

Editorial

Yodo: ¿cuanto más mejor?

LLUÍS VILA BALLESTER

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Dos de Maig. Barcelona. España.

Hace unos meses, un editorial publicado en *New England Journal of Medicine*, "Iodine Nutrition – More is Better"¹, suscitó cierta controversia sobre los requerimientos de yodo. En ella, Utiger defiende una ingesta mínima de yodo entre 300 y 400 µg al día, sobre todo en la población de mujeres embarazadas y lactantes. La discusión se plantea sobre cuáles son los márgenes de seguridad y de efectividad en el consumo de yodo, respecto a los que una ingesta superior puede inducir efectos adversos o una ingesta inferior podría implicar potenciales riesgos y alteraciones. ¿Las dosis que plantea Utiger serían necesarias o podrían implicar problemas?

Para el cálculo de los requerimientos de yodo, distintos organismos internacionales^{2,3} se han fundamentado en diversos estudios que han permitido conocer el comportamiento de la glándula ante la ingesta de distintas cantidades de yodo. Entendiendo los requerimientos aconsejados como la ingesta mínima por debajo de la cual aumenta el riesgo de que se produzcan alteraciones, ¿qué criterios ha seguido la Organización Mundial de la Salud (OMS) para establecerlos? Para la población infantil de 0 a 6 meses, se basó en un estudio de Delange⁴ en el que se observaba que, para conseguir un balance positivo de yodo que permitiera mantener los depósitos adecuados en la glándula de los niños de esa edad, hace falta un mínimo de 15 µg/kg/día. Calculando una media de 6 kg de peso, los requerimientos estarían alrededor de los 90 µg/día³. Hasta los 6 años de edad las necesidades estarían alrededor de los 6 µg/kg/día, que ajustando al peso también alcanzarían una recomendación de 90 µg/día. En el caso de la población infantil de 6 a 13 años, la OMS establece los requerimientos a partir de estudios de captación de radioyodo, de los que se deduce que una ingesta de 3 a 4 µg/kg/día sería la más apropiada³. En función del peso corporal, los requerimientos pueden

oscilar entre 90 y 120 µg/día. En la población mayor de 13 años y adulta, la OMS recomienda una ingesta de 150 µg/día de yodo basándose en distintos argumentos. Una ingesta inferior podría reducir la concentración de yodo plasmático por debajo de 0,1 µg/dl, lo que se asocia a un mayor riesgo de aparición de bocio, y también podría disminuir la cantidad total de yodo de la glándula capaz de garantizar una tiroglobulina suficientemente yodada para permitir una síntesis hormonal correcta⁵. Otros estudios demuestran que en una población con una mediana de yoduria < 100 µg/l (equivalente a una ingesta de 150 µg/día) aumenta la prevalencia de bocio⁶.

En el caso de la mujer embarazada, las recomendaciones diarias de yodo del Institute of Medicine de Estados Unidos² las sitúan en 220 µg/día y la OMS, hasta la actualidad⁷, en 200 µg/día. En ambos casos, con algunas diferencias, el punto de corte se estableció a partir de estudios en los que se demostraba un crecimiento significativo de la glándula o modificaciones de su función cuando la ingesta de yodo era inferior⁸⁻¹⁰. En las mujeres en período de lactancia, la ingesta diaria recomendada es de 290 µg/día y la de la OMS, 200 µg/día, aunque este organismo está a punto de modificar sus recomendaciones a favor de una mayor ingesta de yodo tanto en embarazadas como en mujeres lactantes. Este cambio se basa en la revisión extensa que hace Delange, en la que cuantifica el aumento de necesidades en estos períodos fisiológicos de la mujer. Justifica este incremento por la evidencia de que durante la gestación se precisa más tiroxina, por el paso de ésta y de yodo al feto, también por el aumento de las pérdidas renales de yodo y, en el período de lactancia, por la cantidad de yodo que se encuentra en la leche materna en zonas de yodosuficiencia. Así, propone que la ingesta de yodo durante el embarazo sea entre 250 y 300 µg/día y en la lactancia, entre 225 y 350 µg/día, aceptando como una óptima nutrición unos límites de medianas entre 150 y 230 µg/l¹¹.

Estas recomendaciones se aproximan a la que Utiger¹ plantea (300-400 µg/día). Entre las premisas que Utiger utiliza al argumentar su propuesta, está el resultado del último estudio NANHES-III, en el que se

Correspondencia: Dr. L. Vila Ballester.
 Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Dos de Maig.
 Dos de Mayo, 301. 08025 Barcelona. España.
 Correo electrónico: lluis.vila@sanitatintegral.org

Manuscrito recibido el 6-3-2007 y aceptado para su publicación el 16-4-2007.

aprecia una disminución significativa de la ingesta de yodo entre la población estadounidense, que pasa de una mediana de 320 µg/l en el período 1971-1974¹² a 168 µg/l en el período 2001-2002¹³. Simultáneamente, la prevalencia de mujeres embarazadas con una yoduria < 50 µg/l pasó del 1 al 7% y la mediana, de 327 a 141 µg/l. En esta línea y ante la evidencia de cambio, recientemente la Sociedad Americana de Tiroides recomienda suplementar con 150 µg/día de yodo a las mujeres embarazadas de Estados Unidos¹⁴; de hacerse, aproximaría la mediana a los 300 µg/l. No obstante, a excepción del aumento del riesgo de deficiencia de yodo (DY) detectado entre las mujeres embarazadas de Estados Unidos, el resto de la población estadounidense no está en déficit¹⁵. La OMS establece como consumo adecuado de yodo por una población cuando la mediana de yoduria se sitúa entre 100 y 200 µg/l⁷. Desde esta perspectiva, generalizar a toda la población una recomendación de consumir más de 300 µg/día de yodo no sería adecuado, independientemente de que pudiera representar, o no, un riesgo.

Obviamente la sentencia que utiliza Utiger, "Iodine Nutrition – More is Better", debería matizarse. Ya se ha comentado que la recomendación que propone se aproxima a la que la OMS en breve aconsejará a la población de mujeres gestantes o lactantes pero, en "cuanto más mejor", ¿dónde estaría el límite? Tanto el Comité Científico sobre Alimentación de la Comisión Europea¹⁶ como el Institute of Medicine de Estados Unidos² han establecido el "máximo nivel tolerable" (MNT) de ingesta de yodo basándose en 2 estudios en los que el consumo a partir del cual se observaba un incremento de la tirotropina y una disminución significativa de triyodotironina y tetrayodotironina era de 1.800 µg/día^{17,18}. No observaron cambios con ingestas de yodo de 450-800 µg/día. Partiendo de una cantidad de 1.700 µg y asignando un factor de incertidumbre de 1,5, el Institute of Medicine sitúa el MNT de ingesta de yodo para la población adulta en 1.100 µg/día. La Comisión Europea parte de 1.800 µg y aplica un factor de 3, por lo que establece el MNT en 600 µg/día, límite que se hace extensivo a las mujeres embarazadas y lactantes. Para edades inferiores realizan una adaptación según la superficie corporal. Estas dosis deben ser inferiores en zonas en las que hay DY. La Comisión Europea aconseja no exceder los 500 µg/día para reducir el riesgo de hipertiroidismo y la OMS previene de que, cuando se inicia la yodación en zonas con una larga historia de DY, la mediana de yoduria de la población no debería exceder los 200 µg/l hasta pasados 5 años⁷. En un primer período, el aumento de la incidencia de hipertiroidismo se nutre de personas de más de 50 años de edad con bocio multinodular¹⁹, y se reduce en los años siguientes. Otro punto de vista sería la situación de consumo excesivo de yodo sin deficiencia previa. Su efecto se ha observado, por ejemplo, en poblaciones de Japón que inclu-

yen en su dieta abundantes cantidades de algas (laminiaria). La yoduria llega a alcanzar unos límites entre 880 µg y 9 mg/l, y en ese entorno se evidencia una clara correlación positiva entre la yoduria y la prevalencia de hipotiroidismo²⁰.

Otro aspecto clásico, pero controvertido, es la relación entre yodación y capacidad de aumentar la prevalencia de autoinmunidad tiroidea. El yodo podría inducir un aumento de la autoinmunogénesis por generar cambios en la estructura molecular de la tiroglobulina modificando la conformación de algunos epítopos^{21,22} y también por aumentar la expresión de los antígenos de histocompatibilidad de clase II^{23,24}. Ciertamente, algunos estudios detectan un aumento de la prevalencia de autoinmunidad tiroidea en poblaciones con yododeficiencia tras la profilaxis con yodo²⁵⁻²⁸, aunque otros no observan tal efecto²⁹. También recientemente se ha publicado un estudio, realizado en China, en el que se observa una correlación positiva entre yoduria y autoinmunidad³⁰. Por el contrario, un estudio japonés no aprecia ninguna correlación entre la yoduria y la presencia de anticuerpos anti-tiroides²⁰.

En el documento de la OMS de 2001⁷ se plantea como "excesiva" cuando una población tiene una mediana de yoduria > 300 µg/l, aduciendo que se incrementa el riesgo de hipertiroidismo y aparición de enfermedades autoinmunitarias de tiroides. De todos modos, aceptando la posibilidad de que el yodo pudiera inducir un proceso autoinmunitario del tiroides, cabe considerar que sólo la población predispuesta genéticamente podría padecerlo³¹. Respecto a la posible relación entre autoinmunidad y suplementación con yodo durante la gestación, la mayoría de los estudios no han mostrado que aumente³²⁻³⁴.

En resumen, la expresión de Utiger debe interpretarse como un estímulo para mantener una adecuada yodación en zonas tradicionalmente yododeficientes, pero también en otras, como Estados Unidos, en las que, tras muchos años de yodosuficiencia, han entrado en un notable proceso de declive. ¿Las dosis que plantea Utiger serían necesarias o podrían implicar problemas? La ingesta que recomienda está muy próxima a la que la OMS va a suscribir para las mujeres gestantes o en período de lactancia. Sin embargo, aplicar su recomendación a toda la población no supondría ninguna ventaja respecto a las que la OMS o las ingestas diarias recomendadas tienen establecidas. Por otro lado, interpretar literalmente su expresión "Iodine Nutrition – More is Better" podría suponer algunos riesgos. Con una dieta rica en pescado, más el consumo de sal yodada y aun con suplementos de 100-200 µg de yodo, en el caso de la mujer embarazada o lactante, difícilmente se alcanzaría una ingesta superior a los 600 µg de yodo al día que el Comité Científico sobre Alimentación de la Comisión Europea establece como máximo nivel tolerable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Utiger RD. Iodine nutrition – more is better. *N Engl J Med*. 2006;354:2819-21.
2. Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington: National Academy Press; 2004. p. 258-89 [citado 6 Mar 2007]. Disponible en: <http://books.nap.edu/catalog/10026.html>
3. FAO/WHO expert consultation. Iodine. En: Vitamin and mineral requirements in human nutrition: report of a joint FAO/WHO expert consultation. Bangkok: WHO; 1998. p. 303-17.
4. Delange F. Requirements of iodine in Humans. En: Delange F, Dunn JT, Glinoe D, editores. Iodine deficiency in Europe. A continuing concern. New York: Plenum Press; 1993. p. 5-16.
5. Delange F. The disorders induced by iodine deficiency. *Thyroid*. 1994;4:107-28.
6. Delange F, Benker G, Caron P, Eber O, Ott W, Peter F, et al. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standardization of values for assessment of iodine deficiency. *Eur J Endocrinol*. 1997;136:180-7.
7. WHO UI. WHO, UNICEF, ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers. 2.^a ed. Geneva: WHO/NHD/01.1; 2001 [citado 29 Sep 2006]; Disponible en: http://www.who.int/reproductive-health/docs/iodine_deficiency.pdf
8. Romano R, Jannini EA, Pepe M, Grimaldi A, Olivieri M, Spennati P, et al. The effects of iodophylaxis on thyroid size during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;164:482-5.
9. Pedersen KM, Laurberg P, Iversen E, Knudsen PR, Gregersen HE, Rasmussen OS, et al. Amelioration of some pregnancy-associated variations in thyroid function by iodine supplementation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77:1078-83.
10. Glinoe D, De Nayer P, Delange F, Lemone M, Toppet V, Spehl M, et al. A randomized trial for the treatment of mild iodine deficiency during pregnancy: maternal and neonatal effects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:258-69.
11. Delange F. Optimal iodine nutrition during pregnancy, lactation and the neonatal period. *Int J Endocrinol Metab*. 2004; 2:1-12.
12. Hollowell JG, Staehling NW, Hannon WH, Flanders DW, Gunter EW, Maberly GF, et al. Iodine nutrition in the United States. Trends and public health implications: iodine excretion data from National Health and Nutrition Examination Surveys I and III (1971-1974 and 1988-1994). *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3401-8.
13. Caldwell KL, Jones R, Hollowell JG. Urinary iodine concentration: United States National Health And Nutrition Examination Survey 2001-2002. *Thyroid*. 2005;15:692-9.
14. Becker DV, Braverman LE, Delange F, Dunn JT, Franklyn JA, Hollowell JG, et al. Iodine supplementation for pregnancy and lactation-United States and Canada: recommendations of the American thyroid association. *Thyroid*. 2006;16:949-51.
15. Haddow JE, McClain MR, Palomaki GE, Hollowell JG. Urine iodine measurements, creatinine adjustment and thyroid deficiency in an adult United States population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1019-22.
16. Scientific Committee on Food of European Commission. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Iodine. (SCF/CS/NUT/UPPLEV/26 Final). Bruselas: European Commission B; 2002. p. 1-25 [citado 6 Mar 2007]. Disponible en: http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out146_en.pdf
17. Paul T, Meyers B, Witorsch RJ, Pino S, Chipkin S, Ingbar SH, et al. The effect of small increases in dietary iodine on thyroid function in euthyroid subjects. *Metabolism*. 1988;37:121-4.
18. Gardner DF, Centor RM, Utiger RD. Effects of low dose oral iodide supplementation on thyroid function in normal men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1988;28:283-8.
19. Stanbury JB, Ermans AE, Bourdoux P, Todd C, Oken E, Tonglet R, et al. Iodine-induced hyperthyroidism: occurrence and epidemiology. *Thyroid*. 1998;8:83-100.
20. Konno N, Makita H, Yuri K, Iizuka N, Kawasaki K. Association between dietary iodine intake and prevalence of subclinical hypothyroidism in the coastal regions of Japan. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78:393-7.
21. Sundick RS, Herdegen DM, Brown TR, Bagchi N. The incorporation of dietary iodine into thyroglobulin increases its immunogenicity. *Endocrinology*. 1987;120:2078-84.
22. Saboori AM, Rose NR, Bresler HS, Vladut-Talor M, Burek CL. Iodination of human thyroglobulin (Tg) alters its immunoreactivity. I. Iodination alters multiple epitopes of human Tg. *Clin Exp Immunol*. 1998;113:297-302.
23. Davies TF, Yang C, Platzer M. The influence of antithyroid drugs and iodine on thyroid cell MHC class II antigen expression. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1989;31:125-35.
24. Rose NR, Rasooly L, Saboori AM, Burek CL. Linking iodine with autoimmune thyroiditis. *Environ Health Perspect*. 1999; 107 Suppl 5:749-52.
25. Harach HR, Escalante DA, Day ES. Thyroid cancer and thyroiditis in Salta, Argentina: a 40-yr study in relation to iodine prophylaxis. *Endocr Pathol*. 2002;13:175-81.
26. Papanastasiou L, Alevizaki M, Pipingos G, Mantzos E, Tseleni-Balafouta S, Koutras DA. The effect of iodine administration on the development of thyroid autoimmunity in patients with nontoxic goiter. *Thyroid*. 2000;10:493-7.
27. Zois C, Stavrou I, Kalogera C, Svama E, Dimoliatis I, Seferiadis K, et al. High prevalence of autoimmune thyroiditis in schoolchildren after elimination of iodine deficiency in northwestern Greece. *Thyroid*. 2003;13:485-9.
28. Slowinska-Klencka D, Klencki M, Sporny S, Lewinski A. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid in an area of endemic goitre: influence of restored sufficient iodine supplementation on the clinical significance of cytological results. *Eur J Endocrinol*. 2002;146:19-26.
29. Zimmermann MB, Moretti D, Chaouki N, Torresani T. Introduction of iodized salt to severely iodine-deficient children does not provoke thyroid autoimmunity: a one-year prospective trial in northern Morocco. *Thyroid*. 2003;13:199-203.
30. Teng W, Shan Z, Teng X, Guan H, Li Y, Teng D, et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med*. 2006;354:2783-93.
31. Tomer Y, Davies TF. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endocr Rev*. 2003;24:694-717.
32. Antonangeli L, Maccherini D, Cavaliere R, Di Giulio C, Reinhardt B, Pinchera A, et al. Comparison of two different doses of iodide in the prevention of gestational goiter in marginal iodine deficiency: a longitudinal study. *Eur J Endocrinol*. 2002;147:29-34.
33. Liesenkotter KP, Gopel W, Bogner U, Stach B, Gruters A. Earliest prevention of endemic goiter by iodine supplementation during pregnancy. *Eur J Endocrinol*. 1996;134:443-8.
34. Nohr SB, Jorgensen A, Pedersen KM, Laurberg P. Postpartum thyroid dysfunction in pregnant thyroid peroxidase antibody-positive women living in an area with mild to moderate iodine deficiency: is iodine supplementation safe? *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3191-8.