación entre los valores de TSH y la presencia de Ac-Anti TPO, de tal forma que los sujetos con Ac-Anti TPO positivos tienen valores medios de TSH significativamente más elevados que los que tienen Ac-Anti TPO negativos (3.20 μ UI/ml frente a 2.13 μ UI/ml; $p=0.000$) . (**Ilustración 26**).

De igual forma que con la variable anterior, existe significación estadística para los valores de Tg (no para T4L) en función de positividad o no en Ac-Anti TPO (17.48 ng/dl frente a 15.93 ng/dl; $p=0.000$). No existe diferencia en los valores de TSH, T4L ni Tg en función de la presencia o no de Ac-Anti TRAb.

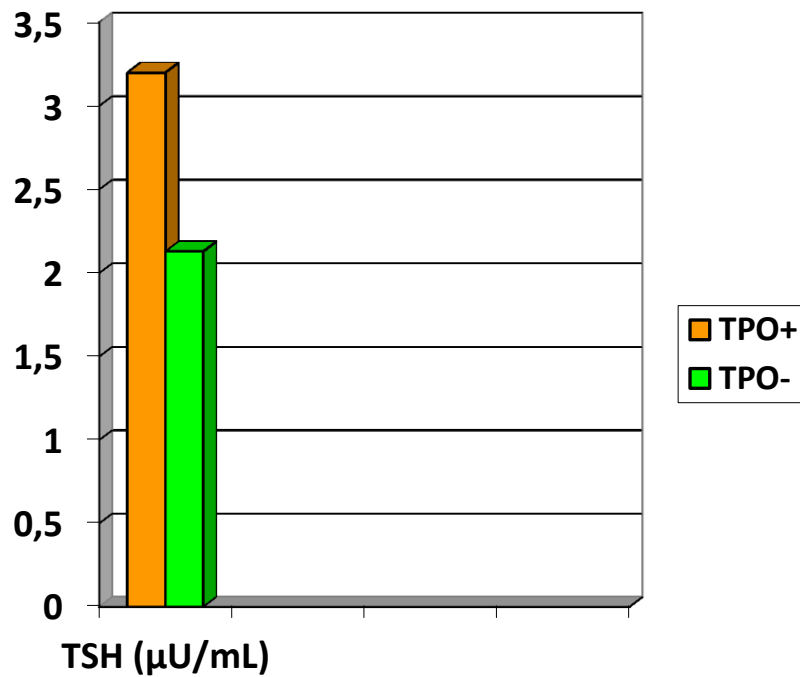


Ilustración 26. Comparativa de TSH en función de la autoinmunidad

4. ESTABLECIMIENTO DE LOS VALORES DE REFERENCIA DE LAS HT

Tras analizar los resultados en su conjunto los VR definidos para las diferentes variables tomando como límite inferior de la normalidad el percentil 2.5 y como límite superior el percentil 97.5 son los siguientes.

TSH: 0.56-4.61 μ U/mL

T4L: 0.62-1.18 ng/dL

Tiroglobulina:1.5-52.61ng/dL

Así podemos definir que disponemos de 3 tipos de VR: los proporcionados por el kit del laboratorio proveedor de reactivos al hospital, los calculados para la muestra estudiada en función de la yoduria y eliminando del estudio estadístico aquellos sujetos con Ac-Anti TPO positivos y los VR proporcionados por la UGC de Análisis Clínicos del hospital para la práctica clínica habitual (**Tabla 25**).

Tabla 25. VR definidos según los diferentes patrones: Kit del laboratorio proveedor, calculados para la población estudiada y VR proporcionados por la UGC de análisis clínicos para la práctica clínica habitual

RANGOS DE REFERENCIA	TSH (μ U/mL)	T4L (ng/dL)
MUESTRA	0.56-4.66	0.62-1.18
KIT	0.63-4.19	0.8-1.33
HOSPITAL	0.26-5.66	0.56-1.9

5. DIAGNÓSTICO DE DISFUNCIÓN TIROIDEA

El 1.9% de la muestra de varones y el 3.1% de mujeres obtuvieron unos niveles de TSH por encima de 5.6 $\mu\text{UI/ml}$, límite superior de normalidad de este parámetro según la Unidad de Gestión Clínica de Análisis Clínicos, por tanto considerados como casos de HipoT sc. Sólo el 0.7% de los sujetos tienen la TSH por debajo del límite inferior de la normalidad para nuestro laboratorio de referencia (0.26 $\mu\text{UI/ml}$). En relación a los grupos de edad hemos encontrado un aumento de la prevalencia de hipotiroidismo a partir de los 40 años de edad de tal forma que en el rango entre 15-40 años hay un 3,2% de sujetos con HipoT, en el rango entre 41-65 es de 6,3% y en los mayores de 65 años es de 4,8%.

Por otro lado, si tomáramos como límite superior de la normalidad para la TSH aquellos valores que son mayores de 4.66 $\mu\text{UI/ml}$, es decir ya considerando los intervalos de referencia obtenidos para nuestra muestra en concreto, el porcentaje de sujetos con HipoT sc es del 5.3%; de este valor, el 24 % (un 1.2% de la muestra total) serían varones y el 76% (4.08% de la población total) en mujeres, porcentajes superiores a los obtenidos según los VR proporcionados por el hospital. Sólo el 2.3% de los sujetos tienen la TSH por debajo del límite inferior de la normalidad para el valor de referencia obtenido (0.56 $\mu\text{UI/ml}$).

Por norma general, los resultados de los VR vienen determinados por el fabricante del kit de laboratorio, sin tener en cuenta las características propias de la población a la que se va a aplicar. Sin embargo en nuestro hospital los rangos dados, en concreto los de la T4L, difieren de los del kit; es por esta discordancia por la que hemos considerado importante recalcular dichos valores, obteniéndolos (por el p2.5 y por el p97.5 de cada variable) de una muestra representativa de nuestra población. A continuación mostramos una comparativa de DT en función de los VR que tomemos, los calculados por nuestro estudio (MUESTRA), los valores dados por el fabricante del método de laboratorio (KIT) y los usados por nuestro hospital (**Tabla 25**).

En la **Tabla 26** se muestran por tanto cuales serían las diferencias en la catalogación de las distintas patologías tiroideas para la población de estudio, en función de los VR que elijamos para la determinación de las mismas y se aprecia la gran

variabilidad en cuanto a la interpretación diagnóstica de los resultados, en función de los VR utilizados. Los VR que hemos calculado se muestran más sensibles que los marcados por el laboratorio de referencia del hospital y por tanto mejoraríamos en diagnóstico con el consiguiente beneficio para aquellos sujetos que quedarían infradiagnosticados si utilizáramos los VR proporcionados por el laboratorio del hospital.

Tabla 26. Comparativa de disfunción tiroidea (número de sujetos afectados)

	HIPOTIROXINEMIA (TSH N, T4L ↓)	HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO (TSH ↑, T4L N)	HIPOTIROIDISMO CLÍNICO (TSH ↑, T4L ↓)	HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO (TSH ↓, T4L N)	HIPERTIROIDISMO CLÍNICO (TSH ↓, T4L ↑)
MUESTRA	24	52	3	22	3
KIT	313	34	37	18	0
HOSPITAL	3	24	1	6	0

Al hacer un análisis multivariante (**Tabla 27**) tomando como variable dependiente el diagnóstico de hipotiroidismo nos encontramos que ser mujer aumenta al doble la probabilidad de ser hipotiroideo (OR=2,191; IC95%=1,104-4,350). En este punto también destacar, que existe un aumento del riesgo de más de 5 veces mayor de sufrir un HipoT en los sujetos con Ac-Anti TPO positivos frente a los que tienen los Ac-Anti TPO negativos (OR=5,501; IC95%=2,502-12,098), en cambio no hay asociación tener Ac-AntiTRAb positivos y padecer DT, al igual que no se asocia con padecer esta patología los niveles de yoduria de los sujetos. Por otro lado, la edad sí se asocia con sufrir HipoT, presentando el rango de edad comprendido entre los 15 y 40 años una menor probabilidad de sufrir la enfermedad que los más jóvenes (grupo de referencia).

Tabla 27. Variables de la ecuación del análisis multivariante

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1a	SEXO(1)	0,784	0,350	5,027	1	0,025	2,191	1,104	4,350
	TPOREC(1)	1,705	0,402	17,982	1	0,000	5,501	2,502	12,098
	TSIREC(1)	0,079	0,825	0,009	1	0,924	1,082	0,215	5,450
	EDADREC			10,546	3	0,014			
	EDADREC(1)	-1,618	0,534	9,186	1	0,002	0,198	0,070	0,565
	EDADREC(2)	-0,640	0,469	1,858	1	0,173	0,527	0,210	1,323
	EDADREC(3)	-1,041	0,542	3,687	1	0,055	0,353	0,122	1,022
	yoduriarec3			0,072	2	0,965			
	yoduriarec3(1)	-0,143	0,537	0,0071	1	0,789	0,866	0,302	2,482
	yoduriarec3(2)	-0,118	0,515	0,052	1	0,819	0,889	0,324	2,441
Constante	-2,668	0,619	18,599	1	0,000	0,069			

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: SEXO, TPOREC, TSIREC, EDADREC, yoduriarec3.

DISCUSIÓN

1. ESTABLECIMIENTO DE RANGOS DE REFERENCIA DE T4L, TSH y TIROGLOBULINA

Con la consecución de este trabajo conformado mediante los dos artículos presentados, hemos conseguido dar una aportación que, consideramos importante, al desarrollo de nuestra práctica clínica en el ámbito laboral donde nos desarrollamos y que partiendo de un estudio que representa a la población sobre la que habitualmente trabajamos en el distrito sanitario de Jaén, hemos determinado los VR de las variables analíticas que se relacionan con la actividad de la glándula tiroidea (TSH, T4L, yoduria, Tiroglobulina), lo que consideramos permite un diagnóstico y tratamiento de la patología tiroidea de un modo más acertado.

Lo interesante de este trabajo es que se trata del primer estudio en el que a partir de una población general de un área de salud que goza de adecuada NY y que incluye todos los grupos de edad, estudia con fiabilidad el método analítico de su laboratorio de referencia estableciendo los VR para dicha población por grupos de edad y género. El hecho de que el seguimiento del estudio haya sido realizado por un único investigador, el que se hayan realizado las determinaciones analíticas por un mismo laboratorio y el grado de homogeneidad étnica, dan al estudio mayor fiabilidad en sus resultados a pesar de las debilidades ya descritas.

En la literatura española hay registrados muchos trabajos para definir los VR en mujeres gestantes en primer trimestre y también en escolares, sin embargo este es el primero que incluye sujetos de todas las edades^{83,284}.

Los VR, usados para la determinación de la DT, han adquirido una especial relevancia en las últimas décadas, ya que se ha aumentado el diagnóstico de patología tiroidea sobre todo de las entidades subclínicas, por el aumento de la solicitud por parte de los profesionales.

En relación a esto se ha creado una gran controversia, debido a que las entidades subclínicas se han relacionado con la aparición de otras entidades patológicas como la arteriosclerosis (por la disfunción del endotelio vascular), alteraciones del perfil lipídico, el estrés oxidativo y la resistencia insulínica a la que parece asociarse el HipoT sc. Del mismo modo el HiperT sc se relaciona con la tendencia a la depresión y la ansiedad, arritmias y osteopenia severa^{16-20,24-33}.

Sin embargo el impacto que pueda tener el tratamiento con levotiroxina sobre el perfil lipídico y otros factores de riesgo cardiovascular como la HTA no está nada claro ya que no hay estudios con suficiente evidencia que permitan hacer afirmaciones en uno u otro sentido^{21,22}.

Por el lado contrario, el “sobret ratamiento” expondría a los pacientes a los posibles efectos negativos de dichas terapias²³.

Si bien las guías recomiendan hacer la definición de los VR en gestantes para cada trimestre y en función del método de laboratorio utilizado teniendo en cuenta el grado de NY⁷⁸, nosotros consideramos imprescindible la determinación de los VR de modo preciso y específico también para cada rango de edad y en función del género, prestando especial interés en los niños (por los problemas de crecimiento y desarrollo que puede ocasionar la DT) y en las mujeres en edad reproductiva (por los posibles problemas obstétricos y alteraciones en el desarrollo intelectual de los descendientes) y en esto coincidimos con algún otro autor español^{83,264}.

Habitualmente los resultados de los VR vienen determinados por el fabricante del kit de laboratorio, sin tener en cuenta las características propias de la población a la que se va a aplicar. Sin embargo en nuestro hospital los rangos dados, en concreto los de la T4L, difieren de los del kit; es por esta discordancia por la que consideramos importante recalcular dichos valores, obteniéndolos de una muestra representativa de nuestra población con un adecuado nivel de NY y con Ac-antiTPO negativos y definiéndolos por el p2.5 y por el p97.5 de cada variable.

La conclusión es que en relación a los valores de T4L, los valores del kit del laboratorio proveedor son más próximos a los obtenidos por nuestro estudio, en cambio los valores de TSH son semejantes a los propuestos por nuestro laboratorio de referencia. En esta variabilidad de resultados la cuestión a plantear sobre si sobrestimamos o infra estimamos el diagnóstico de DT según los diferentes VR utilizados la respuesta es que en el caso de utilizar los VR del kit del laboratorio proveedor de reactivos, en este caso Beckman®, el diagnóstico de hipotiroxinemia y de hipotiroidismo clínico es significativamente más alto que con el resto de VR. Por el contrario el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico, entendiendo por tal el que la TSH esté por encima del límite superior de la normalidad para el VR establecido, con T4-L

normal, el diagnóstico es más frecuente cuando utilizamos los VR recalculados para nuestra población de referencia.

En cualquier caso el hecho comprometido es el de establecer unos VR flexibles que permitan hacer el diagnóstico apropiado sin sobrellevar a la yatrogenización de la población para la que se han establecido (**Tablas 25 y 26**).

Numerosos factores pueden alterar la determinación de las variables analíticas, pudiendo aparecer diferencias entre laboratorios a pesar de usar el mismo método cuando el fabricante del kit es distinto, fenómeno conocido como “sensibilidad analítica”. También, podemos tener resultados falsamente elevados de TSH por la existencia de anticuerpos heterófilos contra antígenos tiroideos, apareciendo incluso casos de tirotoxicosis con TSH no suprimida. Así mismo la raza, el género y la edad son factores a tener en cuenta en relación a la variabilidad de los resultados de la TSH; la ventaja de este trabajo de investigación es que prácticamente el 100% de los sujetos estudiados son de raza blanca derivando de ello pocas posibilidades de variabilidad en resultados relacionados con la idiosincrasia propia de la raza^{265-267,271,273}.

Con nuestro estudio hemos intentado dar la mayor fiabilidad ya que se trata de una población cuya NY se ajusta a lo indicado por la OMS como adecuada, se trata de una población homogénea, excluyendo a aquellos sujetos con patología tiroidea previa, sometidos a sobrecarga yódica o con autoinmunidad tiroidea positiva

Así mismo la yoduria es un factor fundamental a la hora de establecer los VR de la TSH pues tanto la yoduria baja que indica una NY inadecuada o deficiente, como yodurias elevadas, se han relacionado con la presencia de cifras altas de TSH^{266,267,272}.

En nuestro estudio no hemos encontrado correlación entre yoduria y TSH lo cual hace que los resultados en relación a los VR calculados, sean fiables y además concuerdan con estudios recientemente realizados en España²⁰⁴.

Igualmente los valores de T4L pueden estar sometidos a influencias que provoquen resultados inapropiados provocando un exceso de diagnóstico en el sentido de hipo o hipertiroxinemia, que conlleve a la toma de decisiones erróneas por parte del médico que atiende en consulta a la población. Así, cuando se propone la estandarización de los métodos de laboratorio, lo que se pretende es encontrar una

correlación adecuada entre TSH y T4L y T3L de tal manera que el feed-back positivo o negativo se cumpla para estas variables^{271,277}.

En este caso nuestro estudio revela una adecuada concordancia entre la variable T4-L y TSH, con una correlación negativa lo que nos lleva a pensar que la determinación de ambos parámetros es la correcta.

Al igual que los resultados publicados recientemente en población española²⁰⁴ este trabajo concluye valores de TSH semejantes para sujetos mayores de 65 años comparativamente con el resto de grupos. Sin embargo en estudios en Estados Unidos, se describe un aumento de los valores de TSH a medida que aumenta la edad, sobre todo en el género femenino⁸⁰⁻⁸². No obstante en nuestro estudio se observa un valor de T4-L significativamente más bajo que en el estudio Di@bet.es²⁰⁴ sin embargo los valores de TSH (2 uUI/ml) son semejantes a los encontrados en el estudio español. Hay que tener en cuenta que los métodos de determinación de las HT son diferentes según los laboratorios de referencia y esto puede explicar las diferencias encontradas entre ambos proyectos.

Contrario a lo que se describe en el estudio Di@bet.es²⁰⁴ donde los niveles de TSH están aumentados en aquellos sujetos con yodurias elevadas, nuestra población de estudio presenta una correlación negativa (no estadísticamente significativa) entre TSH y yoduria.

Es de destacar también que no existen diferencias entre los datos de TSH entre varones y mujeres en edad fértil, lo cual encontramos también en otros estudios. Este hecho podría cuestionar el punto de corte dado por la ATA (2.5 μ UI/ml)⁴⁴ para el diagnóstico de hipotiroidismo primario o subclínico en mujeres fértiles o en las gestantes en el primer trimestre, ya que nuestros resultados no tan estrictos (4.8 μ UI/ml) se aproximan más a los datos de numerosos estudios propuestos en España^{105,133,178,274}.

Nuestros resultados, en lo referente a los escolares concuerdan con los valores de referencia dados por el hospital así como los propuestos por alguna bibliografía revisada tanto en España²⁸² como fuera de nuestro país²⁶⁹; no así por el estudio tirokid¹⁰⁴ cuya mediana de TSH en niños era de 0.90 mientras que la de los niños de nuestro estudio estaba en 2.21 en los menores de 14 años. No obstante, estas diferencias pueden ser debidas al método de determinación utilizado en ambos estudios pues al igual que en el

presente, en el estudio tirokid¹⁰⁴ tampoco se correlacionó la TSH con los niveles de yoduria.

También hemos obtenido resultados semejantes con otros estudios en lo referente a la T4L y su descenso conforme aumenta la edad, quizás por la menor necesidad de hormona tiroidea libre; de hecho nuestro estudio demuestra diferencias estadísticamente significativas en las escolares femeninas menores de 14 años con respecto a los otros rangos de edad. No se han encontrado diferencias en función de la T4L y la yoduria. Es de reseñar, que quizás los valores calculados para el intervalo de edad 1-15 años no se pueden considerar como valores de referencia claramente, ya que debido a la dificultad para reclutar un tamaño muestral adecuado, haya ocasionado una muestra no del todo representativa.

En relación a los valores de tiroglobulina nuestra mediana se encuentra en 10.90 ng/ml lo que para la OMS (2007) significa una situación de yododeficiencia leve¹⁰⁶. La tiroglobulina correlaciona positivamente con los valores de TSH, no así con la yoduria o la edad o el género aunque es más elevada en mujeres menores de 14 años y en las mayores de 65 años. Los resultados obtenidos son similares a estudios realizados previamente en la misma población pero en mujeres gestantes¹⁶⁹ y escolares¹¹².

Esto indica que si bien hemos conseguido mejorar la NY pasando de un nivel de DY leve-moderada a un nivel de NY adecuado, según criterios de la OMS, aún falta tiempo para conseguir normalización en el grado de hiperplasia tiroidea que se refleja en los niveles de Tg. Es un hecho a largo plazo el que la prevalencia de bocio disminuya en las poblaciones adecuadamente yodadas consiguiendo entonces, valores de Tg medios por debajo de 5 ng/ml¹⁴¹.

En realidad lo que los médicos clínicos buscamos en las determinaciones analíticas y más en relación a las HT, es que exista concordancia entre las mismas. Es decir que si hay un hipotiroidismo clínico en la sospecha médica, se muestre el resultado analítico de una TSH elevada junto con una T4-L disminuida o en el límite inferior de la normalidad. Esto no ocurre en algunas ocasiones, encontrando a veces resultados discordantes que en cierto modo ensombrecen el diagnóstico por la falta de afirmación bioquímica. En este sentido podemos concluir que con este trabajo hemos definido unos VR de TSH, T4L y Tg que son acordes a la realidad de nuestra población

y fiables, lo que nos permitirá en un futuro hacer diagnósticos precisos y proponer el tratamiento conveniente para cada caso.

2. NUTRICIÓN YÓDICA

Para poder determinar de un modo adecuado los VR de TSH y HT, previamente debemos conocer el grado de NY de nuestra población, debido a que se conoce que una inadecuada NY es una de las causas fundamentales de DT. El indicador más adecuado para conocer la situación nutricional en yodo en población general es la medición de la yoduria¹⁰⁶. Es por tanto el objetivo del primer artículo: conocer el grado de NY de la población a estudio y cuál es la ingesta de SY de la misma para poder baremar las medidas de yodoprofilaxis tomadas.

De estos estudios se concluye también que los sujetos que afirman consumir SY, presentan yodurias mayores que aquellos que habitualmente usan otro tipo de sales, pero estos logros se sabe se deben a una “yodoprofilaxis silente” (por consumo de otros productos también ricos en el mineral), ya que aún hoy el consumo de SY es menor al recomendado; en nuestra muestra sólo el 32.92% de la misma confirma consumir SY cuando las recomendaciones (OMS) indican que el porcentaje de hogares que consumen este tipo de sal debería ser superior al 90%^{106,114,115}.

Asociado a esta idea, los niveles de yoduria de nuestro estudio en escolares (media yoduria: 146.31 $\mu\text{g/l}$) son significativamente más bajos que los obtenidos por otros autores, como los datos aportados por el último estudio realizado en la CA asturiana con una yoduria de 182,73 $\mu\text{g/l}$ ¹⁵⁰ o los publicados a nivel nacional del estudio Tirokid¹⁰⁴, donde los escolares estudiados presentaban una mediana de yoduria de 173 $\mu\text{g/L}$ o el trabajo almeriense liderado por Emilio García donde se mostraba una yoduria próxima a los 200 $\mu\text{g/l}$ ¹⁰³. No obstante este nivel de yoduria es significativamente más alto que el resultado del estudio previo en escolares realizado durante los años 2000-2003¹¹². En este sentido quizá la primera causa de la mejoría en los indicadores de DY debería estar el aumento en el consumo de SY hecho no constatado pues al igual que entonces, aproximadamente solo un 30% de la población reconoce consumirla. Luego

queda para pensar en este hecho la presencia de una “yodoprofilaxis silente”, debido a la mayor ingesta de otros productos ricos yodo, como la leche y sus derivados^{101,102}.

Nuestro estudio, aunque no ha encontrado diferencias entre hombres y mujeres para los valores de yoduria, sí que muestra que casi un 66% de las mujeres en edad fértil muestran una yoduria por debajo de 150 µg/l, un 30% por debajo de 100 µg/l, es decir valores inferiores a los recomendados por la OMS para gestantes y por tanto un grado deficiente de NY en caso de embarazo que debería ser solventado mediante suplementación. En estudios previos ya se demostró que las mujeres que consumían SY desde tiempo antes de la gestación presentaban medianas de yoduria basales en el primer trimestre mayores que las que no tenían dicho hábito (169.78 µg/l frente a 94.17 µg/l, p 0.014)⁷³.

Queda altamente descrito en la bibliografía, la relación entre un aporte inadecuado de yodo y la aparición de alteraciones en el desarrollo psicomotor de los niños^{48,52}. De ahí la importancia de conseguir una adecuada NY durante la gestación por lo que se propone en mujeres en edad fértil y que desean gestación la administración de SY a dosis de 150 mcg/día al menos en las zonas catalogadas como DY. Así mismo se recomienda hacer encuesta dietética a las gestantes para conocer aquellas en riesgo de sufrir DY y en este caso llevar a cabo medidas profilácticas más activas⁴⁴.

Al contrario que en el estudio Di@betes²⁰⁴, o los realizados recientemente en Corea^{266,267} en nuestro estudio no hemos encontrado una relación entre yoduria o consumo de sal yodada y valores de TSH y T4-l, ni tampoco asociación con el diagnóstico de DT. Quizá en el presente trabajo al realizar el estudio estadístico desestimando aquellos sujetos con valores de yoduria muy elevados, hayamos cometido un sesgo de interpretación de los resultados que no hubiera ocurrido en los estudios mencionados. En cualquier caso habremos de estar alerta de que no se produzca en nuestra sociedad situaciones de DT asociada a la yodoprofilaxis como así está descrita desde hace años^{224,300-303}.

Es por ello que los comités autonómicos responsables de salud pública deben estar preparados para realizar monitorización periódica del estado de NY en cada área de salud y valorar los posibles contaminantes ambientales y alimenticios que pudieran abocar hacia un estado de NY superóptimo que pudiera desencadenar mayor frecuencia de tiroiditis o bocio multinodular tóxico o hipertiroidismo subclínico¹³⁶.

En cuanto a las medidas de yodoprofilaxis en población general la OMS recomienda el uso universal de SY por su fácil administración y su precio; en países donde el acceso a la SY esté comprometido como ocurre en algunos países no desarrollados, se apuesta por la utilización de soluciones de yodo en el agua de bebida e incluso por la inyección de soluciones de aceite yodado subcutáneas a las mujeres en edad fértil⁷⁸.

La ingesta de SY en la población es una medida de la bondad de los programa de yodo profilaxis; el objetivo de la OMS está en conseguir que el 90% de los hogares consuman SY; sin embargo España está aún muy lejos de conseguir este objetivo. En nuestro estudio el consumo de la misma se mantiene estable desde hace años (en torno al 30%) pero en CCAA donde se ha llevado a cabo campañas de yodoprofilaxis activa como es la CA asturiana, el consumo apenas alcanza el 70%^{99,150,203}.

Desde que Marine y Kimball⁹⁹ iniciaron aquella primera campaña de yodoprofilaxis en niñas escolares en Ohio, se ha escrito mucho acerca de la necesidad de llevar a cabo estas campañas. Sin embargo en Europa aún nos encontramos con situaciones de yododeficiencia^{40,99,108}.

A pesar que hemos notificado a las autoridades sanitarias pertinentes que acorde con los resultados obtenidos en trabajos anteriores^{73,112}, se debería hacer un mayor esfuerzo para la mejora del grado de NY en Andalucía, sólo se ha conseguido la incorporación de SY en los comedores escolares y el reconocimiento de la necesidad de suplementación con yodo en las gestantes con el fin de prevenir los efectos de la DY en los descendientes. Consideramos que a pesar del compromiso con el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) en 2003, estas intervenciones descritas son insuficientes y deberían introducirse protocolos que continúen evaluando el grado de NY de nuestra población, así como realizar campañas de concienciación para que se consuma sal yodada con el fin de realizar una yodoprofilaxis adecuada¹¹⁷.

Podríamos concluir de este modo, que en Jaén la situación nutricional de yodo se encuentra dentro de las recomendaciones, si bien tenemos un porcentaje muy elevado de población cuyos niveles de yoduria se encuentran por debajo de 100 µg/l y que aún el consumo de SY estaría por debajo de lo óptimo según las recomendaciones de la OMS.

3. PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTIPEROXIDASA

Cabe destacar que nuestro estudio revela que los valores de TSH son más elevados en relación a la presencia de Ac-anti TPO positivos lo cual avala la posibilidad de que en población afectada se vea comprometida la funcionalidad del tiroides sin que llegue a desarrollarse un hipotiroidismo clínico⁵¹. Así el riesgo de desarrollar un hipotiroidismo en las personas con Ac-anti TPO positivos aumenta en cinco veces más frente a los sujetos con Ac-anti TPO negativos.

No obstante la prevalencia de enfermedad autoinmune en la población analizada es más baja que la descrita en otros estudios en población española: un 5.7% frente al 7.5 % de la muestra estudiada en el estudio Di@betes²⁰⁴, o de otros estudios referenciados en poblaciones diferentes^{80,202}.

Estas diferencias en la prevalencia de disfunción tiroidea en función de los anticuerpos puede explicarse por los distintos métodos de laboratorio utilizados y los diferentes puntos de corte para considerar o no positividad para los mismos. Lo que sí parece claro en la mayoría de los estudios es que la presencia de autoinmunidad positiva conlleva un riesgo incrementado de sufrir alteraciones en los valores de TSH, no así en cuanto a los valores de T4L^{203,244}. En el presente trabajo hemos encontrado valores de T4l más bajos en los sujetos con Ac-antiTPO positivos que en los que tienen los Ac-antiTPO negativos pero no hay diferencias estadísticamente significativas.

Así mismo la presencia de Ac-antiTPO positivos es un factor de riesgo para el desarrollo de tiroiditis postparto por lo que en mujeres en edad fértil es importante conocer su presencia a fin de predecir el desarrollo de esta afección^{234,227}. En nuestro estudio la prevalencia de los mismos se encuentra en un 6.6% en mujeres entre los 15-40 años.

Por otro lado los Ac-AntiTRAb se relacionan con el desarrollo de hipertiroidismo primario, concretamente enfermedad de Graves-Basedow. Y además en mujeres gestantes suponen un riesgo de paso trasplacentario y desarrollo de hipertiroidismo fetal. En nuestro estudio la prevalencia de los mismos es similar en hombres y mujeres con una prevalencia de 2.4% y 2.6% respectivamente. No hemos encontrado un aumento de la prevalencia de hipertiroidismo en los sujetos con Ac-AntiTRAb positivos.

En muchas ocasiones se da la circunstancia de que el sujeto presenta ambos tipos de anticuerpos (estimuladores e inhibidores) lo que lleva a mantener en un equilibrio la función tiroidea que se ve alterada según algunas situaciones clínicas como es la toma de fármacos antitiroideos en el tratamiento del hipertiroidismo primario o de levotiroxina en el caso del hipotiroidismo²⁴⁹. Esto nos lleva a la necesidad de monitorizar estrechamente los valores de HT en estos pacientes.

En la actualidad no se recomienda hacer determinación de anticuerpos antitiroideos en población general salvo cuando se detecte alguna alteración en los valores de TSH; así cuando la TSH está elevada por encima del límite superior de la normalidad indicando la posibilidad de un HipoT clínico o subclínico conviene hacer la determinación de los mismos a fin de prever la evolución hacia un HipoT franco. Se propone tratamiento con levotiroxina en poblaciones especialmente frágiles como son los escolares, adolescentes y mujeres en edad fértil o gestantes si los mismos están presentes^{220,222,223}.

En gestantes, la presencia de anticuerpos se ha relacionado con problemas obstétricos pero no hay un nivel de evidencia lo suficientemente importante como para poder hacer recomendación de determinación de los mismos durante esta situación salvo en gestantes con diagnóstico de sospecha de DT^{78,218}.

Los resultados del presente trabajo en relación con la prevalencia de Ac-antiTPO positivos son similares en los encontrados en estudios previos para mujeres en edad fértil⁷³ sin embargo no hemos encontrado niños menores de 14 años con presencia de Ac-antiTPO positivos y solo 2 niñas con Ac-AntiTRAb positivos, mientras que en el estudio previo había una prevalencia del 3.3% de escolares con Ac-antiTPO positivos¹¹². Este hecho va en contra del paradigma establecido que refiere que una yodoprofilaxis activa puede provocar un aumento de la autoinmunidad en la población pues en nuestro caso, si bien ha mejorado la yoduria, y por ende, el estado de NY, no hemos apreciado un aumento de autoinmunidad positiva^{241,302}.

4. PREVALENCIA DE DISFUNCIÓN TIROIDEA EN POBLACIÓN GENERAL

La prevalencia de HipoT sc es similar a lo publicado en otros estudios tanto nacionales como internacionales con un 3.1% en mujeres y un 1.9% en varones; menos del 1% tiene un HiperT sc definido como TSH por debajo del límite inferior de la normalidad para nuestro rango de referencia^{30,269,280}.

En cuanto a la hipotiroxinemia, entidad a la que últimamente se le está dando importancia sobre todo con relación al desarrollo neuromotor de los hijos nacidos de madres con este problema^{41,42}, alcanza una prevalencia del 2.3%. Sólo 3 sujetos del total de la muestra presentaban hipertiroidismo bioquímico. Estos datos concuerdan con los resultados publicados por el estudio Di@bet.es²⁰⁴ en población española y por el NAHNES^{80,81,82} en población americana. Igualmente en el estudio realizado a nivel europeo la prevalencia de DT es muy similar a la nuestra. La prevalencia de hipotiroidismo subclínico y clínico no tratados se estimó en 3,8% (IC95%: 3,48-4,15) y 0,37% (IC95% 0,27-0,48) respectivamente, y de hipertiroidismo de un 0.75%¹⁹⁸.

Si exportamos estos resultados a toda la población de la provincia de Jaén y suponiendo una población censada de 667.438 habitantes³⁰⁴ podemos estar hablando de un total de unos 33,379 sujetos en toda la provincia afectados de DT clínica o subclínica.

Al contrario que en otros trabajos publicados donde se comprueba un incremento del gasto en relación al consumo de levotiroxina¹⁹⁸, en los DS de Jaén y Jaén Sur se mantiene estable el gasto sanitario achacable al uso de levotiroxina como tratamiento sustitutivo en el hipotiroidismo, lo cual permite avanzar que existe cierta armonía a la hora de realizar un diagnóstico de DT e iniciar un tratamiento.

Tabla 28. Gasto sanitario secundario al uso de levotiroxina

EN- DIC 2015		Importe	Envases	DTD (DDD por mil tarjetas y día)
LEVOTIROXINA	D.JAEN- JAÉN SUR	121.198,90	28.389	14,46
LEVOTIROXINA	D.JAEN SUR	45.544,62	10.968	16,56
LEVOTIROXINA	D.JAEN	75.654,28	17.421	13,46
EN- NOV 2016		Importe	Envases	DTD (DDD por mil tarjetas y día)
LEVOTIROXINA		117.714,58	27.721	15,48
LEVOTIROXINA	D.JAEN SUR	43.526,97	10.498	17,55
LEVOTIROXINA	D.JAEN	74.187,61	17.223	14,51

De cualquier modo en nuestro estudio no hemos tenido como objetivo plantear cuantos sujetos están con diagnóstico de DT establecida y siguen tratamiento para ello por eso fueron excluidos del mismo aquellos pacientes con antecedentes personales de DT.

El cribado de DT va dirigido al diagnóstico y tratamiento de entidades con repercusión clínica y que por lo tanto merecen de un tratamiento específico. Es por ello que la ATA y la asociación de endocrinólogos americanos recomiendan cribado específico en población de riesgo tanto en población general como en gestantes. No está claramente establecido que los sujetos con DT subclínica se beneficien del tratamiento^{78,212}

Igualmente, no queda claro si hay o no que tratar a las mujeres gestantes con DT subclínica existiendo voces discordantes en este sentido y no habiendo una recomendación de alto grado para ello^{43,44,71,222}.

De cualquier modo en nuestro estudio no disponemos de datos en gestantes ya que no era esta población el objeto del mismo, y por este motivo fueron excluidas. En nuestro estudio sólo 3 sujetos fueron diagnosticados de hipotiroxinemia.

Así mismo la prevalencia de DT subclínica en relación con el HipoTsc es más alta en sujetos con Ac-antiTPO positivos lo cual queda ampliamente refrendado en la literatura^{202,252}.

Nosotros no hemos encontrado una asociación entre DT y niveles de yoduria o consumo de SY como sí se ha encontrado en el estudio Di@betes^{203,204} sino que la

yoduria correlaciona positivamente con el consumo de SY pero no hay más casos de hipo o hipertiroidismo clínico o sc en los pacientes con yoduria más alta. Esto indicaría una sobrecarga yódica que habría producido un bloqueo de la glándula tiroidea y por tanto una supresión en la producción de HT (fenómeno de Wolf chaikoff) también descrito en otras series^{100,266}.

No obstante y tal como queda recogida en la **Tabla 26** el diagnóstico de DT va a depender de los VR que tomemos para nuestra población y éstos son diferentes según tomemos los del kit de referencia del laboratorio proveedor (en este caso Beckman®), los proporcionados por la UGC de Análisis clínicos de nuestro hospital o bien los calculados para nuestra población de referencia (según P2.5-p97.5) y eliminando los sujetos con Ac-antiTPO positivos. Así no podemos tener un lenguaje homogéneo que nos permita compararnos con nuestros semejantes a nivel autonómico, nacional, europeo y mundial.

De este modo la prevalencia de DT varía de un 8.87% en el caso de que tomemos el kit del laboratorio como VR, a 3.09% un en caso de que tomemos el del laboratorio de nuestro hospital o de un 7.97% en caso de que sea utilizado el calculado para nuestra población.

Como conclusión podemos decir que la prevalencia de DT en nuestra población es similar a la encontrada en estudios realizados en nuestro país y en otras poblaciones europeas y americanas y que los factores predisponentes a padecerla son fundamentalmente la presencia de Ac-antiTPO y el ser mujer.

El diagnóstico de DT tiene que basarse en VR adecuados para la población que se estudia, redefiniendo los mismos según los percentiles P2.5 y P97.5 para la misma eliminando los factores confundentes que pudieran dar lugar a valores inapropiados de TSH y HT.

CONCLUSIONES

1. Se han establecido los intervalos de referencia para T4L, TSH y Tg en nuestra población en función de rangos de edad y género. Entendiendo por estos valores los p2.5 y p97.5 de cada variable.
2. El grado de nutrición yódica de la población a estudio se encuentra dentro de lo que se considera como adecuada, si bien el porcentaje de sujetos que aún presenta yodurias por debajo de 100 µg/l es elevado.
3. La yoduria en mujeres en edad fértil se encuentra por debajo de lo recomendado por la OMS lo cual hace aconsejable tomar suplementos con yodo durante la gestación.
4. El consumo de sal yodada en la población analizada está por debajo de los indicadores de nutrición yódica que la OMS establece como adecuada.
5. Los valores de T4L, TSH o Tg no se influyen por la yoduria; sólo existe una tendencia a mostrar valores de TSH más bajos en aquellos sujetos con yodurias elevados pero sin existir significación estadística.
6. La prevalencia de autoinmunidad tiroidea positiva (Ac-Anti-TPO) del 5,6%, es más baja que en otros estudios españoles. Es más frecuente en mujeres con un 7,8% que en hombres con un 2,8 %.
7. La prevalencia de disfunción tiroidea es similar a la encontrada en otros estudios españoles.
8. La autoinmunidad tiroidea positiva se asocia a disfunción tiroidea de tal manera que tener los Ac-antiTPO positivos supone un riesgo de 5,9 veces más posibilidad de padecerla.
9. Los factores predisponentes a padecer disfunción tiroidea son la presencia de Ac-AntiTPO positivos y ser mujer.
10. El diagnóstico de disfunción tiroidea se debe basar en los valores de referencia adecuados para la población que se estudie.

ANEXOS

ANEXO 1: Distribución por Centros de Salud de la muestra predefinida en función de rangos de edad y género

CENTRO	EDAD	GÉNERO		TOTAL
		♂	♀	
				1465
CS Belén	<15a	12	14	
	15-45a	35	36	
	45-65a	15	17	151
	>65a	13	9	
CS Cambil	<15a	3	3	
	15-45a	10	12	
	45-65a	3	4	44
	>65a	5	4	
CS F. del Castillo	<15a	12	11	
	15-45a	26	27	112
	45-65	13	12	
	>65a	6	5	
CS Huelma	<15a	6	6	93
	15-45a	22	24	
	45-65a	9	10	
	>65a	8	8	
CS los Villares	<15a	8	8	
	15-45a	17	17	81
	45-65a	7	10	
	>65a	7	7	

CS Mancha Real	<i><15a</i>	11	12	
	<i>15-45a</i>	27	29	126
	<i>45-65a</i>	12	15	
	<i>>65a</i>	10	10	
CS Mengibar	<i><15a</i>	11	11	
	<i>15-45a</i>	24	25	120
	<i>45-65a</i>	13	16	
	<i>>65a</i>	10	10	
CS San Felipe	<i><15a</i>	20	20	
	<i>15-45a</i>	44	46	230
	<i>45-65a</i>	32	31	
	<i>>65a</i>	21	16	
CS Torredelcampo	<i><15a</i>	13	15	
	<i>15-45a</i>	33	35	167
	<i>45-65a</i>	20	22	
	<i>>65a</i>	15	14	
CS Valdepeñas	<i><15a</i>	2	2	
	<i>15-45a</i>	12	13	53
	<i>45-65a</i>	6	6	
	<i>>65a</i>	6	6	
CS Virgen de la Capilla	<i><15a</i>	17	20	
	<i>15-45a</i>	58	58	288
	<i>45-65a</i>	40	41	
	<i>>65a</i>	31	23	

ANEXO 2: Modelo de consentimiento informado del estudio.

CONSENTIMIENTO INFORMADO – CONSENTIMIENTO POR ESCRITO
DEL PACIENTE

ESTUDIO DE RANGOS DE REFERENCIA DE HORMONAS TIROIDEAS
EN LA PBLACION GENERAL DEL DISTRITO SANITARIO DE JAEN

Yo _____ (Nombre _____ y
Apellidos):
.....

• He leído el documento informativo que acompaña a este consentimiento
(Información al Paciente)

• He podido hacer preguntas sobre el estudio ESTUDIO DE RANGOS
DE REFERENCIA DE HORMONAS TIROIDEAS EN LA PBLACION GENERAL
DEL DISTRITO SANITARIO DE JAEN

• He recibido suficiente información sobre el estudio ESTUDIO DE
RANGOS DE REFERENCIA DE HORMONAS TIROIDEAS EN LA POBLACION
GENERAL DEL DISTRITO SANITARIO DE JAEN He hablado con el profesional
sanitario informador:

• Comprendo que mi participación es voluntaria y soy libre de participar o
no en el estudio.

• Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán
confidenciales y se tratarán conforme establece la Ley Orgánica de Protección de Datos
de Carácter Personal 15/99.

• Se me ha informado de que la donación/información obtenida sólo se
utilizará para los fines específicos del estudio.

• Deseo ser informado/a de mis datos genéticos y otros de carácter
personal que se obtengan en el curso de la investigación, incluidos los descubrimientos
inesperados que se puedan producir, siempre que esta información sea necesaria para
evitar un grave perjuicio para mi salud o la de mis familiares biológicos.

Si No

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones

- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el proyecto titulado
ESTUDIO DE RANGOS DE REFERENCIA DE HORMONAS TIROIDEAS EN LA
PBLACION GENERAL DEL DISTRITO SANITARIO DE JAEN

Firma del paciente
(representante legal en su caso)

Firma del profesional
sanitario informador

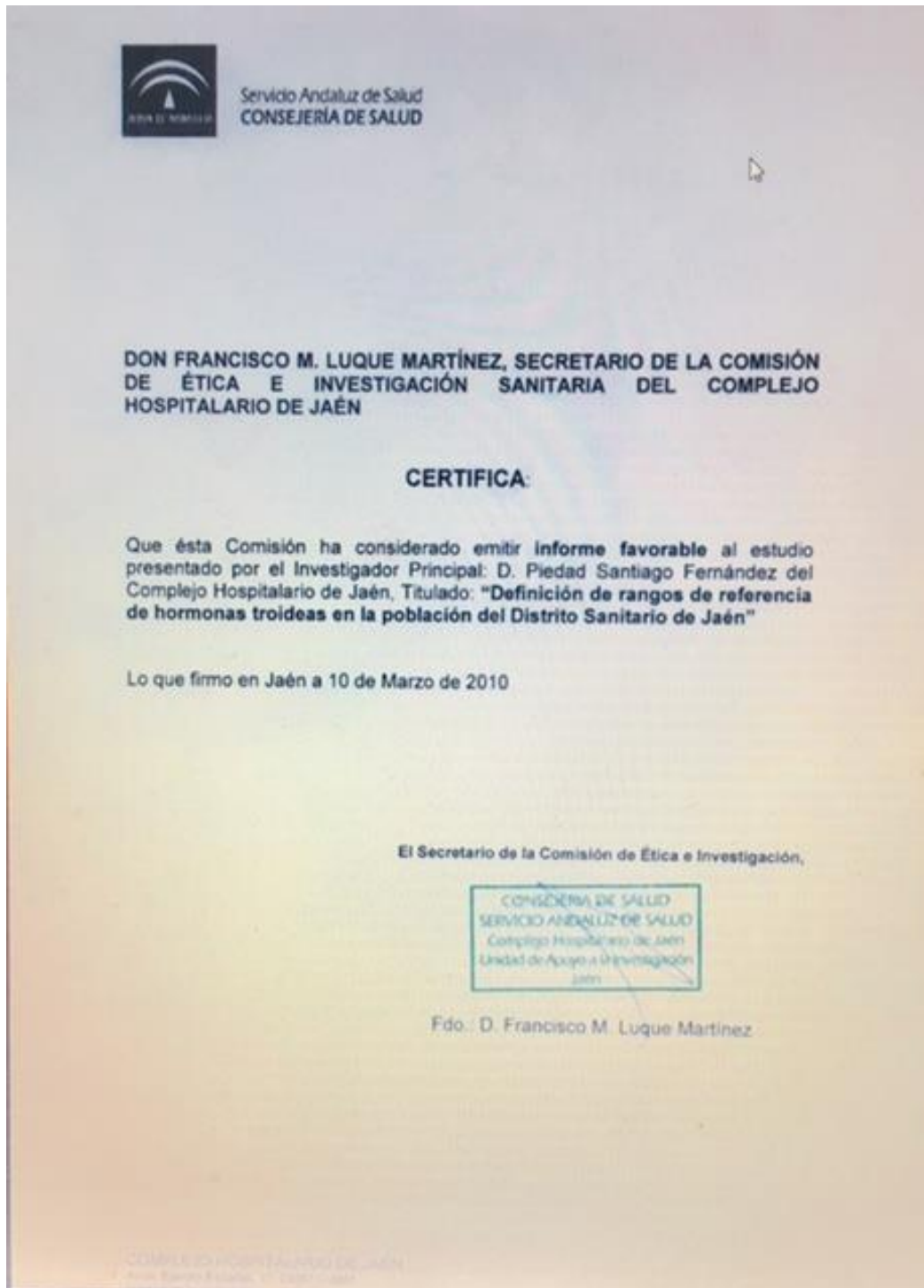
Nombre y apellidos:.....
apellidos:

Nombre y

Fecha:

Fecha:

ANEXO 3: Certificado aprobatorio de la Comisión de Ética e Investigación Sanitaria del Complejo Hospitalario de Jaén



BIBLIOGRAFÍA

1. Fagman H, Nilsson M. Morphogenesis of the thyroid gland. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2010; 323:35-54.
2. Nilsson M, Fagman H. Chapter Four - Mechanisms of Thyroid Development and Dysgenesis: An Analysis Based on Developmental. Stages and Concurrent Embryonic Anatomy. 2013; 106:123-170.
3. Szinnai G. Genetics of normal and abnormal thyroid development in humans. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014; 28:133-150.
4. Hospital Universitario 12 de Octubre. Manual de diagnóstico y Terapéutica Médica. 2012; 963-984.
5. Botella JI, Valero MA, Sánchez AI, Canovas B, Roa C, et al. Manual de Endocrinología y Nutrición. 2013; 271-325.
6. Larry J, Weetman A. Trastornos de la glándula tiroides. Harrison. McGraw Hill Interamericana. 16ª Ed. 2006. Pág.71-113.
7. Olivieri A, Corbetta C, Weber G, Vigone MC, Fazzini C, et al. Congenital Hypothyroidism due to Defects of Thyroid Development and Mild Increase of TSH at Screening: Data From the Italian National Registry of Infants With Congenital Hypothyroidism. *JCEM*. 2013; 98: 1403-1408.
8. Brandan N, Llanos IC, Horak, F, Tannuri H, Rodríguez A. Hormonas Tiroideas. Cátedra de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNNE. 2014; 1-17.
9. Fliers E, Boelen A, Van Trotsenburg AS. Central regulation of the hypothalamo-pituitary-thyroid (HPT) axis: focus on clinical aspects. *Handbook of Clinical Neurology*. 2014; 124:127-138.
10. Ganong W. Fisiología médica. 20ª Edición. México. Editorial Manual Moderno; 2006; 36-38.
11. Hannan M, Faraji B, Tanguma J, Longoria N, Rodriguez R. Maternal Milk Concentration of Zinc, Iron, Selenium, and Iodine and Its Relationship to Dietary Intakes. *Biol Trace Elem Res*. 2009; 127: 6-15.
12. Nicola JP, Basquin C, Portulano C, Reyna-Neyra A, Paroder M, Carrasco N et al. The Na/I symporter (NIS) mediates active iodide uptake in the intestine. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2009; 296:654-62.

13. Dohaín O, Portulano C, Basquin C, Reyna-Neyra A, Amzel LM, Nancy Carrasco. The Na⁺/I⁻ symporter (NIS) mediates electroneutral active transport of the environmental pollutant perchlorate. *PNAS*. 2007; 104: 20250-20255.
14. De la Vieja A, Lamas L, Santisteban P. Síntesis y secreción de hormonas tiroideas (I). Control del tiroides, transporte del yoduro, TPO, yodación y acoplamiento. *Endocrinología* 1997; 44:165-177.
15. De la Vieja A, Lamas L, Santisteban P. Síntesis y secreción de hormonas tiroideas (y II). Tiroglobulina, secreción de las hormonas y transporte en suero. *Endocrinología* 1997; 44: 178-190.
16. Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2000; 10:665–79.
17. Brandt F, Green A, Hegedus L, Brix TH. A critical review and metaanalysis of the association between overt hyperthyroidism and mortality. *Eur J Endocrinol*. 2011; 165:491-497.
18. Ochs N, Auer R, Bauer DC, et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med*. 2008; 148:832- 845.
19. Molinaro et al. Persistence of mortality risk in patients with acute cardiac diseases and mild thyroid dysfunction. *Am J Med Sci*. 2012; 343: 65-70.
20. Lu M, Yang CB, Gao L, Zhao JJ. Mechanism of subclinical hypothyroidism accelerating endothelial dysfunction (Review). *Exp Ther Med*. 2015; 9: 3-10.
21. Asvold BO, Bjoro T, Nilsen TI, Gunnell D, Vatten LJ. Thyrotropin levels and risk of fatal coronary heart disease: the HUNT study. *Arch Intern Med*. 2008; 168:855-860.
22. Asvold BO, Bjoro T, Platou C, Vatten LJ. Thyroid function and the risk of coronary heart disease: 12-year follow-up of the HUNT study in Norway. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012; 77:911-917.
23. Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, MacDonald TM, Morris AD, Leese GP. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:186–193.
24. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, et al. Subclinical and Overt Thyroid Dysfunction and Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Events: A

- Large Population Study. *J Clinical Endocrinology Metabolism*. 2014; 99:2372-2382.
25. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, et al. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *British Medical Journal*. 2012; 345:1-12.
 26. Traub-Weidinger T, Graf S, Beheshti M, Ofluoglu S, Zettinig G, Khorsand A, et al. Coronary Vasoreactivity in Subjects with Thyroid Autoimmunity and Subclinical Hypothyroidism Before and After Supplementation with Thyroxine. *Thyroid*. 2012; 22:245-251.
 27. Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism and Risk of Atrial Fibrillation or Flutter A Population-Based Study. *Archives of Internal Medicine*. 2004; 164:1675-1678.
 28. Faber J, Wiinberg N, Schifter S, Mehlsen J. Haemodynamic changes following treatment of subclinical and overt hyperthyroidism. *European Journal of Endocrinology*. 2001; 145:391-396.
 29. Biondi B, Palmieri EA, Fazio S, et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. *J Clinical Endocrinology Metabolism*. 2000; 85:4701-4705.
 30. Roef GL, Taes YE, Kaufman JM, Van Daele CM, De Buyzere ML, Gillebert TC, Rietzschel ER. Thyroid Hormone Levels Within Reference Range Are Associated with Heart Rate, Cardiac Structure, and Function in Middle-Aged Men and Women. *Thyroid*. 2013; 23: 947-954.
 31. Biondi B, Cooper DS. The Clinical Significance of Subclinical Thyroid Dysfunction. *Endocrine Reviews*. 2008; 29: 76-131
 32. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *The New England Journal of Medicine*. 1995; 332:767-773.
 33. Blum MR, Bauer DC, Collet T-H, et al. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis. *Jama*. 2015; 313:205-565.
 34. Taylor PN, Razvi S, Simon H, Dayan P, Dayan CM. A review of the clinical consequences of variation in thyroid function within the reference range. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98: 3562-3571.

35. Berbel P, Navarro D, Román GC. An evo-devo approach to thyroid hormones in cerebral and cerebellar cortical development: etiological implications for autism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014; 9:146.
36. Ausó E, Lavado-Austric R, Cuevas E, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G, Berbel P et al. A moderate and transient deficiency of maternal thyroid function and beginning of fetal neocortico-genesis alters neuronal migration. *Endocrinology*. 2004; 145:4037-4047.
37. Anderson G. Thyroid hormones and the brain. *Front Neuroendocrinol*. 2001; 22:1-17.
38. Tesis doctoral de la Dra. D^a M^a Inés Velasco “Déficit nutricional de yodo en la mujer embarazada sana: efectos neonatales de la suplementación con yoduro potásico en e ambarazo”. Sevilla. 2009
39. Knight B, Shields B, He X, Pearce E, Braverman L, Sturley R, Vaidya B. Iodine deficiency amongst pregnant women in South-West England. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017; 86:451-455.
40. Bath SC, Combet E, Scully P, Zimmermann MB, Hampshire-Jones KH, Rayman MP. A multi-centre pilot study of iodine status in UK schoolchildren, aged 8-10 years. *Eur J Nutr*. 2016; 55:2001-2009.
41. Morchiladze N, Tkeshelashvili B, Gagua T, Gagua D. Prognostic risk of obstetric and perinatal complications in pregnant women with thyroid dysfunction. *Georgian Med News*. 2017; 264:21-25.
42. Oostenbroek MHW, Kersten RHJ, Tros B, Kunst AE, Vrijkotte TGM, Finken MJJ. Maternal hypothyroxinaemia in early pregnancy and problem behavior in 5-year-old offspring. *Psychoneuroendocrinology*. 2017; 81:29-35.
43. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y, Hirtz DG, et al. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal–Fetal Medicine Units Network. *Engl J Med*. 2017; 376:815-825.
44. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S, Wiersinga W. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011; 21:1081-125.

45. Giménez-Pérez G. CARTAS AL EDITOR. Algunas consideraciones sobre el documento de consenso «Detección de la disfunción tiroidea en la población gestante: está justificado el cribado universal». *Endocrinol Nutr.* 2013; 60:404-411.
46. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *Eur Thyroid J* 2014; 3:76–94.
47. Bernal J. The significance of thyroid hormone transporters in the brain. *Endocrinology.* 2005; 146:1698-1700.
48. Soriguer F, Millón MC, Muñoz R, Mancha I, López-Siguero JP, Martínez-Aedo MJ, et al. The auditory threshold in a school-aged population is related to iodine intake and thyroid function. *Thyroid.* 2000; 10:991-1000.
49. Pérez-Lobato R, Ramos R, Arrebola JP, Calvente I, Ocón-Hernández O, Dávila-Arias C, et al. Thyroid status and its association with cognitive functioning in healthy boys at 10 years of age. *Eur J Endocrinol.* 2015; 172:129 -139.
50. Wassenaar-Leemhuis A, Ares S, Golombek S, Kok J, Paneth N, Kase J, et al. Thyroid Hormone Supplementation in Preterm Infants Born Before 28 Weeks Gestational Age and Neurodevelopmental Outcome at Age 36 Months. *Thyroid.* 2014; 24:1-8.
51. Fernández ML, Serrano MD, González A, Escobar F. Actualización clínica de la enfermedad tiroidea autoinmune. *Endocrinología y Nutrición.* 2001; 48:48-56.
52. Rebagliato M, Murcia M, Álvarez-Pedrerol M, Espada M, Fernández-Somoano A, Lertxundi N et al. Iodine supplementation during pregnancy and infant neuropsychological development. INMA Mother and Child Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2013; 177:944-53.
53. Rebagliato M, Murcia M, Espada M, Álvarez-Pedrerol M, Bolúmar F, Vioque J et al. Iodine intake maternal thyroid function during pregnancy. *Epidemiology.* 2010; 21:62-69.
54. Ghassabian A, El Marroun H, Peeters RP, Jaddoe VW, Hofman A, Verhulst FC, Tiemeier H, White T. Downstream Effects of Maternal Hypothyroxinemia in Early Pregnancy: Nonverbal IQ and Brain Morphology in School-Age Children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99:2383-2390.

55. Modesto T, Tiemeier H, Peeters RP, Jaddoe VW, Hofman A, Verhulst FC, Ghassabian A. Maternal Mild Thyroid Hormone Insufficiency in Early Pregnancy and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Children. *JAMA Pediatr.* 2015; 169:838-845.
56. Berghout A, Wiersinga WM. Thyroid size and thyroid function during pregnancy. *IDD Newsletter.* 1998; 12:23-34.
57. Milanesi A, Brent GA. Management of hypothyroidism in pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011; 18:304-309.
58. Morreale G, Obregón MJ, Escobar-Rey F. Clinical perspective: Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metabol.* 2010; 85:3975-3987.
59. Beydoun MA, Beydoun HA, Kitner-Triolo MH, Kaufman JS, Evans MK, Zonderman AB. Thyroid Hormones Are Associated With Cognitive Function: Moderation by Sex, Race, and Depressive Symptoms. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98:3470-3481.
60. Muñoz M, Figueras F, Puig M. La hipotiroxinemia gestacional se asocia al síndrome de déficit de atención e hiperactividad. *Prog Obstet Ginecol.* 2009; 52:681-5.
61. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, et al. Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clinical Endocrinology Oxf Journal.* 1999; 50:655–659.
62. Krassas G, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and reproductive health. *Endocr Rev.* 2010; 31:702-755.
63. Casey B, Dashe J, Wells C, McIntire D, Byrd W, Leveno K et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2005; 105:239-245.
64. Glinoe D, Delange F. The potential repercussions of maternal, fetal, and neonatal hypothyroxinemia on the progeny. *Thyroid.* 2000; 10:871- 877.
65. Glinoe D, Soto MF, Bourdoux P, Lejeune B, Delange F, Lemone M, et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1991; 73:421-427.
66. Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B, Asunción M, Gervy C, Contempre B, et al. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *J Clinical of Endocrinology and Metabolims.* 2002; 87:68-77.

67. Delange F. Neonatal thyroid screening as a monitoring tool for the control of iodine deficiency. *Acta Paediatrica Supplement*. 1999; 88:21-24.
68. Delange F, Bourdoux P, Laurence M, Penava L, Walfish P, Willgerodt H. Neonatal thyroid function in iodine deficiency; in Delange F, Dunn JT, Glioner D (eds). *Iodine deficiency in Europe. A Continuing Concern*. New York, Plenum Press. 1993; 199-210.
69. Delange F, Bourdoux P, Ketelbant-Balasse P, van Humskerken A, Glioner D, Ermans AM. Transient primary hypothyroidism in the newborn; in Walker P, Dussault JH (eds). *Congenital Hypothyroidism*. New York, Dekker. 1983; 275-301.
70. Luis Valdivielso Cañas. Cribado de la enfermedad tiroidea en el embarazo. *Endocrinol Nutr*. 2016; 63:311-313.
71. Santiago P, González-Romero S, Martín T, Navarro E, Velasco I, Millón MC. Abordaje del manejo de la disfunción tiroidea en la gestación. Documento de consenso de la Sociedad Andaluza de Endocrinología y Nutrición (SAEN). *Semergen*. 2015; 41:315-323.
72. Spencer L, Bubner T, Bain E, Middleton P. Screening and subsequent management for thyroid dysfunction pre-pregnancy and during pregnancy for improving maternal and infant health. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 21.
73. Santiago P, Berrio M, Olmedo P, Velasco I, Sánchez B, García E, et al. Valores de referencia de hormonas tiroideas en la población de mujeres gestantes de Jaén. *Endocrinol Nutr*. 2011; 58:62-67.
74. Kumar A, Ghosh BK, Murthy NS. Maternal thyroid hormonal status in preeclampsia. *Indian J Med*. 2005; 59:57-63.
75. Wolfberg AJ, Lee-Parritz A, Peller AL, Liebermann ES. Obstetric and neonatal outcomes associated with maternal hypothyroid disease. *J Matern Fetal Neonat Med*. 2005; 17:35-38.
76. Stagnaro-Green A, Chen X, Bodgen J, Davies T, Scholl T. The thyroid and pregnancy: a novel risk factor for very preterm delivery. *Thyroid*. 2005; 15:351-357.
77. Dillon J, Milliez J. Reproductive failure in women living in iodine deficient areas of West Africa. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*. May. 2000;

- 32:631-636. Fadeyev V, Lesnikova S, Melnichenko G. Prevalence of thyroid disorders in pregnant women with mild iodine deficiency. *Gynecol Endocrinol*. 2013; 17:413-418.
78. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017; 3:315-389.
79. Donnay S, Balsa JA, Álvarez J, Crespo C, Pérez-Alcántara F, Polanco C. Análisis coste-efectividad del cribado universal de la enfermedad tiroidea en mujeres embarazadas en España. *Endocrinología y Nutrición*. 2015; 62:322-330.
80. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994). National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 489-99.
81. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med*. 2000; 160:1573-1575.
82. Aoki Y, Belin RM, Clickner R, Jeffries R, Phillips L, Mahaffey KR. Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999-2002). *Thyroid*. 2007; 17:1211-1223.
83. Cortés A, Mayayo E, Ferrández A, Labarta JI, Martínez Lázaro R. Valores de referencia de hormonas tiroideas, tirotropina y tiroglobulina en niños sanos zaragozanos. *An Esp Pediatr* 1999; 51: 361-368.
84. Pearce S, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Robin P, Peeters RP, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eurea Thyroid Journal*. 2013; 2:215–228.
85. Moon M, Lee Y, Choi S, Lim S, Yang E, Lim JY, et al. Subclinical Hypothyroidism has Little Influences on Muscle Mass or Strength in Elderly People. *J Korean Med Sci*. 2010; 25:1176-1181.
86. Aggarwal N, Razvi S. Thyroid and Aging or the Aging Thyroid? An Evidence-Based Analysis of the Literature. *Journal of Thyroid Research*. 2013; 2013: 1-8.

87. Kopp P. Reduce, recycle, reuse: iodothyrosine deiodinase in thyroid iodide metabolism. *New England Journal of Medicine*. 2008; 358:1856-1859.
88. Kasper, Braunwald. *Harrison Principios de Medicina Interna*. Editorial McGraw-Hill Interamericana. 16a Edición. 2005.p. 45-56.
89. Triggiani V, Tafaro E, Giagulli VA, Sabbá C, Resta F, Licchelli B. Role of iodine, selenium and others micronutrients in thyroid function and disorders. *Endocr Metab Immune Disorder Drug Targets*. 2009; 9:277-294.
90. Morreale de Escobar G. Hormonas tiroideas (TH) durante el desarrollo fetal: comienzo de la función tiroidea y transferencia materno-fetal En: Escobar del Rey F. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. 3ª Ed. Ediciones Díaz de Santos, 2002.p.89-98.
91. Ibrahim M, de Escobar GM, Visser TJ, et al. La deficiencia de yodo asociado con la nutrición parenteral en recién nacidos prematuros extremos. *Archives of Disease in Childhood - Fetal y Neonatal*. 2003; 88:56-57.
92. Cerqueira C, Knudsen N, Ovesen L, Laurberg P, Perrild H, Rasmussen LB, et al. Doubling in the use of thyroid hormone replacement therapy in Denmark: Association to iodization of salt? *Eur J Epidemiol*. 2011; 26:629-635.
93. Arena J. Yodo y Salud en el siglo XXI. Editorial European Pharmaceutical. Law Group. Madrid. 2005. p. 15-26.
94. Donnay S, et al. Suplementación con yodo durante el embarazo y la lactancia. Toma de posición del Grupo de Trabajo de Trastornos relacionados con la Deficiencia de Yodo y Disfunción Tiroidea de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. 2013; 1-8.
95. Bader N, Moller U, Leiterer M, Franke K, Jahreis G. Pilot study: tendency of increasing iodine content in humanmilk and cows, milk. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005; 113:8-12.
96. Soriguer F, Gutierrez-Repiso C, Gonzalez-Romero S, Olveira G, Garriga MJ, et al. Iodine Deficiency Disorders Group of Spanish Society of Endocrinology and Nutrition. Iodine concentration in cow's milk and its relation with urinary iodine concentrations in the population. *Clinical Nutr*. 2011; 30:44-8.
97. Girelli ME, Coin P, Mian C, Nacamulli D, Zambonin L, Piccolo, M. et al, Milk represents an important source of iodine in schoolchildren of the Veneto region, Italy. *J Endocrinol Invest*. 2004; 27:709-713.

98. Kimball MD. The Journal of Laboratory and Clinical Medicine. The prevention of simple goiter in man. A survey of the incidence and types of thyroid enlargements in the schoolgirls of Akron (Ohio), from the 5th to the 12th grades, inclusive-the plan of prevention proposed. *Nutr Rev.* 1975; 33:272-275.
99. Global Scorecard of Iodine Nutrition in 2017. Iodine global network. Mayo 2017. ICCIDD.
100. Bajuk V, Zaletel K, Pirnat E, Hojker S, Gaberšček. Effects of Adequate Iodine Supply on the Incidence of Iodine-Induced Thyroid Disorders in Slovenia. *Thyroid.* 2017; 27:558-566.
101. Pearce EN, Pino S, He X, Bazrafshan HR, Lee SL, Braverman LE. Sources of dietary iodine: Bread, cow's milk, and infant formula in the Boston area. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:3421-3424.
102. Arrizabalaga JJ, Jalón M, Espada M, Cañas M. Iodine concentration in ultra-high temperature pasteurized cow's milk. Applications in clinical practice and in community nutrition. *Med Clin.* 2015; 145:55-61.
103. García García E, Vázquez-López MA, García-Fuentes E, Rodríguez-Sánchez FI, Muñoz FJ, Bonillo-Perales A, Soriguer F. Iodine intake and prevalence of thyroid autoimmunity and autoimmune thyroiditis in children and adolescents aged between 1 and 16 years. *Eur J Endocrinol.* 2012; 167:387-392.
104. Vila L, Donnay S, Iglesias T, Soriguer-Escofet F, Torrejón S, et al. Evaluación de los hábitos alimentarios relacionados con la ingesta de yodo, el estado nutricional de yodo en cuatro poblaciones seleccionadas (proyecto Tirobus). *Endocrinología y Nutrición.* 2010; 57:407-441.
105. González MC, Fernández M, Valdazo V, García L, Díez A, Rodríguez R. Valoración del estado de nutrición yódica y niveles de tiroxinemia en mujeres embarazadas de diferentes áreas geográficas de Castilla y León. *Endocrinol Nutr.* 2011; 58:416-421.
106. World Health Organization, United Nations Children's Fund, International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers, 3rd edition. Geneva: World Health Organization. 2007; p. 1-108.

107. Wu T, Liu GJ, Li P, Clar C. Iodised salt for preventing iodine deficiency disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 3. Art. No.: CD003204. DOI: 10.1002/14651858.CD003204.
108. Pearce EN, Andersson M, Zimmermann MB. Global iodine nutrition: Where do we stand in 2013? *Thyroid*. 2013; 23:523-528.
109. 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.
110. Bleichrodt N, Born MA. A meta-analysis of research on iodine and its relationship to cognitive development. In: Stanbury J, ed. *The damaged brain of iodine deficiency: cognitive, behavioral, neuromotor, and educative aspects*. New York, Cognizant Communication Corporation, 1994: 195–200.
111. Soriguer F, Santiago P. La erradicación de la deficiencia de yodo en España. *Endocrinol Nutr*. 2008; 55. Monográfico.
112. Santiago P, Torres-Barahona R, Muela-Martínez JA, Rojo-Martínez G, García-Fuentes E, Garriga MJ, et al. Intelligence quotient and iodine intake: A cross-sectional study in children. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2004; 89:3851-3857.
113. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia y Organización Mundial de la Salud, World Summit for Children: Mid-decade goal–Iodine deficiency disorders, informe de la Sesión Especial del Comité Conjunto de UNICEF y la OMS sobre Política de Salud, Ginebra, 27 de enero de 1994.
114. WHO. Safe use of iodized oil to prevent iodine deficiency in pregnant women. A statement by the World Health Organization. Geneva. *Bull World Health Organ*. 1996; 74:1-3.
115. WHO UI. Progress towards the elimination of iodine deficiency disorders (IDD). WHO, Ginebra 1999. WHO/NHD/99,4.
116. Donnay et al. Erradicación de la deficiencia de yodo en España. Cerca, pero no en la meta. *Endocrinol Nutr* 2012; 59:471-473.
117. Vila L. Avances en la erradicación de la deficiencia de yodo en España. *Endocrinol Nutr*. 2010; 57:87-89.
118. Escobar-Rey F. Bocio endémico y deficiencia de yodo en España. *Endocrinología*. 1987; 34 Supl 2.

119. Escobar-Rey F, Morreale de Escobar G. Iodine deficiency in Spain: A continuing concern. *Endocrinología*. 1992; 39:171-175.
120. Escobar del Rey F. Nuevos estudios sobre la deficiencia de yodo en España. *Endocrinología*. 1993; 40:205-10.
121. Soriguer F, García-Fuentes E, Gutierrez-Repiso C, Rojo-Martínez G, Velasco I, Goday A, et al. Iodine intake in the adult population. Di@bet.es study. *Clin Nutr*. 2012; 31:882-888.
122. Olmedo P, García-Fuentes E, Gutiérrez C, Serrano M, Moreno M, Ureña T, Santiago P. Evaluación del estado de nutrición yódica en población general en la provincia de Jaén. *Endocrinología y Nutrición*. 2015; 62:373-379.
123. Delgado E, Díaz-Cadorniga FJ, Box P, Granda A, Rabal A, Lavilla A. Bocio endémico en Asturias: 10 años de profilaxis con sal yodada. *Endocrinología*. 1997; 44:31-37.
124. Delgado E, Díaz-Cadorniga FJ, Tartón T, Bobis ML, Valdés M, Méndez Erradicación de los trastornos por deficiencia de yodo en Asturias (España): 18 años de yodoprofilaxis con sal. *Endocrinología y Nutrición*. 2004; 51:492-496.
125. Bocio endémico en España (II). Tema monográfico. *Endocrinología*. 1993; 8:257-305.
126. Arena J, Emparanza JI. Estudio de la ingesta de yodo en los niños de 6 meses a 3 años de edad en Guipúzcoa. *Anales de Pediatría*. 2012; 76:65-68.
127. Arrizabalaga J, Larrañaga N, Espada M, Amiano P, Bidaurrezaga J, Latorre K. Evolución del estado de nutrición de yodo en los escolares de la Comunidad Autónoma del País Vasco. *Endocrinología y Nutrición*. 2012; 59: 474-484.
128. Durán S, Rivas M, Torres A, Costa C, Duarte B et al. Prevalencia de bocio, eliminación urinaria de yodo y niveles de tiroxina en escolares residentes en áreas montañosas de Andalucía. *Endocrinología*. 1987; 2:29-38.
129. Menéndez E, Delgado E, Rabal A, Suárez L, Rodríguez MG, Ares J et al. Nutrición de yodo en mujeres embarazadas del área de Oviedo. ¿Es necesaria la suplementación con yodo? *Endocrinología y Nutrición*. 2014; 61:404-409.
130. Vila L, Muñoz J, Casmitjana R, García A, Legaz G, Barrionuevo C et al. Estudio de la deficiencia de yodo de la población gestante de los Pirineos. *Endocrinología y Nutrición*. 2002; 49:5-9.

131. García Fuentes E, Soriguer F, Reviriego S, Domínguez I, Coronas I, Carrasco R et al. Volumen tiroideo y eliminación de yodo en el embarazo normal de mujeres de Málaga. *Endocrinología y Nutrición*. 2003; 50:78-84.
132. Arena J, Ares S. Déficit de yodo en España: ingesta circustancialmente suficiente pero sin una estrategia explícita de la salud pública que garantice su sostenibilidad. *Anales de Pediatría*. 2010; 72:297-301.
133. Vila L, Serra-Prat M, Palomera E, Casamitjana R, de Castro A, Legaz G, Barrionuevo C, et al. Reference Values for Thyroid Function Tests in Pregnant Women Living in Catalonia, Spain. *Thyroid*. 2010; 20:221-225.
134. Maldonado A, Guerrero E, Rodríguez MA, Andrés MJ, Frontela C, Moreira M, de la Lama G, Díaz J, de la Torre S. Yododeficiencia en mujeres gestantes del Área Sanitaria de Palencia (España). *Endocrinología y Nutrición*. 2009; 56:452-457.
135. Vila L, Castell C, Wengrowicz S, de Lara N, Casatmijana R. Estudio de la yoduria en la población adulta de Cataluña. *Medicina Clínica*. 2006; 127:730-733.
136. Soriguer F, García-Fuentes E, Rojo G, Santiago P, Olveira S, Garriga MJ, et al. Protocolo para el estudio de trastornos debidos a la deficiencia nutricional de yodo. *Endocrinol Nutr*. 2005; 52:105-124.
137. Mateu S, Arena JJ. La erradicación de la deficiencia de yodo en España. *Endocrinol Nutr*. 2008; 55:80-82.
138. Santiago P, Rojo-Martínez G, García-Fuentes G, Sánchez C, Garriga MJ, Soriguer F. Prevalencia de bocio endémico en la provincia de Jaén. *Endocrinol Nutr*. 2003; 50:38-39.
139. 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 DY en España. Madrid. Real Patronato de Prevención y Atención a Personas con Minusvalía, 1990.
140. ICCIDD 2002 West and Central Europe assesses its iodine nutrition. *IDD Newslett* 18:51-55
141. WHO/UNICEF/ICCIDD 1992 Indicators for assessing the iodine deficiency disorders and their control programmes. Geneva: WHO.

142. Gardner G, Shoback d. Greenspan. *Endocrinología Básica y Clínica*. McGraw Hill. 9ª edición. 2012.
143. Chen A, Bernet V, Carty S, Davies T, Ganly I, Inabnet W, et al. American Thyroid Association Statement on Optimal Surgical Management of Goiter. *Thyroid*. 2014; 24:181-188.
144. Hughes K, Eastman C. Goitre Causes, investigation and management. Reprinted from *Australian Family Physician*. *Thyroid*. 2012; 41:572-575.
145. Pinchera A, Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Vitti P. Multinodular goitre. *Epidemiology and prevention*. *Ann Ital Chir* 1996; 67:317-325.
146. Knudsen N, Laurberg P, Perrild H, Bülow I, Ovesen L, Jørgensen T. Risk factors for goiter and thyroid nodules. *Thyroid* 2002; 12:879-888.
147. Cooper D, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19:1167-1214.
148. Tan G, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997; 126:226-231.
149. Duarte B, Hurtado-Ayuso JE, Álvarez JC, Picamill MT, Durán S. Alteraciones por deficiencia de yodo en Andalucía Occidental: profilaxis con sal yodada. *Endocrinol Nutr*. 1993; 40:217-222.
150. Tesis doctoral de la Dra. D^a María Riestra. “situación actual de la nutrición de yodo en Asturias tras 28 años de yodoprofilaxis con saL”. Oviedo. 2017.
151. Burrow GN, Ego MC. Synthesis of thyroglobulin. *New England journal of Medicine*. 1980; 302:179-80.
152. Delange F et al., eds. Elimination of iodine deficiency disorders in Central and Eastern Europe, the Commonwealth of Independent States, and the Baltic States. Proceeding of a Conference held in Munich, Germany, 3–6 September 1997. Geneva, World Health Organization, 1998.
153. Delange F, Hershman JM, Ermans AM. Relationship between the serum thyrotropin level, the prevalence of goiter and the pattern of iodine metabolism in Idjwi Island. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1971; 33: 261–268.

154. Johner SA, Thamm H, Stehle P, Nothlings U, Kriener E, Völzke H, Gärtner R, Remer T. Interrelations between Thyrotropins levels and Iodine status in thyroidhealth children, *Thyroid*. 2014; 24:1071-1079.
155. Shi L, Shi Z, Boyages C. Relationship of maternal iodine status to neonatal TSH levels. *IDD Newsletter*.1998; 14:3-36.
156. Fierro-Benítez R, Cazar R, Stanbury JB, Rofríguez P, Garces F, Fierro-Renoy F, et al. 1986 Long-term effect of correction of iodinedeficiency o psychomotor and intelectual development. In: Dunn JJ, Pretell EA, Daza CH, Viteri FE, eds. *TOWARDS the eradication of the endemic goitre, cretinism and iodine deficiency*. Washington, DC: PAHO; 182.
157. Thilly CH, Swennen B, Bourdoux P, Ntambue K, Moreno-Reyes R, Gillies J, et al. The epidemiology of iodine-deficiency disorders in relatio to goitrogenic factors and Thyroid-stimulation-hormone regulation. *Am J Clin Nutr*. 1993; 57; 267-270.
158. Burns R, Mayne PD, O'Herlihy C, Smith DF, Higgins, Staines A, et al. Can neonatal TSH screening reflect trends in population iodine intake? *Thyroid*. 2008; 18:883-888.
159. Zimmermann MB, Aeberli I, Torresani T, et al. Increasing the iodine concentration in the Swiss iodized salt program markedly improved iodine status in pregnant women and children: a 5-y prospective national study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2005; 82:388-392.
160. Millón MC, Soriguer F, Mancha I, Garriga MJ, Muñoz R, González-Romero S. Comparación de diferentes criterios de diagnóstico poblacional de la deficiencia de yodo. Prevalencia de bocio endémico en la Axarquía (Málaga). *Endocrinología y Nutrición*. 2000; 47:260-266.
161. Walfish PG. Evaluation of three thyroid-function screening tests for detecting neonatal hypothyroidism. *Lancet*. 1976; 1:1208-1210.
162. Van Herle AJ, Hershman JM, Hornabrook RW, Chopra IJ. Serum thyroglobulin in inhabitants of an endemic goiter region of New Guinea. *J Clinical Endocrinology Metabolism*. 1976; 43:512-516.
163. Pezzino V, Vigneri R, Squatrito S, Filetti S, Camus M, Polosa P. Increased serum thyroglobulin levels in patients with nontoxic goiter. *J Clinical Endocrinology Metabolism*. 1978; 46:653-657.

164. Hershman JM, Due DT, Sharp B, My L, Kent JR, Bihn LN, et al. Endemic goiter in Vietnam. *J Clinical Endocrinology Metabolism*. 1983; 57:243-249.
165. Miller JC, MacDonell SO, Gray AR, Reid MR, Barr DJ, Thomson CD, et al. Iodine Status of New Zealand Elderly Residents in Long-Term Residential Care. *Nutrients*. 2016; 23:8.
166. Jukić T, Zimmermann MB, Granić R, Prpić M, Krilić D, Juresa V, et al. Sufficient iodine intake in schoolchildren from the zagreb area: assessment with dried blood spot thyroglobulin as a new functional biomarker for iodine deficiency. *Acta Clinica Croatica*. 2015; 54:424-431.
167. Krejbjerg A, Bjergved L, Bülow-Pedersen I, Carlé A, Knudsen N, Perrild H, et al. Serum thyroglobulin as a biomarker of iodine deficiency in adult populations. *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 2016; 6.
168. Semba RD, Delange F. Iodine in human milk: perspectives for infant health. *Nutrition Reviews*. 2001; 59:269-78.
169. Tesis Doctoral de la Dra. D^a María Berrio. “Yodoprofilaxis durante el embarazo: repercusión sobre la función tiroidea de la gestante y el desarrollo neurointelectual de la prole”. Granada 2015.
170. Arrizabalaga JJ, Arosa V, Sánchez M, Espada M, Irigoyen L, Maldonado G, Grupo de Trabajo TiroSEEN. Contenido de yodo de la sal yodada en España. Variaciones según el compuesto yodado utilizado para la fortificación de la sal. Primeros resultados. 57 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Madrid, 27-29 mayo de 2015.
171. Real Decreto 1424/1983, de 27 de abril, por el que se aprueba la Reglamentación Técnico-Sanitaria para la obtención, circulación y venta de la sal y salmueras comestibles. «BOE» núm. 130, de 1 de junio de 1983, páginas 15261 a 15264 (4 págs.) BOE-A-1983-15544
172. Sullivan KM et al. Monitoring universal salt iodization programs. Atlanta, GA, Program Against Micronutrient Malnutrition, 1995.
173. Junta de Andalucía. Pliego de prescripciones técnicas que regirá en la contratación por el ente público andaluz de infraestructuras y servicios educativos del servicio de elaboración de comidas, distribución, servicio y atención al alumnado en los centros docentes públicos, dependientes de la consejería de educación de la Junta de Andalucía mediante procedimiento

- abierto, expediente 00084/ise/2011/sc. ise Andalucía infraestructuras y servicios educativos consejería de educación. 2014. p.1-31.
174. Donnay S, Candil S, Pareaja MA, Escobar F. Disponibilidad de la sal yodada y su contenido en yodo. *Endocrinol Nutr* 1999; 46:224.
175. Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. PAI embarazo, parto y puerperio. 3ª ed. 2014. p. 1-76.
176. Skeaff SA. Assessing iodine intakes in pregnancy and strategies for improvement. *J Trace Elem Med Biol*. 2012; 26:141-144.
177. Morreale G, Escobar F. Yodo y Embarazo. Yodo y salud en el siglo XXI. Madrid. European Pharmaceutical Law Group; 2004; 32:105-44.
178. Díaz-Soto G, Largo E, Álvarez-Colomo C, Martínez-Pino I, Luis D. Valores de referencia y cribado universal de la disfunción tiroidea en la mujer gestante. *Endocrinol Nutr*. 2014; 61.
179. García-Fuentes E, Gallo M, García L, Prieto S, Alcaide-Torres J, Santiago P, et al. Amniotic fluid iodine concentrations do not vary in pregnant women with varying iodine intake. *Br J Nutr*. 2008; 99:1178-1181.
180. Andersson M, Takkouche B, Egli I, Benoist B. The WHO Global Database on iodine deficiency disorders: The importance of monitoring iodine nutrition. *Sc J Nutr*. 2003; 47:162-166.
181. Boyages S, Halpern J. Endemic cretinism: toward a unifying hypothesis. *Thyroid*. 1993; 3:59-69.
182. Delange F, Hetzel B. The iodine deficiency disorders. Chapter 20. Updated July 29, 2006.
183. Hetzel BS, Chavadej J, Potter BJ. The brain in iodine deficiency. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1988; 14:93-104.
184. Sethi V, Kapil U. Iodine deficiency and development of brain. *Indian J Pediatr*. 2004; 71:325-329.
185. Trumpff C, De Schepper J, Tafforeau J, Van Oyen H, Vanderfaeillie J, Vandevijvere S. Mild iodine deficiency in pregnancy in Europe and its consequences for cognitive and psychomotor development of children: A review. *J Trace Elem Med Biol*. 2013; 27:174-183.

186. Melse-Boonstra A, Jaiswal N. Iodine deficiency in pregnancy, infancy and childhood and its consequences for brain development. *Endocrinol Metab.* 2010; 24:29-38.
187. Pedraza P, Obregon M, Escobar Morreale H, Del Rey F, De Escobar G. Mechanisms of adaption to iodine deficiency in rats: thyroid status is tissue specific. Its relevance for man. *Endocrinology.* 2006; 147:2098- 2108.
188. Sundari SB, Venu L, Sunita Y, Raghunath M. Chronic maternal dietary iodine deficiency but not thiocyanate feeding affects maternal reproduction and postnatal performance of the rat. *Indian J Exp Biol.* 2007; 45:603-609.
189. Zurkov AO. Mental development disorders and attention deficit síndrome caused by iodine deficiency: a clinical and epidemiology study. *ZH Neurol Psquitriam IM S Korsakova.* 2007; 107:4-16.
190. Sullivan KM. Iodine deficiency as cause of autism. *J Neurol.* 2009; 276:202.
191. Remer T, Johner SA, Gartner R, Thamm M, Kriener E. Iodine deficiency in infancy- a risk for cognitive development. *Dtsch Med Wochenschr.* 2010; 135:1551-1556.
192. Puig Domingo M, Vila L. The implications of iodine and its supplementation during pregnancy in fetal brain development. *Curr Clin Pharmacol.* 2013; 8:97-109.
193. WHO UI. Progress towards the elimination of iodine deficiency disorders (IDD).WHO, Ginebra 1999. WHO/NHD/99,4.
194. Nohr S, Laurberg P. Opposite varations in maternal and neonatal thyroid function induced by iodine supplementation during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:623-627.
195. Moreno-Reyes R, Glinoeer D, Van Oyen H, Vandevijvere S. High prevalence of thyroid disorders in pregnant women in a mildly iodine-deficient country: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 34:34-45.
196. Hetzel BS. The development of a global program for the elimination of brain damage due to iodine deficiency. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2012; 21:164-170.
197. Domínguez I, Reviriego S, Rojo-Martínez G, Valdés MJ, Carrasco R, Coronas I, et all. Déficit de yodo y función tiroidea en una población de mujeres embarazadas sanas. *Med Clin.* 2004; 122:449-453.

198. Madariaga AG, Santos S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99:923-931.
199. Pérez MP, Mateo C, Muñoz Y, Ruiz M, Ortega N. Manejo de la patología tiroidea en Atención Primaria I. Cribado de la patología tiroidea. Hipotiroidismo. *SEMERGEN.* 2008; 34:450-454.
200. Pérez MP. Manejo de la patología tiroidea en Atención Primaria II. Hipertiroidismo, diagnóstico y tratamiento. Tiroiditis. *SEMERGEN.* 2008; 34:493-497.
201. Männistö T, Mendola P, Grewal J, Xie Y, Chen Z, Laughon K. Thyroid Diseases and Adverse Pregnancy Outcomes in a Contemporary US Cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98:2725–2733.
202. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: The Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7:481–493.
203. Tesis doctoral de la Dra. D^a Cristina Maldonado. “Prevalencia de patología tiroidea en la población española”. Málaga.
204. Valdés S, Maldonado-Araque C, Lago-Sampedro A, Lillo JA, Garcia-Fuentes E, Perez-Valero V, et al. Population-Based National Prevalence of Thyroid Dysfunction in Spain and Associated Factors: Di@bet.es Study. *Thyroid.* 2017; 27:156-166.
205. Iglesias P, Lázaro L, Velasco G, Díez J.J. Disfunción tiroidea en población laboral hospitalaria. *Rev Clin Esp.* 2010; 210: 505–508.
206. Rodés Teixidor J, Guardia Massó J. Enfermedades del tiroides. En: *Medicina Interna.* 2^a ed. Barcelona: Elviesier; 2004. p. 2462.
207. del Valle A, Martos JM, Pérez M, Pérez I, Charlo T. Thyroid nodules. An old problem in the advent of a new century. *Cirugía Española.* 2000; 67:80-93.
208. Lucas A, Julián MT, Cantón A, Castell C, Casamitjana R, Martínez-Cáceres EM, et al. Undiagnosed thyroid dysfunction, thyroid antibodies, and iodine excretion in a Mediterranean population. *Endocrine.* 2010; 38:391-396.
209. So M, MacIsaac RJ, Grossmann M. Hypothyroidism Investigation and management. Reprinted from *Australian Family Physician.* *Thyroid.* 2012; 41:556-562.

210. Roberts C, Ladenson P. Hypothyroidism. *Lancet* 2004; 363: 793–803.
211. Escribano-Serrano J, Mancera-Romero J, Santos-Sánchez V, Payá-Giner C, Méndez-Esteban MI, García-Bonilla A, et al. Prevalencia de hipotiroidismo en Andalucía según el consumo de hormona tiroidea en 2014. *Revista Española de Salud Pública*. 2016; 90:1-12.
212. Hennessey JV, Garber JR, Woeber KA, Cobin R, Klein I; AACE Thyroid Scientific Committee; American College of Endocrinology (ACE) American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position Statement on Thyroid Dysfunction Case Finding. *Endocr Pract*. 2016; 22(2):262-270.
213. Kostoglou-Athanassiou I, Ntalles K. Hypothyroidism - new aspects of an old disease. *Hippokratia*. 2010; 14:82-87.
214. Stanbury JB. The iodine deficiency disorders: Introduction and general aspects. In: Hetzel BS, Dunn JT, Stanbury JB, editors. *The prevention and control of iodine deficiency disorders*. Elsevier Science Publishers. 1987; 35-48.
215. Manual de Diagnóstico y Tratamiento del Hipotiroidismo. Ed: Jesús Rocca Nación. Síndrome de Hipotiroidismo. Dr. Juan Godoy Junchaya. Pag 31. Merck Serono 2014.
216. Thyroid Guidelines Committee. AACE Clinical Practice Guidelines for Evaluation and Treatment of Hyperthyroidism and Hypothyroidism, 2002. *Endocr Pract*. 2002; 8:457-469.
217. Ma LK, Qi H, Chai X, Jiang F, Mao S, Liu J, et al. The effects of screening and intervention of subclinical hypothyroidism on pregnancy outcomes: a prospective multicenter single-blind, randomized, controlled study of thyroid function screening test during pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. *Thyroid*. 2014; 24:1642-1649.
218. Corrales JJ, Alonso N, Cantón A, Galofré-Ferrater JC, Pérez A, Lajo T, et al. Guía Clínica del Diagnóstico y Tratamiento de la Disfunción Tiroidea Subclínica. *Endocrinología y Nutrición*. 2007; 54:44-52.
219. Surks M, Ortiz E, Daniels G, Sawin C, Nananda F, Cobin R, et al. Subclinical Thyroid Disease Scientific Review and Guidelines for Diagnosis and Management. *JAMA*. 2004; 291:228-238.

220. Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Variation in thyroid function in subclinical hypothyroidism: importance of clinical follow-up and therapy. *European Journal of Endocrinology*. 2011; 164:317–323.
221. Fatourechi V. Subclinical Hypothyroidism: An Update for Primary Care Physicians. *Mayo Foundation for Medical Education and Research*. 2009; 84:65-71.
222. Galofré JC, Corrales JJ, Pérez B, Cantón A, Alonso N; Pérez A, et al. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la disfunción tiroidea subclínica en la gestación. *Endocrinol Nutr*. 2009; 56:85-91.
223. Burns RB, Bates CK, Hartzband P, Smetana GW. Should We Treat for Subclinical Hypothyroidism?: Grand Rounds Discussion From Beth Israel Deaconess Medical Center. *Ann Intern Med*. 2016; 164:764-770.
224. Flores-Rebollar A, Moreno-Castañeda L, Vega-Servín NS, López Carrasco G, Ruiz-Juvera A. Prevalence of autoimmune thyroiditis and thyroid dysfunction in healthy adult Mexicans with a slightly excessive iodine intake *Nutr Hosp*. 2015; 32:918-924.
225. Ares S, Quero J, Morreale de Escobar G. Enfermedades frecuentes del tiroides en la infancia. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2009; 11:173-204.
226. Díez J. Hyperthyroidism in Patients Older than 55 Years: An Analysis of the Etiology and Management. *Gerontology*. 2003; 49:316-323.
227. *Endocrinología básica y clínica*. Grenspan Strewier. 4ª edición. Editorial el Manual Moderno. México D.F. Santafé de Bogotá. Pag. 266-278.
228. Corrales Hernández JJ. Enfermedades del tiroides. En: Rodés J, Guardia J, editores. *Medicina Interna*. 2ªed. Barcelona: Elsevier; 2004. p. 2474.
229. Álvarez P, Isidro ML, Cordido F. Guías Clínicas en Atención Primaria. *Fisterra.com*. Hipertiroidismo. Guías Clínicas 2007; 7.
230. Dayan CM. Interpretation of thyroid function tests. *Lancet*. 2001; 357:619-624.
231. Abraham P, Avenell A, Watson WA, Park CM, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD003420.
232. *Fisterra*: artículo comentado. Efectos secundarios del I-131 en el tratamiento del hipertiroidismo.

233. Das S, Bhansali A, Dutta P, Aggarwal A, Bansal MP, Garg D et al. Persistence of goitre in the post-iodization phase: micronutrient deficiency or thyroid autoimmunity? *Indian J Med Res.* 2011; 133:103-109.
234. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N England Journal of Medicine.* 2003; 348:2646-2655.
235. Comas A. Guías Clínicas en Atención Primaria. *Fisterra.com. Tiroiditis. Guías Clínicas.* 2004; 4.
236. Wartofsky L. Tiroiditis. En: Harrison TR, Fauchi A, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, et al. *Principios de Medicina Interna.* 14ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 1998; 2310-2112.
237. Foz M. Tiroiditis. En: Farreras Rozman. *Medicina Interna.* 12ª ed. Madrid: Doyma. 1992; (II): 2041-2045.
238. Slatosky J, Shipton B, Wahba H. Thyroiditis: Differential Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2000; 61:1047-1052.
239. Gonzalez-Fernandez B, Arranz A, Peñarrubia MJ, Menazuela M. Subacute thyroiditis associated with interferon a 2a therapy (letter). *Horm Metab Rev.* 1995; 27 (1): 45-46.
240. Demirbilek H, Kandemir N, Gonc En, et al. Hashimoto thyroiditis in children and adolescents: a retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease. *J Pediatr Endocrinol.* 2007; 20:1199-1205.
241. Weetman A. A Hundred Years of Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid.* 2013; 2:135-137.
242. American Thyroid Association. Thyroiditis. www.thyroid.org. 2014; 1-3.
243. Ortiz-Ortiz L. Enfermedad tiroidea autoinmune. *Revista Médica de la Extensión Portuguesa - ULA.* 2010; 4: 17-29.
244. Vitti P, Mariotti S, Marcocci C, Chiovato L, Giachetti M, Fenzi G, et al. Thyroid autoimmunity and thyroid autonomy. *Acta Med Austriaca.* 1990; 17: 90-92.
245. Tomer, Y., Huber, A. The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment. *J. Autoimmun.* 2009; 32:231-239.
246. McLachlan S, Rapoport B. Why Measure Thyroglobulin Autoantibodies Rather Than Thyroid Peroxidase Autoantibodies? *Thyroid.* 2004; 14:510-521.
247. McLachlan SM, Feldt-Rasmussen U, Young ET, Middleton SL, Blichert-Toft M, Siersboek-Nielsen K, et al. IgG subclass distribution of thyroid

- autoantibodies: A 'fingerprint' of an individual's response to thyroglobulin and thyroid microsomal antigen. *Clin Endocrinol.* 1987; 26:335–346.
248. Heiberg-Brix T, Hegedüs L. The Complexity of the Etiology of Autoimmune Thyroid Disease Is Gravely Underestimated. *Thyroid.* 2011; 21:1289-1292.
249. McLachlan S, Rapoport B. Thyrotropin-Blocking Autoantibodies and Thyroid-Stimulating Autoantibodies: Potential Mechanisms Involved in the Pendulum Swinging from Hypothyroidism to Hyperthyroidism or Viceversa. *Thyroid.* 2013; 23:14-25.
250. Surks M, Hollowell JG. Age-Specific Distribution of Serum Thyrotropin and Antithyroid Antibodies in the U.S. Population: Implications for the Prevalence of Subclinical Hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2007; 92:4575-4582.
251. McLachlan SM, Rapoport B. Autoimmune response to the thyroid in humans: Thyroid peroxidase-The common autoantigenic denominator. *Intern Rev Immunol.* 2000; 19:587–618.
252. Kronus 1993 Product Insert: Thyroid Peroxidase Antibody (TPO Antibody) RIA Kit Insert. From Gunter EW, Lewis BL, Koncikowski SM. 1996 Laboratory methods used for the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988–1994. Hyattsville, MD: CDC; vii-FF-(1–10).
253. Legakis I, Manousaki M, Detsi S, Nikita D. Thyroid Function and Prevalence of Anti-Thyropoxidase (TPO) and Anti-Thyroglobulin (Tg) Antibodies in Outpatients Hospital Setting in an Area with Sufficient Iodine Intake: Influences of Age and Sex. *Acta Medica Iranica.* 2013; 51:25-34.
254. Burne P, Mitchell S, Smith B. Point-of-Care Assays for Autoantibodies to Thyroid Peroxidase and to Thyroglobulin. *Thyroid.* 2005; 15:1005-1010.
255. Hackett E, Beech M, Forbes IJ. Thyroglobulin antibodies in patients without clinical disease of the thyroid gland. *Lancet* 1960; 2:402–404.
256. Grebe S. Thyroglobulin Autoantibodies, Thyroid Nodules, and New Insights Into Some Old Questions. *Thyroid.* 2010; 20:841-843.
257. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Guttler RB, Singer PA, et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum

- thyroglobulin measurements, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 83:1121–1127.
258. Rubello D, Girelli ME, Casara D, Piccolo M, Perin A, Busnardo B. Usefulness of the combined antithyroglobulin antibodies and thyroglobulin assay in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest.* 1990; 13:737-742.
259. Latrofa F, Ricci D, Grasso L, Vitti P, Masserini L, Basolo F, et al. Characterization of thyroglobulin epitopes in patients with autoimmune and non-autoimmune thyroid disease using recombinant human monoclonal thyroglobulin autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:591–596.
260. Feldt-Rasmussen U, Profilis C, Colinet E, et al. Human thyroglobulin reference material (CRM 457) 1st part: assessment of homogeneity, stability and immunoreactivity. *Ann Biol Clin.* 1996; 54:337–342.
261. Kim ES, Lim DJ, Baek KH, Lee JM, Kim MK, Kwon HS, et al. Thyroglobulin antibody is associated with increased cancer risk in thyroid nodules. *Thyroid.* 2010; 20:885–891.
262. Lindberg B, Svensson J, Ericsson UB, Nilsson P, Svenonius E, Ivarsson S. Comparison of Some Different Methods for Analysis of Thyroid Autoantibodies: Importance of Thyroglobulin Autoantibodies. *Thyroid.* 2001; 11:265-269.
263. Estrada JM, Soldin D, Buckey TM, Burman KD, Soldin OP. Thyrotropin Isoforms: Implications for Thyrotropin Analysis and Clinical Practice. *Thyroid.* 2014; 24:411-423.
264. Mayayo E, Ferrández A, Labarta JI. Interpretacion de las pruebas tiroideas. *Anales Españoles de Pediatría.* 2002; Vol.56, Suplemento 4.
265. Sachidhanandam M, Singh SN, Salhan AK, Ray US. Evaluation of plasma hormone concentrations using enzymeimmunoassay/ Enzyme-linked immunosorbent assay in healthy indian men: effect of ethnicity. *Indian Journal of Clinical Biochemistry.* 2010; 25:153-157.
266. Kim WG, Kim WB, Woo G, Kim H, Cho Y, Kim TY, et al. Thyroid Stimulating Hormone Reference Range and Prevalence of Thyroid Dysfunction in the Korean Population: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2013 to 2015. *Endocrinol Metab.* 2017; 32:106-114.

267. Jeon MJ, Kim WG, Kwon H, Kim M, Park S, Oh HS, et al. Excessive Iodine Intake and Thyrotropin Reference Interval: Data from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Thyroid*. 2017; 30. [pendiente de publicar]
268. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, LiVosli VA, Niccoli-Sire P, John R, Ruf J, Smyth PP, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*. 2003; 13:3-126.
269. Iwaku K, Yoshimura-Noh J, Minagawa A, Kosuga Y, Suzuki M, Sekiya K, Matsumoto M, Ohye H, Kunii Y, Yoshihara A, et al. Determination of pediatric reference levels of FT3, FT4 and TSH measured with ECLusys kits. *Endocrine Journal*. 2013; 60: 799-804.
270. Steele BW, Wang E, Klee GG, Thienpont LM, Soldin SJ, Sokoll LJ, et al. Analytic bias of thyroid function tests: analysis of a College of American Pathologists fresh frozen serum pool by 3900 clinical laboratories. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129:310 -317.
271. Thienpont LM, Uytfanghe K, Beastall G, Faix JD, Ieiri T, Miller WG, et al. 10 for the IFCC Working Group on Standardization of Thyroid Function Tests. Report of the IFCC Working Group for Standardization of Thyroid Function Tests; Part 1: Thyroid-Stimulating Hormone. *Clinical Chemistry*. 2010; 56:902–911.
272. Thienpont LM, Van Uytfanghe K, Beastall G, Faix JD, Ieiri T, Miller WG, Jerald C. et al, for the IFCC Working Group on Standardization of Thyroid Function Tests. Report of the IFCC Working Group for Standardization of Thyroid Function Tests; Part 2: Free Thyroxine and Free Triiodothyronine. *Clinical Chemistry*. 2010; 56:912-920.
273. Laurberg P. Persistent Problems with the Specificity of Immunometric TSH Assays. *Thyroid*. 1993; 3:279-283.
274. García R, González M, Martín-Ondarza MC, Martín E, Martínez J, Blázquez A, et al. Valoración de la función tiroidea durante la gestación: intervalos de referencia de tirotrópina y tiroxina no unida a proteína durante el primer trimestre. *Endocrinol Nutr*. 2010; 57:290-295.

275. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000; 160:526-534.
276. Benhaldi N, Fliers E, Visser TJ, Reitsma JB, Wiersinga WM. Pilot study on the assessment of the setpoint on the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in healthy volunteers. *Eur J Endocrinol.* 2010; 162:323-329.
277. Khee-Shing M. The TSH-free thyroxine relationship: logarithmic-linear or error function? *European Journal of Endocrinology.* 2010; 163:839-840.
278. Miura Y, Perkel VS, Papenberg KA, Johnson MJ, Magner JA. Concanavalin-A, lentil, and ricin lectin affinity binding characteristics of human thyrotropin: differences in the sialylation of thyrotropin in sera of euthyroid, primary, and central hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989; 69:985-995.
279. Graves PN, Vlase H, Davies TF. Folding of the recombinant human thyrotropin (TSH) receptor extracellular domain: identification of folded monomeric and tetrameric complexes that bind TSH receptor autoantibodies. *Endocrinology.* 1995; 136:521-527
280. Yoshihara A, Yoshimura-Noh J, Ohye H, Sato S, Sekiya K, Kosuga Y, Suzuki M, Matsumoto M, Kunii Y, Watanabe N, Mukasa K, Ito K. Reference limits for serum thyrotropin in a Japanese population. *Endocrine Journal.* 2011; 58: 585-58.
281. Aller J, Rabal A. Valores de referencia de tirotrópina en el primer trimestre del embarazo. *Cartas al Editor. Endocrinol Nutr.* 2013; *Endocrinol Nutr.* 2013; 60:405-406.
282. García B, García C, Jiménez C, Nebreda V, Calvo C, García A, et al. Valores de tirotrópina, triyodotironina libre y tiroxina libre en niños y adolescentes en la Comunidad Autónoma de Madrid mediante quimioluminiscencia. *An Pediatr.* 2003; 58:222-227.
283. Sastre-Marco J, Val-Zaballo F, Ruiz-Ginés MA, Saura-Montalbán J, Veganzones-Pérez M. Valores de referencia y cribado universal de la función tiroidea en el primer trimestre de la población de mujeres gestantes del área de Toledo. *Endocrinol Nutr.* 2015; 62:358-360.
284. Lombardo M, Gutiérrez ML, García L, Vega M. Valores de referencia y estudio de la variabilidad de hormonas tiroideas en gestantes de El Bierzo. *Endocrinol Nutr.* 2013; 60:549-554.

285. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocrine Reviews*. 2001; 22:240-254.
286. Casañ R, Juan O. Hipotiroidismo por amiodarona: importancia del seguimiento. *Atención Primaria*. 2003; 32: 183-184.
287. Meikle AW, Stringham JD, Woodward MG, Nelson JC. Hereditary and environmental influences on the variation of thyroid hormones in normal male twins. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988; 66:588-592.
288. Loh TP, Kao SL, Halsall DJ, Toh SA, Chan E, Ho SC, Tai ES, Khoo CM. Macro-thyrotropin: a case report and review of literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97:1823-1828.
289. O'Leary PC, Feddema PH, Michelangelit VP, Leedman PJ, Chew GT, Knuiman M, Kaye J, Walsh JP. Investigations of thyroid hormones and antibodies based on a community health survey: the Busselton thyroid study. *Clin Endocrinol*. 2006; 64: 97-104.
290. Offie P, Soldin PD, Jang M, Guo T, Soldin SJ. Paediatric Reference Intervals or Free Thyroxine and Free Triiodothyronine. *Thyroid*. 2009; 19: 699-702.
291. Abdalla SM & Bianco AC. Defending plasma T3 is a biological priority. *Clinical Endocrinology*. 2014; 81:633-641.
292. van Deventer HE & Soldin SJ. The expanding role of tandem mass spectrometry in optimizing diagnosis and treatment of thyroid disease. *Advances in Clinical Chemistry*. 2013; 61:127-152.
293. Giovannini S, Zucchelli GC, Iervasi G, Iervasi A, Chiesa MR, Mercuri A, et al. Multicentre comparison of free thyroid hormones immunoassays: the Immunocheck study. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2011; 49: 1669-1676.
294. Steele BW, Wang E, Klee GG, Thienpont LM, Soldin SJ, Sokoll LJ, Winter WE, Fuhrman SA & Elin RJ. Analytic bias of thyroid function tests: analysis of a College of American Pathologists fresh frozen serum pool by 3900 clinical laboratories. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2005; 129: 310-317.
295. d'Herbomez M, Forzy G, Gasser F, Massart C, Beaudonnet A & Sapin R. Clinical evaluation of nine free thyroxine assays: persistent problems in

- particular populations. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2003; 41: 942–947.
296. Monneret D, Guergour D, Vergnaud S, Laporte F, Faure P & Gauchez AS. Evaluation of LOCI technology-based thyroid blood tests on the Dimension Vista analyzer. *Clinical Biochemistry*. 2013; 46:1290-1297.
297. Serdar MA, Ozgurtas T, Ispir E, Kenar L, Senes M, Yucel D, Bilgi C & Kurt I. Comparison of relationships between FT4 and log TSH in Access DXI 800 Unicel, Modular E170 and ADVIA Centaur XP Analyzer. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2012; 50:1849-1852.
298. Jonklaas J & Soldin SJ. Tandem mass spectrometry as a novel tool for elucidating pituitary-thyroid relationships. *Thyroid*. 2008; 18:1303.
299. Benotti J, Benotti N. Protein bound Iodine, total iodine and protein and butanol extractable iodine by partial automation. *Clin Chem*. 1963; 9: 408-416.
300. Burek CL, Talor MV. Environmental triggers of autoimmune thyroiditis. *J Autoimmun* 2009; 33:183-189.
301. Papanastasiou L, Vatalas IA, Koutras DA, Mastorakos G. Thyroid autoimmunity in the current iodine environment. *Thyroid*. 2007; 17:729-3.
302. Teng X, Shan Z, Chen Y, Lai Y, Yu J, Shan L, et al. More than adequate iodine intake may increase subclinical hypothyroidism and autoimmune thyroiditis: a cross-sectional study based on two Chinese communities with different iodine intake levels. *Eur J Endocrinol*. 2011; 164:943-50.
303. Camargo RY, Tomimori EK, Neves SC, Rubio GS, Galrao AL, Knobel M, et al. Thyroid and the environment: exposure to excessive nutritional iodine increases the prevalence of thyroid disorders in Sao Paulo, Brazil. *Eur J Endocrinol*. 2008; 159:293-299.
304. Instituto Nacional de Estadística. Cifras de población y censos demográficos [Internet]. [cited 2017 Jan 10]. Available from: http://www.ine.es/inebmenu/mnu_cifraspob.htm.

PUBLICACIONES

