

11262



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

4
Lej

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**VALIDACION DE PRUEBAS DE CAMPO PARA IDENTIFICAR
TRASTORNOS POR DEFICIENCIA DE YODO EN NEONATOS,
ESCOLARES Y EMBARAZADAS EN UNA AREA BOCIOGENA
DE MEXICO**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS MEDICAS
P R E S E N T A :
DRA. RUTILA CASTAÑEDA LIMONES

Facultad de Medicina

TUTOR: DR. HOMERO MARTINEZ SALGADO



MEXICO, D. F.

270774

1999.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN.**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**VALIDACION DE PRUEBAS DE CAMPO PARA IDENTIFICAR TRASTORNOS POR
DEFICIENCIA DE YODO EN NEONATOS, ESCOLARES Y EMBARAZADAS EN UNA
AREA BOCIÓGENA DE MEXICO.**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRA EN
CIENCIAS MEDICAS PRESENTA LA
DRA. RUTILA CASTAÑEDA LIMONES ¹**

TUTOR: DR. HOMERO MARTINEZ SALGADO ²

Enero de 1999

¹ Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud.

² Jefe de Area de Investigación Epidemiológica. División de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud. I.M.S.S.

**“Prevenir la deficiencia de yodo es tan fácil, que es un crimen dejar
que un niño nazca con retraso mental por esta razón”**

Labouisse (UNICEF), 1978.

DEDICATORIA

A Dios, por permitirme ser nuevamente cada día.

Al recuerdo imborrable de mi padre, que es estímulo constante.

A mi madre, que con sus bendiciones me anima a seguir adelante en todos los caminos de mi vida.

A mis hermanos, que a distancia me alientan a seguir volando.

A Luis, Ingrid Montserrat y Luisito, pues sin ellos no hubiese logrado llegar a este momento. Por su apoyo callado, por el tiempo que no di, por mi ausencia involuntaria, todos mis logros ¡son suyos!.

AGRADECIMIENTOS

A mi tutor, Dr. Homero Martínez Salgado, quien confió en mi para desarrollar este trabajo. Gracias por su experiencia.

Al Dr. Héctor Guiscafré Gallardo, por su apoyo incondicional en todo momento.

A mis maestros, por transmitirme atinadamente sus enseñanzas y sabiduría que contribuyeron a mi desarrollo personal y profesional.

Especialmente agradezco a la Dra. Ma. del Carmen Martínez García, al Dr. Juan Garduño Espinoza, al Dr. José Dante Amato Martínez y al Dr. Ramón Paniagua, pues con el consejo atinado en su momento me hicieron reflexionar y valorar esta experiencia.

A mis amigas LN Rosa Isela Ramos Hernández, Dra. Maribel Orozco López y Dra. Diana Lechuga Martín del Campo, por su ayuda en todo momento, sentimental y material, sin la cual este trabajo no hubiese sido posible.

A la Dra. Irma E. Gutiérrez, jefe de los Servicios de Salud en el estado de Hidalgo, y al Dr. Benito Armenta, Coordinador del programa IMSS-Solidaridad en Hidalgo, por las facilidades brindadas para la realización de este trabajo.

A la TPA. Rubi Cano Escalante, por su apoyo técnico y colaboración en cada una de mis presentaciones.

A los niños y a las mujeres hidalguenses, que a pesar de sus carencias materiales, pero no de espíritu, participaron sin objeción en las evaluaciones realizadas. Espero no defraudarlos.

INDICE

| | Páginas |
|---|---------|
| 1. Resumen | 7 |
| 2. Antecedentes: | |
| Los trastornos por deficiencia de yodo (TDY) | 9 |
| Carácter esencial del yodo como micronutriente | 10 |
| Magnitud de la deficiencia de yodo en el mundo | 11 |
| Evidencia de la deficiencia de yodo en México | 11 |
| Importancia de la identificación y monitoreo de los TDY | 14 |
| Identificación de los TDY | 15 |
| 3. Planteamiento del problema | 18 |
| Preguntas de investigación | 19 |
| 4. Objetivos | 20 |
| 5. Hipótesis | 21 |
| 6. Material y métodos | |
| Tipo de estudio, población, sitio y período de estudio, criterios de selección: a) municipios, b) individuos. | 22 |
| Variables de estudio | 23 |
| Definición operacional de las variables | 24 |
| Tamaño de muestra | 28 |
| Descripción del estudio | 29 |
| Recolección de información: | |
| Para diagnóstico de hipotiroidismo congénito | 30 |
| Para diagnóstico de bocio endémico | 31 |
| Control de calidad. | 32 |
| 7. Análisis. | 33 |
| 8. Resultados: | |
| Para diagnóstico de hipotiroidismo congénito | 37 |
| Para diagnóstico de bocio endémico en escolares | 40 |
| Para diagnóstico de bocio endémico en embarazadas | 45 |

| | Páginas |
|---|----------------|
| Validación de pruebas diagnósticas: | |
| • Para diagnóstico de hipotiroidismo congénito: | |
| – Yoduria de las madres | 49 |
| Para diagnóstico de bocio endémico en escolares: | |
| – Yoduria | 50 |
| – Nueva clasificación de bocio por palpación (OMS/UNICEF/ICCIDD) | 51 |
| – Combinación de pruebas. | 51 |
| Para diagnóstico de bocio endémico en embarazadas: | |
| – Yoduria | 52 |
| – Nueva clasificación de bocio por palpación (OMS/UNICEF/ICCIDD) | 53 |
| – Combinación de pruebas. | 54 |
| Ingestión de bociógenos y sal de consumo habitual en 3 áreas geográficas de Hidalgo. | 55 |
| 9. Discusión | 56 |
| • Aspectos metodológicos | 57 |
| • Importancia de los grupos estudiados e indicadores elegidos. | 60 |
| De las pruebas propuestas | 64 |
| De los estándares de oro | 67 |
| • Identificación de bociógenos y saturación de yodo en sal, consumidos en la dieta habitual. | 71 |
| • Aplicabilidad de los indicadores evaluados y propuestas. | 73 |
| 10. Conclusiones | 78 |
| 11. Otros resultados de interés. | 79 |
| 12. Colaboración interinstitucional | 82 |
| 13. Personal participante. | 83 |
| 14. Consideraciones éticas. | 84 |
| 15. Bibliografía. | 85 |
| 16. Anexo 1. Criterios de eliminación de TDY como problema de salud. | 91 |
| 17. Anexo 2. Descripción de técnicas utilizadas | 92 |

RESUMEN.

La deficiencia de yodo aún existe en el mundo y puede corregirse mediante yodación efectiva de la sal. Las consecuencias clínicas se conocen como trastornos por deficiencia de yodo (TDY); las más conocidas son el bocio y el cretinismo. Para las poblaciones en riesgo es necesario tener pruebas de campo fáciles, baratas y reproducibles que permitan identificar hipotiroidismo neonatal por deficiencia de yodo y bocio endémico, corregirlas inmediata o mediatamente y monitorear la efectividad de los programas orientados a solucionar los TDY.

Objetivo: 1) Validar la yoduria de las madres para identificar hipotiroidismo neonatal, comparada con la concentración de hormona estimulante de tiroides (TSH) en sangre de cordón como estándar de oro. 2) Validar la nueva clasificación de bocio propuesta por OMS/UNICEF/ICCIDD (en virtud de la baja sensibilidad (38%) de la clasificación anterior), sola y combinada con yoduria y datos clínicos para incrementar su sensibilidad, en escolares y embarazadas, comparada con tamaño de tiroides por ultrasonido (USG) como estándar de oro.

Material y métodos: Con poder de 80% se evaluaron 300 neonatos, 300 escolares y 300 embarazadas del estado de Hidalgo. Para cubrir el espectro de los TDY se estudió una área rural conocida como bociógena (Huejutlá), una rural con prevalencia de bocio no conocida (Ixmiquiltan) y una con frecuencia baja de bocio (Pachuca). Neonatos y embarazadas fueron captados en hospitales rurales de concentración de IMSS-Solidaridad y SSA; los escolares en 2 escuelas periféricas y de áreas marginadas de las cabeceras municipales. Dos endocrinólogas entrenadas en la realización de USG por personal de la Universidad de Emory en Atlanta, evaluaron cegadamente el tamaño de tiroides por palpación y USG (Kappa ponderada inter-observadores de 70%), identificando como normales los valores de la población evaluada por debajo de la percentila 97 (p97). Además se tomó una muestra de orina matutina para determinar yoduria. En neonatos se midió TSH en muestra de sangre de cordón en papel filtro y la yoduria en sus madres al llegar a la sala de labor. Se identificaron como normales los valores de TSH por debajo de la p97.

Resultados: Neonatos: El 10% presentó peso bajo al nacer, 40% tuvo talla menor a 50 cm, y 5% edad gestacional menor a 36 semanas. **Escolares:** Edad promedio de 9.5 años, 17% con baja talla para edad y 3% con bajo peso para talla. **Embarazadas:** Edad promedio de 23 años, bajo peso para la edad gestacional en 39% y anemia en 47%.

| Grupo Estudiado | Prevalencia de TDY según el estándar de oro. | Prevalencia de TDY según la Prueba propuesta | Sensibilidad (IC 95%) | Especificidad (IC 95%) | Utilidad Global | Razón de probabilidad |
|-----------------|--|--|-----------------------|------------------------|-----------------|-----------------------|
| Neonatos | TSH >p97: 3% | Yoduria baja en sus madres: 42% | 66% (61%-71%) | 58% (53%-63%) | 60% | 1.57 |
| Escolares | Bocio USG: 10.1% | Bocio Palpación: 10.8% | 65% (60%-70%) | 92% (87%-97%) | 91% | 9.37 |
| | | Yoduria baja: 22% | 40% (35%-45%) | 70% (65-75%) | 75% | 1.3 |
| | | Combinación en Paralelo | 80% (75%-85%) | 73% (68-78%) | 73% | 3 |
| Embarazadas | Bocio USG: 16.2% | Bocio palpación: 30.3% | 94% (89-99%) | 80% (75-85%) | 80% | 4.7 |
| | | Yoduria baja: 31% | 41% (36-46%) | 70% (65-75%) | 70% | 1.3 |
| | | Combinación en Paralelo | 97% (92-100%) | 56% (51-61%) | 61% | 3.44 |

Conclusiones: La yoduria es capaz de identificar hasta 70% de los neonatos, escolares y embarazadas sin hipotiroidismo o bocio sin embargo, el resultado único no es útil como prueba de campo para identificar hipotiroidismo congénito o bocio endémico. La nueva clasificación de bocio propuesta por OMS/UNICEF/ICCIDD tiene mayor utilidad como prueba de tamizaje que la clasificación anterior (S 91 % vs 38%). La sensibilidad es mayor en embarazadas que en escolares, aun evaluados por expertas con alto nivel de concordancia. La combinación de pruebas en paralelo es capaz de clasificar como positivos 85% de escolares y 100% de embarazadas con bocio endémico.

ANTECEDENTES

LOS TRASTORNOS POR DEFICIENCIA DE YODO (TDY)

El bocio y el cretinismo endémico son las expresiones clínicas más patentes de un conjunto de padecimientos que fueron caracterizados por Hetzel, en 1983, como "trastornos por deficiencia de yodo" (TDY) (1, 2, 3). La manifestación más común de la deficiencia de yodo es el bocio, que se define como "la glándula tiroides cuyos lóbulos tienen un volumen mayor que la falange terminal del pulgar de la persona examinada" (4). El bocio constituye la traducción clínica de un intento de adaptación de la glándula tiroides a la deficiencia de yodo (5). El cretinismo endémico se presenta en el recién nacido y abarca una serie de anomalías del SNC y, está relacionado con distintos grados de hipotiroidismo por deficiencia de yodo. Suele presentarse si la ingestión de yodo es menor a 20 μg diarios y se asocia al bocio endémico. Las manifestaciones clínicas más relevantes son: la deficiencia mental, relacionada predominantemente a un síndrome neurológico, que afecta el habla y el oído, y el hipotiroidismo, que retarda el crecimiento (6, 7). Sin embargo, aún la deficiencia de yodo que no llega a ser tan marcada como para causar un bocio masivo o cretinismo franco, sí puede causar pobre desempeño escolar en los niños o alteraciones en sus pruebas psicológicas (8, 9, 10). Además de lo anterior, la variedad de manifestaciones clínicas y subclínicas causadas por la deficiencia de yodo muestra que el crecimiento y desarrollo del ser humano sufren efectos de gravedad variable y una elevada asociación con riesgo reproductivo, mortalidad infantil y perinatal y bajo peso al nacer, y exige que se preste atención al amplio espectro de los TDY (1, 2, 11, 12).

La escasez casi generalizada de yodo en el medio ambiente se debe al lavado y arrastre que las lluvias han provocado en la superficie del globo terrestre, especialmente en las zonas montañosas. Las características topográficas y geoquímicas de los distintos tipos de suelo determinan la disponibilidad del yodo para las plantas y animales que crecen en ellos (4). Dado lo anterior, más del 12% de la población mundial vive en áreas con deficiencia de yodo. La importancia de ésta, estriba en lo amplio de su prevalencia y en sus efectos destructivos sobre la salud de humanos y animales (13, 14). Todos estos trastornos, pueden prevenirse si a los humanos se les suplementa con yodo (12, 15-19). Al analizar las alteraciones de la

salud por pobre ingestión de yodo, se advierte claramente cuales son los grupos de edad más vulnerables, los cuales pueden verse beneficiados con la suplementación.

CARACTER ESENCIAL DEL YODO COMO MICRONUTRIENTE.

El yodo fue el segundo micronutriente en declararse esencial para la salud, en 1850. El papel fundamental de yodo en la salud se debe a la influencia que tienen las hormonas tiroideas en el crecimiento y desarrollo del ser humano y de los animales (2). Su carácter esencial se basa en los siguientes hechos: 1) Varias especies, incluido el ser humano, no pueden crecer ni completar su ciclo vital satisfactoriamente si su aporte de yodo es inadecuado. 2) El yodo no puede ser reemplazado por ningún otro elemento en la síntesis de hormonas tiroideas. 3) El yodo tiene influencia directa en los procesos metabólicos del organismo (14). Hacia la décima semana de gestación, el feto ya tiene su función tiroidea completa, con captación de yodo y síntesis de hormonas (20).

El desarrollo cerebral tiene lugar en dos períodos de crecimiento rápido, separados por una fase de crecimiento lento. El primer período se produce del 4º al 5º mes del embarazo y el segundo y más importante entre el 7º mes del embarazo y los 18 a 24 meses de edad. En todo momento, pero esencialmente en estas fases cruciales de mayor actividad, cualquier déficit de los factores necesarios para el crecimiento y desarrollo normales del cerebro origina graves alteraciones. Las hormonas tiroideas son imprescindibles para el desarrollo del sistema nervioso central (SNC), la formación de los sistemas enzimáticos neuronales y la mielinización de las neuronas. Por este motivo, su deficiencia produce defectos cerebrales cuya intensidad depende de la magnitud de la carencia (21-26). El SNC, obtiene una fracción considerable de triyodotironina (T3) intracelular por la transformación de tiroxina (T4) en T3 en los tejidos y no a partir de la T3 circulante en el suero. Si bien las concentraciones normales en suero sanguíneo de T3, aportan cantidades adecuadas de T3 intracelular a los músculos, hígado y riñón, el SNC al igual que la hipófisis, no muestra depleción si se reduce la T4, siempre que la T3 sea normal. Lo anterior se debe a la presencia de una deiodinasa específica, la cual existe posiblemente por la necesidad de mantener al cerebro en presencia de hormona activa (27, 28).

MAGNITUD DE LA DEFICIENCIA DE YODO EN EL MUNDO

En las postrimerías del siglo XX, la deficiencia de yodo aún constituye un factor de riesgo para millones de personas en el mundo, y la gama de trastornos que causa limita seriamente el crecimiento y desarrollo integral del ser humano (13, 29).

La historia de la deficiencia de yodo inicia con la descripción del bocio y el cretinismo. Los primeros hallazgos se encuentran en las antiguas civilizaciones, primero en las culturas china e hindú y posteriormente en la griega y la romana. En la edad media, los cretinos bociosos aparecieron en el arte pictórico, frecuentemente como ángeles o demonios. Los primeros detalles de las descripciones de estos sujetos aparecen en el Renacimiento. Las imágenes de las madonas comúnmente mostraban bocio, condición que posiblemente se tuviera como normal. En los años de 1700 a 1800, los estudios científicos se multiplicaron y la primera mención en el mundo de la palabra "bocio" aparece en la enciclopedia Diderot en 1754 (1).

La prevención de bocio endémico mediante la ingestión de sal yodatada se inició en Michigan, Estados Unidos, en mayo de 1924. Previamente, la prevalencia estimada de bocio en 4 comunidades era de 36.8%; para 1936, se había reducido a 8.2%. Este y otros estudios sentaron las bases de la medida de prevención más difundida en el mundo para el control de los trastornos por deficiencia de yodo (1).

EVIDENCIA DE LA DEFICIENCIA DE YODO EN MEXICO.

En México existe evidencia de la presencia de bocio desde antes de la conquista por los españoles. El bocio era conocido como *quechpezahuailiztli* y *pjadsisi* por los aztecas y los mayas, respectivamente y en el siglo XIX, Orvañanos trazó un mapa de la distribución de bocio en el país. Desde antes de 1950 se sabía que la deficiencia de yodo era un problema nutricional común en algunas regiones de México (el estado de Hidalgo se menciona consistentemente en las crónicas históricas), pues era común observar adultos con bocios visibles a distancia deambulando por las calles de varias ciudades y pueblos. En las décadas de 1950 y 1960 se llevaron a cabo diversos estudios en el país para identificar las áreas endémicas. En 1954 se desarrolló un programa llamado "Lucha contra el Bocio." Este programa involucró la distribución de caramelos yodatados a los niños en edad escolar en áreas de alta prevalencia de bocio.

En 1962, el Presidente de la República emitió un decreto mediante el cual se tornaba obligatorio yodatar la sal para consumo humano en todo el país (30). A fines de los años 60 y durante la década de 1970, la presencia de bocio visible dejó de ser un problema común, y se consideró que el programa de yodación de la sal funcionaba adecuadamente, lo que probablemente llevó a la creencia de que la deficiencia de yodo ya no era un problema de salud en nuestro país (30). Por lo tanto, el interés en la deficiencia de yodo declinó durante las décadas de los años de 1970 y 1980.

De 10 años a la fecha, la deficiencia de yodo adquirió nuevamente relevancia, pues estudios puntuales hicieron evidente que aún persiste una deficiencia subclínica (31), y que la sal puede estar yodatada inconsistentemente, como algunos autores lo han demostrado en otros países (32, 33). Desafortunadamente, los resultados de los estudios realizados en nuestro país no han sido debidamente diseminados, ni aún entre los investigadores que se interesan en la nutrición comunitaria. En 1995 se realizó una reunión nacional en la cual diversos académicos interesados en el estudio de la nutrición, examinaron la magnitud y la importancia de la deficiencia de micronutrientes en México, la cual dio como corolario que la información disponible sobre la deficiencia de yodo era insuficiente (34). La misma conclusión apareció en un artículo de revisión enfocado a la deficiencia de micronutrientes en México publicado en la revista Salud Pública de México, la principal revista científica sobre salud pública en el país (35).

Estudio en Hidalgo en 1991: Este estudio abarcó 25 municipios seleccionados al azar. Se estudiaron 3,032 escolares de 59 escuelas, y la presencia de bocio fue determinada por inspección y palpación. Además se determinó yoduria en 1,107 niños, y se midió el contenido de yodo en la sal para consumo humano en una muestra de sal y de agua en cada lugar en donde se localizaron las escuelas. En el informe publicado no se ofreció información relativa a los métodos empleados en el estudio, o a la validez de las pruebas para la evaluación de la deficiencia de yodo. Los resultados fueron: 173 niños (5.8%) tenían un crecimiento tiroideo (grado 1-A a 2): 166 correspondieron al grado 1-A, 6 al grado 1-B y 3 al grado 2. La mediana de los valores de yoduria por municipio varió de 20 a 118 $\mu\text{g/g}$ de creatinina. En 6 municipios la mediana se encontró sobre 100 $\mu\text{g/g}$ de creatinina y en 13 municipios, el valor medio se encontró entre 50 y 100 $\mu\text{g/g}$, en

tanto que en los restantes 5 municipios la mediana fue menor de 50 µg/g. Una tercera parte de los niños presentó valores inferiores a 50 µg/g de creatinina, considerado como indicador de una deficiencia leve de yodo. Estos resultados se presentaron por gramo de creatinina en orina, y esta corrección se ha cuestionado por algunas organizaciones (7), argumentando que utilizar creatinina puede resultar poco válido, particularmente en niños con dietas predominantemente vegetarianas. Con relación a los resultados sobre contenido de yodo en la sal, de 59 exámenes realizados, se reportó una media de 18.1 partes por millón. Los autores no especifican si la sal analizada se obtuvo de tiendas o de los hogares. Sin embargo, el valor consignado es inferior al recomendado para diversos climas y para consumo diario, tanto en las tiendas como en los hogares (36).

Estudio en Trece Estados en 1993-94: La Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud (SSA) condujo un estudio para determinar la prevalencia de deficiencia de yodo en niños de edad escolar (37), en los siguientes estados: Colima, México, Guerrero, Jalisco, Michoacán, Morelos, Nayarit, Oaxaca, Puebla, San Luis Potosí, Sinaloa, Tabasco y Veracruz. La exclusión del estado de Hidalgo, considerado desde hace décadas como con riesgo alto de deficiencia de yodo, presumiblemente se debió a su inclusión en el estudio previo. La prevalencia de bocio de 25% en este estudio resultó sorprendente, ya que es 4 veces más alta que la prevalencia reportada en el Estado de Hidalgo (6%). Si estos resultados son ciertos, significa que la deficiencia de yodo ha sido seriamente subestimada en México, y que los Estados estudiados deberían ser clasificados en la categoría de deficiencia moderada de yodo en base a los criterios de la Organización Mundial de la Salud (36). También implicaría que si esta subestimación fuera real, se requeriría de acción inmediata para controlar un problema de salud pública de gran magnitud. Sin embargo, la falta de información con relación a los procedimientos y al tiempo empleado para el entrenamiento del personal en la evaluación de bocio, así como sobre la confiabilidad obtenida por dichos encuestadores, limita la validez de resultados. En base al reporte de la metodología empleada, en el que se especifica que participaron 20 encuestadores por estado para evaluar el tamaño de la tiroides, y que éstos fueron entrenados en un corto periodo de tiempo, ya que el trabajo de campo se completó en 4 meses, sugiere la posibilidad de

deficiencias en el entrenamiento y estandarización. Es posible que como resultado de estas deficiencias, una gran proporción de casos clasificados como grado 1-a, en realidad correspondan a falsos positivos.

La falta de correspondencia entre los resultados del tamaño de la tiroides y de yodo urinario en los dos estudios es de llamar la atención. La prevalencia de deficiencia de yodo basada en el número de niños que tenían bajas concentraciones urinarias de yodo (<50 µg/g de creatinina) fue de 1.8% en los 13 Estados, en comparación con el 33% reportado en Hidalgo. Otra limitación de este estudio es la falta de información sobre el contenido de yodo en la sal (37).

Para concluir esta revisión, cabe mencionar que no existe información epidemiológica en México con relación al estado de yodo de recién nacidos y mujeres embarazadas. Tampoco hay datos de la validación de pruebas rápidas a nivel poblacional, ni se sabe cuáles son las mejores combinaciones de éstas para evaluar trastornos por deficiencia de yodo en los grupos blanco. A pesar de que OMS/UNICEF/ICCIDD en 1995 propusieron simplificar la clasificación de bocio a solo 3 grados, identificando como 0= tiroides normal, 1= a bocio palpable y 3= bocio palpable y visible, con el propósito de disminuir las malas clasificaciones, a la fecha no se ha probado el valor de esta clasificación en el ámbito nacional e internacional (37, 38).

IMPORTANCIA DE LA IDENTIFICACION Y MONITOREO DE LOS TDY

En 1831 el químico francés Boussingault dijo: "Considero seguro que el bocio desaparecería de las cordilleras, si las autoridades tomaran las medidas necesarias para establecer en cada cabecera de Cantón, donde el bocio es endémico, un depósito de sal que contenga yodo, en el cual cada habitante pueda ir a abastecerse de la sal necesaria para su consumo" (1). Esta aseveración continúa siendo válida hasta nuestra época y se reconoce que la yodatación universal de la sal es la medida más adecuada para enfrentar la deficiencia de yodo. Esto incluye el monitoreo del programa de yodatación de la sal, que debe abarcar a toda la población para asegurar así el cumplimiento programático y la erradicación de las consecuencias de la carencia de yodo (2, 11, 29, 36). Aunque la reducción de las enfermedades por deficiencia de yodo a nivel internacional, ha constituido el resultado del programa con mayores beneficios

que cualquier otra iniciativa en nutrición, UNICEF considera que actualmente 43 millones de personas en el mundo sufren de lesiones cerebrales por deficiencia de yodo en diverso grado, y que unos 760 millones de personas padecen bocio (39). Uno de los propósitos fundamentales del Consejo Internacional para Eliminar los Trastornos por Deficiencia de Yodo (ICCIDD), junto con la OMS y UNICEF, es determinar la magnitud de los TDY y su distribución, además de identificar las poblaciones de alto riesgo, con el objetivo final de establecer un monitoreo, evaluar los programas de control y ubicarse en el contexto de los compromisos adquiridos por cada nación, en la Cumbre Mundial a Favor de la Infancia en 1990 (36, 39, 40).

IDENTIFICACION DE LOS TRASTORNOS POR DEFICIENCIA DE YODO

Desde el punto de vista epidemiológico, se necesitan pruebas de tamizaje que tengan alta sensibilidad aún a costa de sacrificar la especificidad. Es necesario recordar que en TDY es importante, pues se requiere identificar aún a los casos dudosos, con el fin de sugerir medidas de salud pública que brinden más beneficio que daño y que modifiquen ventajosamente la evolución natural de las enfermedades (41, 42). Los TDY presentan estas características ya que una dosis de lipiodol, o asegurar la saturación efectiva de la sal con yodo, no causa ningún trastorno importante (efectos tóxicos por ejemplo).

A pesar de que la sensibilidad y especificidad de la prueba no dependen de la prevalencia, pues son atributos independientes, la especificidad en áreas de baja prevalencia de TDY también interesa.

En el Programa contra la Desnutrición por Micronutrientos (PAMM), del Departamento de Salud Internacional en la Escuela de Salud Pública Rollins de la Universidad de Emory en Atlanta, Georgia se han desarrollado diversas pruebas de escrutinio de evaluación rápida para diagnosticar TDY (7, 36, 43). En el cuadro 1 se resumen las características de algunas de ellas que se utilizan actualmente y, se muestran sus ventajas y limitaciones.

Cuadro 1
PRUEBAS DE CAMPO PARA DIAGNOSTICAR TDY

| PRUEBA | UTILIDAD | VENTAJAS | DESVENTAJAS (JUSTIFICACION) |
|--------------------------------|--|---|---|
| TSH | Diagnostica Hipotiroidismo Neonatal > 20 mU/L | Eficaz Fácil Papel filtro | ELISA (cara) US \$ 1/prueba Hospitales privados Ciudades No en áreas problema INESPECIFICA |
| ULTRASONIDO DE TIROIDES | Identifica tamaño de la glándula tiroides | Seguro No invasor Expertos 200 usg/día Volumen tiroides cálculo rápido. Portátil. | Caro US \$ 12, 200.00 Expertos |
| YODURIA | Traduce la ingestión del día anterior >100 µg/L. No DY 50-99 µg/L. Marginal 20-49 µg/L. Moderada < 20 µg/L. Severa | Fácil Aceptado Conserva bien | Relación/gr. creatinina caro, ¿no útil cuando es ingestión protéica irregular? No resultado de validación Como indicador Hipotiroidismo en neonatos |
| PALPACIÓN DE TIROIDES | Diagnostica clínicamente bocio. Tamaño proporcional con DY 1. Tiroides normal 1A. Tiroides palpable no se ve 1B. Se palpa, se ve cuello extensión 2. Se ve, cuello posición normal 3. Se ve a distancia | Fácil Rápido Barato Es más utilizada | Variabilidad Intra e Inter observador. Baja S y E grados 0 y 1 Mala clasificación 40% Debe agregarse otro estudio. OMS/UNICEF/ICCIDD Propone: 0. Normal 1. Masa palpable no se ve 2. Visible, cuello normal |

OMS /UNICEF/ ICCIDD, 1995

A pesar de la sugerencia de combinar pruebas por tener baja sensibilidad, no hay datos en la literatura sobre el valor de esta combinación, ni la forma de sumarlas. Si se quiere incrementar la utilidad de dos pruebas de baja sensibilidad (como la yoduria y la palpación de tiroides), es ideal combinarlas en paralelo. Esta forma de combinación de pruebas se caracteriza por que ambas se realizan simultáneamente. En el caso de que una de las dos pruebas resulte negativa, se puede agregar una prueba adicional. En este caso un dato clínico relacionado a hipotiroidismo o deficiencia de yodo, pudiese ayudar para considerar a los casos positivos (41).

La combinación de yoduria y palpación de tiroides, sería en base al cumplimiento de los siguientes supuestos: 1) Son dos pruebas que tienen baja sensibilidad, pero cada una puede detectar momentos distintos de la enfermedad. 2) Ambas pruebas se realizan simultáneamente (41) y, 3) Pueden utilizarse en mediciones rápidas o en un mismo momento. Los resultados finales de la combinación de pruebas en paralelo serán: 1) Aumento de la sensibilidad, 2) disminución de la especificidad (por incremento de la tasa de falsos positivos) y 3) Incremento del valor predictivo negativo (por disminución de la tasa de falsos negativos), aunque este dependerá siempre de la prevalencia de la enfermedad, las primeras son características de una prueba de tamizaje (42).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se han desarrollado diversas pruebas para identificar los TDY. Desde el punto de vista clínico, es factible que se realice el diagnóstico de enfermedad tiroidea específica con apoyo de pruebas que confirme el estado de hipotiroidismo, y que se resuelva la deficiencia basándose en hormonas tiroideas, aún sin tener la evidencia de la causa (43). Sin embargo, la necesidad de identificar los TDY a nivel poblacional cobra importancia no solamente para identificar áreas de riesgo y calcular la prevalencia, sino también con fines de monitoreo de los programas de yodatación de la sal. Esto es relevante pues, como ya se ha enfatizado, la eliminación de los TDY con medidas específicas es muy factible. Esto tiene repercusiones obvias no solo en materia de salud, sino también en el desarrollo económico de la región (2, 7, 11, 14, 29, 36). La identificación de bocio por palpación con la clasificación en 5 grados y la determinación de yoduria ha sido usada ampliamente como pruebas de campo para identificar la prevalencia de deficiencia de yodo en la población, pero ambas han mostrado baja sensibilidad. Por ejemplo, esta clasificación de bocio dificulta diagnosticar a los sujetos, aún en manos expertas, con sensibilidades tan bajas como 38% (36). La mala clasificación ocurre sobre todo en los bocios pequeños. La yoduria también tiene baja sensibilidad y especificidad, por la variabilidad tan amplia en la excreción de yodo y por estar determinada tanto por la alimentación de las últimas 24 horas, como por la ingestión de líquidos. A pesar de esto, ambas pruebas tienen la ventaja de ser fáciles y rápidas y han sido las más utilizadas para evaluar en la población la deficiencia de yodo. Hasta ahora la clasificación de bocio por palpación en tres grados propuesta por OMS/UNICEF/ICCIDD en 1995, que simplifica el diagnóstico de bocio, y la yoduria de las madres, que correlaciona con valores mayores de 0.80 con la TSH neonatal (17), no se han comparado contra un estándar de oro para probar su utilidad como pruebas de tamizaje. Tampoco se ha validado su aplicación en forma combinada (en paralelo) para evaluar si incrementan la sensibilidad y, por ende, su utilidad como pruebas de tamizaje.

Por lo anterior nos planteamos las siguientes preguntas de investigación:

1. ¿Cuál es la sensibilidad y especificidad de la YODURIA DE LAS MADRES comparada con la determinación de TSH EN NEONATOS para identificar hipotiroidismo congénito por deficiencia de yodo?
2. ¿Cuál es la sensibilidad y especificidad de la NUEVA CLASIFICACIÓN DE BOCIO EN 3 GRADOS POR PALPACIÓN DE TIROIDES, propuesta por OMS/UNICEF/ICCIDD, SOLA Y COMBINADA EN PARALELO CON YODURIA agregando datos clínicos relacionados a deficiencia de yodo, comparada con VOLUMEN DE TIROIDES POR ULTRASONIDO PORTÁTIL en escolares y embarazadas para diagnóstico de bocio endémico?

OBJETIVOS

1. Evaluar la sensibilidad y especificidad de la YODURIA EN LAS MADRES, comparada con la concentración de TSH EN NEONATOS, para diagnosticar hipotiroidismo congénito por deficiencia de yodo.
2. Evaluar sensibilidad y especificidad de la nueva CLASIFICACIÓN DE BOCIO EN 3 GRADOS POR PALPACIÓN DE TIROIDES, propuesta por OMS/UNICEF/ICCIDD, sola y combinada en paralelo con la yoduria, más datos clínicos relacionados a deficiencia de yodo, comparada con VOLUMEN DE TIROIDES POR ULTRASONIDO, para diagnosticar bocio endémico en escolares y embarazadas.

HIPOTESIS

1. La sensibilidad y especificidad de la YODURIA EN LAS MADRES, comparada con la concentración de TSH EN NEONATOS, para identificar hipotiroidismo congénito por deficiencia de yodo, será por lo menos de 80 y 70%, respectivamente (41).
2. La sensibilidad y especificidad de la NUEVA CLASIFICACIÓN DE BOCIO EN 3 GRADOS POR PALPACIÓN, PROPUESTA POR OMS/UNICEF/ICCIDD y comparada con el VOLUMEN DE TIROIDES POR ULTRASONIDO, para identificar bocio endémico en escolares y embarazadas, será:
 - ◆ SOLA, de 80% y 70% respectivamente y,
 - ◆ COMBINADA EN PARALELO CON YODURIA, aunadas a datos clínicos relacionados a deficiencia de yodo, por lo menos de 85% y 70%, respectivamente (42).

MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO:

a) Validación de prueba diagnóstica.

b) Combinación de pruebas en paralelo con adición de un dato clínico para identificar casos positivos.

POBLACION DE ESTUDIO:

Grupos vulnerables, susceptibles de padecer trastornos por deficiencia de yodo (neonatos, escolares y embarazadas).

SITIO DE ESTUDIO:

Para su desarrollo se propuso al estado de Hidalgo, ya que éste se ha descrito como una área de alta prevalencia de bocio endémico (30).

PERIODO DE ESTUDIO:

El trabajo de campo se realizó de julio a octubre de 1996.

CRITERIOS DE SELECCION.

De los Municipios:

Se seleccionaron 3 áreas que representaran el espectro de la enfermedad eligiendo:

a) Area rural conocida por la presencia de bocio endémico en estudios previos: Huejutla.

b) Area rural, descrita como de baja prevalencia de deficiencia de yodo: Ixmiquilpan.

c) Area urbana en donde no se esperaba que existiera deficiencia de yodo: Pachuca.

De los Individuos:

a) Binomios madre-neonato:

Recién nacidos de madres que acudieron a hospitales rurales de concentración de IMSS- Solidaridad y SSA en Huejutla, Ixmiquilpan y Pachuca, obtenidos mediante parto o cesárea.

b) Escolares:

Niños que asistieron a escuelas primarias en la periferia de las cabeceras municipales o localizadas en áreas marginales en Huejutla, Ixmiquilpan y Pachuca.

c) Embarazadas:

Mujeres que acudieron a control prenatal en hospitales rurales de concentración de IMSS-Solidaridad y SSA, o con parteras empíricas en Huejutla, Ixmiquilpan y Pachuca.

VARIABLES DE ESTUDIO:

Resultados de las pruebas para identificar hipotiroidismo neonatal:

- ◆ Yoduria de las madres de recién nacidos (en evaluación).
- ◆ Hormona estimulante de tiroides (TSH) en sangre de cordón (estándar de oro).

Resultados de las pruebas para identificar bocio endémico en escolares y embarazadas:

- ◆ Tamaño de tiroides por inspección y palpación de acuerdo a la nueva clasificación de bocio en 3 grados, propuesta por OMS/UNICEF/ICCIDD, solo y combinado en paralelo con yoduria (propuesta).
- ◆ Volumen de tiroides por ultrasonido portátil (estándar de oro).

Variables clínicas de apoyo al diagnóstico de bocio endémico, relacionadas a deficiencia de yodo (hipotiroidismo clínico o subclínico). Cuando al combinarse en paralelo palpación y yoduria, una de las 2 pruebas fue negativa:

En **escolares:** Baja talla para la edad.

En **embarazadas:** Menor altura de fondo uterino para la edad gestacional.

Otras variables de estudio:

Demográficas para caracterizar a los grupos en quienes se validaron las pruebas y, clínicas relacionadas a grados diversos de hipotiroidismo por deficiencia de yodo:

Neonatos: Sexo, peso, talla y perímetro cefálico al nacimiento, condición de fontanela posterior, edad gestacional, Capurro y Apgar.

Madre del neonato: Edad, escolaridad, ingestión de bociógenos, origen del agua de consumo y otras fuentes de yodo en la dieta habitual y lugar de residencia,

Escolares: Sexo, edad, peso, talla, grado y aprovechamiento escolar medido a través de: promedio anterior, promedio actual y años reprobados. Ingestión de bociógenos, origen del agua de consumo y otras fuentes de yodo en la dieta, lugar de residencia y saturación de yodo en la sal de consumo habitual.

Embarazadas: Edad, peso, talla, estado de nutrición, fondo uterino para la edad gestacional, antecedentes de abortos, mortinatos, edad gestacional, escolaridad, ocupación y lugar de residencia.

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES.

YODURIA: Nivel urinario de yodo. Es un indicador de la ingestión de yodo de un día anterior. Se determinó en muestras casuales de orina y se evaluó por el método de digestión ácida modificado, propuesto por Sandell-Kolthoff (36, 40, 44). Se calculó por litro de orina en todas las muestras y una submuestra (50%) se relacionó por gramo de creatinina. Se midió en $\mu\text{g/L}$ en una escala continua y posteriormente se convirtió en categórica para medir la severidad de la deficiencia de yodo: 1) $<20 \mu\text{g/L}$ = deficiencia severa, 2) $20-49 \mu\text{g/L}$ = deficiencia moderada, 3) $50-99 \mu\text{g/L}$ = deficiencia marginal, 4) $\geq 100 \mu\text{g/L}$ = no hay deficiencia de yodo (36).

TAMAÑO DE TIROIDES: Se evaluó por el método clínico de inspección y palpación, de acuerdo a la nueva clasificación en 3 grados propuesta por la OMS/UNICEF/ICCIDD en 1995. El tamaño varía inversamente con la deficiencia de yodo. Variable Categórica: 1) Grado 0= No hay crecimiento palpable ni visible, 2) Grado 1= Tiroides palpable, no visible con el cuello en posición normal, puede ser difusa o nodular, 3) Grado 2= Tiroides visible cuando el cuello está en posición normal, se corrobora con la palpación (36).

VOLUMEN DE TIROIDES. La determinación del volumen tiroideo fue mediante ultrasonido. Se realizó utilizando una unidad portátil Phillips con un transductor de 7.5 MHz. La determinación del volumen se basó en la fórmula propuesta por Blum en 1986: (largo (LONG) en cm x ancho (AN) en cm x profundidad (PROF) en cm, del lóbulo derecho o izquierdo x 0.479). Los valores se obtuvieron por cada lóbulo y se sumaron. Variable cuantitativa continua, medida en cc. Se realizó una gráfica percentilar, para identificar la distribución grupal de los valores. Se utilizó como punto de corte para normalidad los valores por debajo de la percentila 97 (36).

HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES (TSH): Hormona hipofisaria que aumenta compensatoriamente ante la deficiente concentración de hormonas tiroideas en suero sanguíneo, como sucede en la carencia de yodo. Su determinación se utiliza como método bien establecido para escrutinio de hipotiroidismo neonatal. Se evaluó en una muestra de sangre de cordón umbilical al nacimiento en papel filtro, por el método de

ELISA. Variable continua medida en mU/L. Para el análisis de prueba diagnóstica se convirtió en dicotómica con diferentes puntos de corte, llevados a una gráfica percentilar. Se consideraron normales los valores encontrados por debajo de la percentila 97 (p97).

OTRAS VARIABLES:

En el binomio madre- neonato de término:

Sexo: Hombre o mujer. Variable dicotómica: 1) F 2) M.

Peso: Se midió al nacimiento en la sala de toco-cirugía. Variable continua expresada en gramos Se convirtió en categórica para expresar 1) < de 2500 g = peso bajo al nacer 2) \geq 2500 g = normal.

Talla: Se midió al nacimiento. Variable continua medida en cm. Se convirtió en categórica para expresar: 1) < 50 cm = talla baja al nacer 2) \geq 50 cm = normal.

Edad gestacional: Semanas cumplidas de edad intrauterino, se midió a través del tiempo de amenorra de la madre, y en el neonato mediante:

Capurro: Se obtuvo al nacimiento, por características clínicas del recién nacido compatibles con la edad de gestación. Variable continua medida en semanas.

Perímetro cefálico: La circunferencia de la cabeza se midió al nacimiento, como variable continua medida en cm. Se convirtió en categórica de acuerdo a: 1) < 34 cm = compatible con niño pretérmino, 2) \geq 34 cm = niño de término.

Fontanela posterior: La Presencia de fontanela abierta y crecida como dato de hipotiroidismo se evaluó al nacer. Variable dicotómica: 1) Si 2) No.

Apgar: Evaluación rápida de las condiciones neurológica y cardiopulmonar del niño al nacimiento. Se promedió la calificación obtenida al minuto y a los 5 minutos de vida. Variable discreta que va de 0-10. Se convirtió en dicotómica para expresar: 1) \leq 7 = deprimido, 2) \geq 8 = Con bienestar.

Madre del neonato:

Escolaridad: Nivel educativo al momento de la entrevista. Variable categórica. 1) Analfabeta, 2) primaria incompleta, 3) primaria completa, 4) secundaria incompleta, 5) secundaria completa, 6) preparatoria, 7) profesional, 8) técnico, 9) Otros.

Lugar de residencia: Municipio donde se localizó el domicilio habitual hasta 2 meses antes de la entrevista. Variable categórica. 1) Huejutla, 2) Ixmiquilpan, 3) Pachuca 4)

Otro.

En escolares:

Peso: Se evaluó en báscula de plataforma con ropa ligera y sin zapatos, por una licenciada en nutrición. Variable continua medida en Kg

Talla: Se midió con estadímetro por una licenciada en nutrición. Variable continua medida en metros y cm. Se relacionó con edad y peso y mediante puntuación Z se identificó baja talla para edad y bajo peso para talla, si el valor estuvo por debajo de -2 DE.

Rendimiento escolar: Se evaluó a través de:

Años reprobados. Se recabó de los registros escolares. Variable discreta medida en años reprobados.

Promedio escolar actual: Aprovechamiento escolar en general, evaluado por el profesor con la calificación al momento de la encuesta. Variable continua. Se midió en enteros y decimales.

Promedio escolar anterior. Calificación que tradujo el aprovechamiento en el ciclo escolar previo; no se incluyeron los años reprobados. Variable continua medida en enteros y decimales.

Lugar de residencia (ver sección anterior).

En embarazadas:

Peso: Se obtuvo al pesar con ropa ligera, sin zapatos en báscula de plataforma por una licenciada en nutrición. Se relacionó con la talla y la edad gestacional para identificar el estado de nutrición. Antes de las 20 semanas de gestación mediante índice de masa corporal ($\text{peso}/\text{talla}^2$), posteriormente con el método del Dr. Pedro Arroyo (45).

Talla: Se midió con estadímetro por una licenciada en nutrición. Variable continua medida en cm.

Fondo uterino: Se midió con cinta métrica de celuloide graduada, de la sínfisis del pubis al fondo uterino. Variable continua medida en cm. Como la longitud del útero aumenta en forma predecible con las semanas de gestación, la relación se calculó mediante la fórmula de Alfehl: $\text{Altura del fondo uterino (en cm)} + 4 / 4 = \text{Meses de embarazo}$ (cada 2 meses = 9 semanas). La medición se comparó con la edad gestacional establecida por amenorrea, y se convirtió en variable categórica: 1) Menor

para la edad gestacional, 2) Normal y 3) Mayor para la edad gestacional. (**fondo uterino menor para la edad gestacional**) puede deberse a retraso en el crecimiento intrauterino, relacionada a deficiencia nutricional de macros y micronutrientes como el yodo.

Abortos: Se consideraron los abortos espontáneos. Variable discreta medida en número de abortos.

Mortinatos: Se consideró el antecedente de productos nacidos muertos. Variable discreta medida en número de mortinatos.

Escolaridad, lugar de residencia (ver sección madre del neonato).

Variables investigadas con informantes clave y muestras de sal de casas de escolares, de tiendas y mercados.

Ingestión de bociógenos en la dieta habitual: Se consideró al consumo de alimentos del género "*brassica*" como parte de la dieta habitual en la localidad: col, malanga, yuca y brócoli. Además el origen del agua de consumo, en áreas conocidas de contaminación del suelo con arsénico. Variable categórica.

Sal de consumo: Se investigó el tipo de sal que utilizaban habitualmente para la preparación de alimentos, variable categórica. Se midió de acuerdo al tipo: 1) Sal de mesa industrializada y la marca comercial 2) Sal de grano.

Saturación de yodo en la sal: Cantidad de yodato de potasio contenida en la sal de consumo habitual en los hogares de escolares y de venta en los comercios de las áreas evaluadas. Se midió cualitativamente con kits de evaluación rápida. La sal adecuadamente yodatada debe contener 50-75 ppm (50-75 mg de yodo por kg de sal). Variable discreta, expresada en ppm. Se convirtió en dicotómica para su análisis: 1) menos de 50 ppm = sal no yodatada 2) ≥ 50 ppm = sal yodatada adecuadamente.

TAMAÑO DE MUESTRA.

Se calculó mediante la fórmula para estudios descriptivos, con variables dicotómicas, para sensibilidad y para especificidad por separado y para cada prueba. Los supuestos fueron los siguientes:

Nivel de confianza de 95%,

Sensibilidad de 80%. (Considerada como buena para una prueba de tamizaje), con Especificidad de 70%.

20% de casos catalogados como negativos y 30% de casos positivos respectivamente.

Amplitud total del intervalo de confianza de 10% (+- 5%).

$$N = 4 Z^2 P (1-P) / W^2$$

Alfa = 0.05. Nivel de Confianza de 95%.

Z alfa = 1.96 (2 colas)

W= Amplitud del intervalo de confianza: 10%(+-5%)

P= Proporción de casos esperados con resultados contrarios (para sensibilidad son los negativos, para especificidad son los positivos) (46).

Total de la muestra para calcular sensibilidad: 246. Para especificidad: 228 sujetos. Se tomó el tamaño de muestra mayor para evaluar ambos atributos de las pruebas propuestas. Se sumó 20% por probables pérdidas debidas a muestras técnicamente deficientes. El total fue de 300 casos por grupo de estudio (neonatos, embarazadas y escolares), se tomó proporcionalmente un tercio de la muestra para cada región.

DESCRIPCION DEL ESTUDIO

Selección de los grupos vulnerables:

Se realizó mediante los criterios propuestos por la OMS/UNICEF/ICCIDD para determinar los grupos idóneos para evaluar y monitorear los trastornos por deficiencia de yodo en la población, mismos que fueron utilizados como criterios de selección (36). Se eligieron los grupos de: **neonatos, escolares y embarazadas**. Las características que se tomaron en cuenta para la elección fueron: la severidad de las consecuencias clínicas debidas a la deficiencia de yodo y tener grandes posibilidades de mejoría con intervenciones inmediatas y mediatas; La elección depende también de la accesibilidad de los grupos, que faciliten la evaluación y reduzcan costos, asegurando la factibilidad del monitoreo, y la implantación de estrategias, por ejemplo, los escolares en las escuelas, las embarazadas en clínicas de control prenatal o los recién nacidos en los hospitales.

Selección de las comunidades:

Mediante los criterios de selección de las comunidades y de manera intencional, se escogieron los municipios a estudiar. Buscando incluir el espectro completo de la enfermedad (TDY), punto imprescindible en el proceso de validación de una prueba diagnóstica, se evaluó una área rural en la cual se ha estudiado la deficiencia de yodo y se ha reportado la existencia de una prevalencia alta de bocio; una área rural en la cual se ha referido una baja prevalencia de deficiencia de yodo y una área urbana en la cual teóricamente no existía deficiencia de yodo. Se estudiaron entonces, los municipios de Huejutla, Ixmiquilpan y Pachuca, respectivamente.

Capacitación y estandarización de evaluadoras:

Las 2 endocrinólogas participantes fueron capacitadas en la evaluación de tiroides por ultrasonido por el Dr. Iván Mendoza Perdomo, quien a su vez fue entrenado en el PAMM, ubicado en el Departamento de Salud Internacional de la Escuela de Salud Pública Rollings en la Universidad de Emory en Atlanta, EUA. El estudio se inició hasta lograr una concordancia de 70% entre los observadores.

La variabilidad interobservador en la palpación de tiroides de acuerdo a la nueva clasificación de bocio en 3 grados, propuesta por la OMS/UNICEF/ICCIDD en 1995, se

llevó a cabo en la Clínica de Tiroides y de consulta de primera vez del Departamento de Endocrinología del Hospital de Especialidades, del Centro Médico Nacional La Raza del IMSS. Se evaluaron sujetos sin tiropatía, con hipotiroidismo, enfermedad de Graves-Basedow, post tiroidectomía, post Y-131, bocios nodulares y simples. Se lograron valores de Kappa ponderada de 70% de concordancia entre observadoras.

RECOLECCION DE LA INFORMACION

Evaluación de indicadores de deficiencia de yodo: Este componente incluyó indicadores bioquímicos y clínicos, que se miden rápidamente (cuadro 1). Se evaluó la excreción de yodo en orina de la embarazada inmediatamente antes del parto y en una muestra casual matutina en escolares y embarazadas. Se ha descrito que la yoduria de las madres correlaciona con valores de más de 0.80 con la TSH de los neonatos (18) por lo que ésta se midió en una muestra de sangre de cordón umbilical en papel filtro tomada al nacimiento. Se evaluó también en escolares y embarazadas la presencia de bocio mediante inspección y palpación, con la nueva clasificación en 3 grados propuesta por la OMS/UNICEF/ICCIDD en 1995.

En estos grupos también se midió el volumen de tiroides por ultrasonido portátil.

A continuación se especifica la selección de la muestra, técnica de muestreo y la logística por grupo vulnerable.

Para diagnóstico de hipotiroidismo congénito:

Binomios madre-neonato: Se utilizó muestreo no probabilístico. Los se captaron hasta reunir la cuota planeada, en las salas toco-quirúrgicas de hospitales rurales de concentración en cada área seleccionada, que atienden población de áreas marginadas circunvecinas. Se tomó una muestra de orina de la madre al ingresar a sala de labor para medir su yoduria, y a cada niño se le tomó una muestra de sangre de cordón umbilical al nacimiento en papel filtro.

Para diagnóstico de bocio endémico:

Niños en edad escolar: Se seleccionaron 2 escuelas por área, de los sitios más alejados del centro de la población y con mayores posibilidades de captar niños con deficiencia, como se sugiere en el manual para medir los trastornos por deficiencia de yodo de acuerdo a la OMS (36). De los listados de las escuelas se seleccionaron aleatoriamente y se evaluaron niños entre 6 y 14 años. A estos niños se les evaluó en forma cegada el tamaño de tiroides por palpación y ultrasonido, y se les solicitó una muestra casual de orina para determinación de yoduria (anexo 2).

Mujeres embarazadas: Mediante muestreo no probabilístico por cuota se seleccionaron en las clínicas prenatales, clubes de embarazadas y mujeres en control por parteras empíricas que acuden a los hospitales mencionados. Cegadamente 2 endocrinólogas determinaron el tamaño de tiroides por palpación y ultrasonido, y se les solicitó una muestra casual de orina.

Se realizaron 12 encuestas de consumo habitual de alimentos a informantes clave (médico, enfermeras encargadas de los Centros de Educación Nutricional (CEN), de los Hospitales de IMSS-Solidaridad, maestros y madres de familia), para investigar la ingestión de bociógenos. Se realizaron 940 entrevistas para determinar el origen del agua y tipo de sal de consumo en las 3 áreas geográficas, por una licenciada en nutrición. Se cuestionó con preguntas cerradas el consumo de alimentos del género "brassica" como parte de la dieta habitual en la localidad: col, malanga, yuca y brócoli. Se preguntó además el origen del agua de consumo, en áreas conocidas por tener contaminación del suelo con arsénico.

Aleatoriamente, también se seleccionó a 10 niños por escuela para que trajeran una muestra de sal de consumo habitual en sus hogares, además de 10 muestras obtenidas en las tiendas y mercado de las localidades, por lo cual se analizaron en total 70 muestras de sal (36).

Las muestras de sangre de cordón en papel filtro se analizaron en el Instituto Nacional de Perinatología, mediante técnica de ELISA para TSH neonatal (47).

Todas las muestras de orina se analizaron por duplicado, en el Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (INDRE).

Control de Calidad: Como una forma de control de calidad interno, los investigadores realizaron en 2 ocasiones un análisis estadístico no paramétrico de los resultados de 70 muestras de yoduria, analizadas por duplicado. Mediante U de Mann-Whitney, las medianas de yoduria de las muestras por duplicado no mostraron diferencia estadística.

ANALISIS

Estadística descriptiva:

Mediante frecuencias simples en números absolutos y relativos, se describieron las características de los grupos estudiados, ya que la sensibilidad y la especificidad son afectadas fundamentalmente por las características de los pacientes.

Los valores de yoduria, TSH y volumen de tiroides fueron llevados a gráficas percentilares. Para establecer los puntos considerados como normales para TSH y volumen de tiroides, se identificaron los valores ubicados en la p97.

Se realizaron correlaciones entre las variables de características y TSH en neonatos, y en escolares y embarazadas, entre cada dato clínico o subclínico de hipotiroidismo, con volumen de tiroides por ultrasonido para obtener las de mayor significancia estadística.

Estadística analítica:

Previo al inicio del trabajo de campo se determinó la variabilidad intra e interobservador en el método de palpación de tiroides con la nueva clasificación de bocio, utilizando índice de Kappa ponderada.

Se establecieron diferencias entre áreas mediante ANOVA para las variables continuas con distribución normal, y Kruskal- Wallis para variables de distribución no paramétrica.

Se exploró también la asociación entre variables mediante razones de momios.

Se determinó la sensibilidad y la especificidad para cada prueba: por separado, combinadas en paralelo, aunada a cada uno de los datos clínicos o suclínicos de hipotiroidismo, investigados en escolares y embarazadas, global, por área y por grupo, respectivamente (figura 1).

figura 1

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE PRUEBAS PROPUESTAS
(modelos de tablas de 2 x 2)

Hipotiroidismo congénito
Neonatos

| | | | |
|---------------------|---|---|---|
| | | + | - |
| Yoduria (Madres) | + | a | b |
| | - | c | d |

Bocio endémico
Escolares y embarazadas
USG tiroides

| | | | |
|---------|---|---|---|
| | | + | - |
| Yoduria | + | a | b |
| | - | c | d |

USG tiroides

| | | | |
|-------------------------------------|---|---|---|
| | | + | - |
| Palpación nueva clasificación | + | a | b |
| | - | c | d |

USG tiroides

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | + | - |
| Palpación + Yoduria + Datos clínicos de hipotiroidismo | + | a | b |
| | - | c | d |

$$S = \frac{a}{a + c} \quad E = \frac{d}{b + d}$$

Se construyeron curvas ROC para las variables continuas, y se identificaron los mejores puntos de corte. De acuerdo al Teorema de Bayes se calcularon también las razones de probabilidad de cada propuesta, así como para cada grupo, con el fin de identificar la utilidad como pruebas de tamizaje en la identificación de hipotiroidismo congénito por deficiencia de yodo y de bocio endémico.

El análisis de la combinación en paralelo de ambas pruebas se realizó de acuerdo a dos formas propuestas por Riegelman y Knapp para definir un **resultado positivo**:

1. En el cuadro 2 se esquematiza esta propuesta: Fueron casos positivos si las dos pruebas fueron positivas. En el caso de que una de las dos pruebas fuera positiva y la otra negativa, se agregó un dato clínico relacionado con deficiencia de yodo (se seleccionó el que mejor correlacionó con volumen de tiroides por USG: baja talla para la edad en escolares y menor crecimiento uterino para edad gestacional en embarazadas, ambos con $p < 0.001$) a manera de prueba adicional, para considerar el resultado como positivo para bocio endémico (41).
3. Como se muestra en el cuadro 2 el segundo análisis se realizó tomando como casos positivos para diagnóstico de bocio endémico el resultado positivo de ambas pruebas o cualquiera de ellas (42).

Cuadro 2
SUGERENCIAS PARA CONSIDERAR CASOS POSITIVOS EN LA COMBINACION
DE PRUEBAS EN PARALELO
(ESCOLARES Y EMBARAZADAS)

1. Primera opción

| Prueba A | Prueba B | Prueba C | Resultado |
|----------------|--------------|---------------------------------|-----------|
| Palpación (+) | Yoduria (+) | | Positivo |
| Palpación (+) | Yoduria (-) | Dato clínico hipotiroidismo (+) | Positivo |
| Palpación (-), | Yoduria (+), | Dato clínico hipotiroidismo (+) | Positivo |
| Palpación (-), | Yoduria (-) | | Negativo |

2. Segunda opción

| Prueba A | Prueba B | Resultado |
|-----------------|-----------------|------------------|
| Palpación (+) | Yoduria (+) | Positivo |
| Palpación (+) | Yoduria (-) | Positivo |
| Palpación (-) | Yoduria (+) | Positivo |
| Palpación (-) | Yoduria (-) | Negativo |

RESULTADOS

1) Para diagnóstico de hipotiroidismo congénito:

Binomios madre-neonato

En el cuadro 3 se muestran las principales características de los 300 recién nacidos, estudiados en las 3 áreas del estado de Hidalgo. Se identificaron 52% del sexo masculino y 48% del femenino, sin diferencia estadísticamente significativa en la proporción por sexos entre las 3 áreas geográficas. Se presentó un peso menor de 2500 g al nacimiento en 10% de ellos, con una talla menor a 50 cm en 40% y perímetro cefálico menor a 34 cm en el 42% de los casos. Se encontró que 5% de los recién nacidos tuvieron menos de 36 semanas de edad gestacional por fecha de última menstruación, y por Capurro 4% de los niños. Una calificación de Apgar menor de 8 se encontró en 16% de los neonatos, al promediar al minuto y a los 5 minutos de vida.

Cuadro 3

CARACTERISTICAS DE NEONATOS EN EL ESTADO DE HIDALGO

| | PACHUCA n=100 % | IXMIQUILPAN n=100 % | HUEJUTLA n=100 % | GLOBAL n=300 % |
|--------------------------|-----------------------|---------------------------|------------------------|----------------------|
| Sexo | | | | |
| M | 52 | 53 | 50 | 52 |
| F | 48 | 47 | 49 | 48 |
| Peso < 2500 g | 11 | 10 | 9 | 10 |
| Talla < 50 cm | 35 | 46 | 38 | 40 |
| Apgar < 8 | 19 | 16 | 11 | 16 |
| Prematurez | | | | |
| < 36 sem | 12* | 1 | 2 | 5 |
| Capurro | 7 | 3 | 2 | 4 |
| Vía de obtención: | | | | |
| Parto: | 58 | 75 | 93 | 75 |
| Cesárea: | 42 | 25 | 7 | 25 |

*p < 0.05

En el cuadro 4 se muestran las características de las madres de los neonatos. La edad promedio fue de 23 años, y más del 50% de ellas tuvo una escolaridad de primaria o menos, con analfabetismo 5.4% de estas. En cuanto a antecedentes ginecoobstétricos, presentaron historia de más de 3 gestaciones 18%, de cesárea en 21.6% y de abortos 11% de las mujeres, finalmente una edad gestacional promedio de 39.34 semanas, sin diferencia estadística entre regiones.

Cuadro 4
CARACTERÍSTICAS DE LAS MADRES DE 300 NEONATOS DEL ESTADO DE HIDALGO.

| | PACHUCA N=100 | IXMIQUILPAN N=100 | HUEJUTLA N=100 | GLOBAL N=300 |
|--------------------------------|------------------|----------------------|-------------------|-----------------|
| Edad (años) | 23.4 | 23.2 | 23.8 | 23 |
| Escolaridad | | | | |
| Analfabeta | 3 | 1 | 12 | 5.3 |
| Primaria incompleta | 19 | 18 | 32 | 23 |
| Primaria completa | 24 | 57 | 25 | 30 |
| Gesta > 3 | 13 | 15 | 26 | 18 |
| Para > 3 | 13 | 8 | 23 | 14.6 |
| Aborto previo | 17 | 11 | 5 | 11 |
| Del embarazo actual | | | | |
| Producto 1er. gestación | 42 | 33 | 38 | 37.6 |
| Producto 3er. gestación o más. | 12 | 13 | 26 | 17 |
| Edad gestacional | | | | |
| < 36 semanas | 6 | 1 | 2 | 5 |
| > 40 semanas | 11 | 10 | 9 | 10 |
| Parto normal | 58 | 75 | 93 | 75.4 |
| Cesárea | 42 | 25 | 7 | 24.6 |

Los resultados de las pruebas para diagnóstico de hipotiroidismo congénito se muestran el cuadro 5: Al respecto de las concentraciones de **hormona estimulante de tiroides (TSH)** en sangre de cordón umbilical, se obtuvieron cifras por arriba de 5 mU/L en 53.2% de los casos, por arriba de 15mU/L en 2%, y con más de 20 mU/L en 1% de los niños. Por arriba del valor ubicado en la p 97 (13.3 mU/L) se encontraron 10 niños (3%).

La distribución de la **excreción urinaria de yodo en las madres** mostró una mediana de 132 µg por litro de orina, con valores mínimo y máximo de 1 y 150 µg, respectivamente. Los valores por debajo de 100 µg/L, cifra que indica deficiencia de yodo, se presentaron en 42% de las mujeres. La distribución de la deficiencia fue la siguiente: con deficiencia leve (50-99 µg/L) 18%, deficiencia moderada (20-49 µg/L) en 16% y con deficiencia severa (menos de 20 µg/L) 8% de los casos. Las 3 áreas mostraron diferencias con significancia estadística de acuerdo al valor mínimo encontrado en Huejutla (89 µg/L) y al máximo de las madres de Pachuca (117 µg/L), $p < 0.001$. Una diferencia estadística similar se encontró con los valores de la relación yodo/creatinina y nuevamente el valor de Huejutla fue el mas bajo (2.3 µg/g Cr).

Cuadro 5

CONCENTRACIÓN DE TSH EN NEONATOS Y YODURIA DE SUS MADRES PARA DIAGNOSTICAR HIPOTIROIDISMO CONGENITO EN EL ESTADO DE HIDALGO

| | PACHUCA n = 100 % | IXMIQUILPAN N=100 % | HUEJUTLA n =100 % | GLOBAL n = 300 % |
|-----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| TSH | | | | |
| > 5 mU/L | 51 | 63 | 45 | 53.2 |
| > 15 | 1 | 2 | 3 | 2 |
| > 20 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| P97 13.7 | | | | 3.36 |
| YODURIA ↓ (< 100 µg /L) | 32 | 39 | 51 | 42 |
| 50 - 99 (Leve) | 15 | 17 | 22 | 18 |
| 20 - 49 (Moderada) | 15 | 11 | 19 | 16 |
| < 20 (Severa) | 2 | 11 | 10 | 8 |
| Mediana | 117 | 115 | 89* | 132 |
| S/E/ Utilidad/RP | | | | 66/58/60 1.57 |

* $p < 0.0001$ Kruskal-Wallis

S: Sensibilidad E: Especificidad RP: Razón Probabilidad

Las características de los niños, cuyas madres tuvieron yoduria menor a 100 µg/L fueron: prematuréz 30% de los neonatos (RM 2.44 IC95% 0.71-8.2), peso bajo al nacer en 25%, Apgar <8 en 20% de los niños y talla baja al nacimiento en 40% de ellos.

Cuando se buscaron las características clínicas relacionadas a hipotiroidismo congénito, en los niños con valores por arriba de 13.3 mU/L de TSH en sangre de cordón umbilical (n=10), como se muestra en el cuadro 6 se encontró que, 40% de los neonatos tuvo un Apgar bajo (<8), 30% presentó fontanela posterior abierta, 40% tuvo talla menor a 50cm, 80% con un perímetro cefálico menor a 34cm y en 60% de ellos, sus madres mostraron deficiencia de yodo (<100µg/L de yoduria): deficiencia leve en 30%, moderada en 20% y severa en el resto (10%).

Cuadro 6
CARACTERISTICAS DE NEONATOS CON TSH EN SANGRE DE CORDON >13.3 mU/L
ESTADO DE HIDALGO
n=10

| | N | % |
|--|---|----|
| Sexo Femenino | 5 | 50 |
| Apgar < 8 | 4 | 40 |
| Fontanela posterior abierta | 3 | 30 |
| Talla < 50 cm | 4 | 40 |
| P. Cefálico < 34 cm | 8 | 80 |
| Yoduria baja en sus madres (<100 µg/l) | 6 | 60 |

La correlación entre la yoduria de las madres con la TSH de cordón de los neonatos tuvo un valor de 0.40 con $p < 0.05$. Las variables que correlacionaron significativamente con TSH fueron talla (-0.45), peso (-0.50) y Apgar (-0.52), todas ellas con $p < 0.05$.

2) Para diagnóstico de bocio endémico:

Escolares:

Las características de los 300 niños evaluados globalmente se muestran en el cuadro 7. Se identificaron 162 mujeres (54%) y 148 varones (46%), con edad promedio de 9.5 años. Desde el punto de vista nutricional se encontró por puntuación Z que 16% presentó baja talla para edad (-2DE). Por área geográfica este indicador estuvo presente en 21% de los niños de Pachuca, 9% en Ixmiquilpan y 17% de los niños en Huejutla. Se encontró bajo peso para la talla en 3% de los casos globalmente y,

hemoglobina menor a 12 g en 11%. Al ajustar por la edad de los niños y la altitud de las regiones en el estado de Hidalgo, se encontró que 10% de ellos tuvo anemia.

En cuanto al rendimiento escolar, 46% de los niños tuvo calificación menor o igual a 7.9, tanto en el último promedio registrado en el archivo escolar como en el momento de la evaluación, y 27% de los casos había reprobado uno o más años.

Cuadro 7
CARACTERISTICAS CLINICAS Y BIOQUIMICAS RELACIONADAS CON
HIPOTIROIDISMO, EN ESCOLARES DE 3 AREAS DEL ESTADO DE HIDALGO.

| | PACHUCA N=100 | IXMIQUILPAN N=100 | HUEJUTLA N=100 |
|--------------------------------------|------------------|----------------------|-------------------|
| Femenino | 59 | 54 | 54 |
| Masculino | 41 | 46 | 46 |
| Edad (años) | 8.99* | 8.79* | 9.29** |
| Peso (Kg) | 27.18* | 27.77* | 26.72* |
| Talla (cm) | 127.05** | 130.12* | 129.45* |
| Bajo peso para talla | 2 | 5 | 2 |
| Baja talla para edad | 21 | 9 | 17 |
| Hemoglobina (g/dL) | 14.11* | 13.25* | 12.72** |
| Anemia* | 2 | 4 | 24 |
| Promedio escolar actual | 7.9* | 8.1* | 7.3** |
| Yoduria (µg/L) | 133.43* | 144.91* | 92.94** |
| Lóbulo derecho de tiroides: | | | |
| DAN (cm) | 11.87* | 11.87* | 13.06** |
| DLONG (cm) | 27.87* | 27.58* | 30.39** |
| DPROF (cm) | 11.15* | 11.10* | 11.51** |
| Lóbulo izquierdo de tiroides: | | | |
| IAN (cm) | 12.35* | 12.07* | 13.45** |
| ILONG (cm) | 27.80* | 27.50* | 30.13** |
| I PROF (cm) | 11.16* | 11.14* | 11.69** |

* Valores de referencia, sin diferencia.

** p=0.001 ANOVA y para yoduria Kruskal-Wallis.

+ Ajustada por edad y altitud del área geográfica.

Planos de lóbulos derecho e izquierdo de tiroides: ANcho, Largo (LONG) y PROFundidad

Los resultados de las pruebas para diagnóstico de bocio endémico se muestran en el cuadro 8:

La evaluación de la glándula tiroides por palpación, de acuerdo a la nueva clasificación propuesta por la OMS/UNICEF/ICCIDD, identificó 89.3 % de los niños con tiroides normal (grado 0), 9.1 % de los casos con bocio palpable (grado 1) y en 1.7% de ellos con grado 2 es decir, bocio palpable y visible a distancia. El valor de Kappa ponderada interobservadores fue de 70%.

La medición de la glándula tiroides mediante ultrasonido portátil dio los siguientes resultados: 89.9% de los casos se consideró normal y con bocio el 10.1% de los niños, de acuerdo al valor del volumen de tiroides encontrado en la p97 y que fue de 6.88 cc.

Cuadro 8
EVALUACION DE TIROIDES (PALPACIÓN, USG) Y YODURIA PARA DIAGNOSTICO DE BOCIO ENDEMICO EN ESCOLARES

| | PACHUCA n = 100 % | IXMIQUILPAN N = 100 % | HUEJUTLA n = 100 % | GLOBAL n = 300 % |
|------------------------|-------------------------|-----------------------------|--------------------------|------------------------|
| Bocio U S G ** | 6 | 10 | 27 | 10.1 |
| Bocio por palpación *1 | 8 | 10 | 14 | 10.8 |
| 0 | 92 | 90 | 86 | 89.3 |
| 1 | 8 | 7 | 12 | 9.1 |
| 2 | 0 | 3 | 2 | 1.7 |
| S/E/Utilidad/RP | | | | 65/92/91/ 9.37 |
| Yoduria ↓ (< 100 µg/L) | 24 | 9 | 32 | 22 |
| • Leve | 18 | 9 | 20 | 16 |
| • Moderada | 4 | -- | 11 | 5 |
| • Severa | 2 | -- | 1 | 1 |
| S/E/Utilidad/RP | | | | 40/70/75/ 1.3 |
| Combinadas en paralelo | | | | |
| S/E/Utilidad/RP | | | | 80/73/73/ 3.0 |

* OMS / UNICEF / ICCIDD.1995 0. Normal

1. Bocio palpable, no se ve
2. Bocio palpable y visible a distancia

1 kappa = 70% **USG: Ultrasonido

También en el cuadro 7 se muestran las características clínicas (o subclínicas) y bioquímicas relacionadas con hipotiroidismo por deficiencia de yodo, investigadas en los escolares de las tres áreas de Hidalgo:

Mediante ANOVA los valores promedio de volumen de tiroides mostraron diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$) entre la cifra de los escolares de Huejutla, quienes tuvieron los valores más altos (4.67cc) en comparación con los niños de Ixmiquilpan y Pachuca, con las cifras más bajas (3.49 cc).

La mediana de la excreción urinaria de yodo en este grupo fue de 150 μg por litro. Se obtuvo una cifra menor a 100 $\mu\text{g}/\text{L}$ en 22% de los niños: Con deficiencia leve en 16%, moderada en 5% y con deficiencia severa 1% de los niños evaluados.

Mediante Kruskal-Wallis se encontró diferencia estadística ($p < 0.001$) entre las medianas de yoduria de las regiones, con el valor más bajo en escolares de Huejutla (92.94 $\mu\text{g}/\text{L}$) y el más alto de los niños de Ixmiquilpan (145 $\mu\text{g}/\text{L}$).

En el cuadro 9 se muestran las características clínicas o subclínicas relacionadas a hipotiroidismo, de los niños con y sin deficiencia de yodo de acuerdo a su yoduria ($< 100 \mu\text{g}$ de yodo por L de orina). El mayor volumen de tiroides, con menor talla y peso, menor hemoglobina y menor promedio escolar actual lo tuvieron los niños con deficiencia, comparados con los niños sin deficiencia.

Cuadro 9

CARACTERISTICAS CLINICAS RELACIONADAS A HIPOTIROIDISMO EN ESCOLARES CON Y SIN DEFICIENCIA DE YODO DEL ESTADO DE HIDALGO.

| | CON DEFICIENCIA N=66 | SIN DEFICIENCIA N= 234 |
|--------------------------------|-------------------------|---------------------------|
| Edad (años) | 8.78 | 9.16 |
| Peso (kg) | 27.29 | 28.54 |
| Talla (cm) | 129.25 | 131.01 |
| Hemoglobina (g/dL) | 13.33 | 13.69 |
| Promedio escolar anterior | 7.00 | 7.49 |
| Promedio escolar actual | 8.10 | 8.12 |
| Volumen total de tiroides (cc) | 1.91 | 1.85 |
| Lóbulo derecho: | | |
| Ancho (DAN): (cm) | 12.29 | 11.84 |
| Largo (DLONG): (cm) | 28.43 | 28.03 |
| Profundidad (DPROF) (cm) | 11.26 | 11.19 |
| Lóbulo izquierdo: | | |
| Ancho (IAN: cm) | 12.59 | 12.53 |
| Largo (ILONG: cm) | 28.57 | 27.63 |
| Profundidad (IPROF: cm) | 11.42 | 11.27 |

El análisis de correlación entre variables mostró mayor significancia estadística entre volumen total de tiroides y cada medición de planos de ambos lóbulos de la glándula: DAN: 0.70, DLONG: 0.73, DPROF: 0.67. La correlación del volumen total de tiroides con los planos de lóbulo izquierdo fue: IAN; 0.75, ILONG: 0.65, IPROF: 0.70. De acuerdo a esto, la mayor se estableció con el diámetro anterior de lóbulo izquierdo. El volumen total de tiroides correlacionó también, con la edad en años (0.53), grado de bocio (0.58), peso (0.57) y puntuación Z del indicador peso/talla (-0.63). De la misma forma correlacionó la yoduria con el valor de creatinina urinaria (0.68) y con la relación yodo/Cr (0.70), en forma positiva y con significancia estadística ($p < 0.05$).

2.1) Para diagnóstico de bocio endémico en embarazadas:

Las características del grupo de 300 mujeres embarazadas estudiadas en las 3 áreas del estado de Hidalgo se muestran en el cuadro 10: la edad promedio fue de 23.4 años, con escolaridad de primaria incompleta en 25% y analfabetismo en 4.3% de ellas. Dentro de los antecedentes gineco-obstétricos se reportó aborto en 12.5% y mortinatos en 1.6% de los casos, con un promedio de 30 semanas de edad gestacional, sin diferencia estadística entre regiones. La talla promedio en las mujeres fue de 150.5 cm, con diferencia estadística entre áreas geográficas, a expensas de la talla menor de las mujeres de Huejutla (148 cm) comparada con la talla mayor (153 cm) de las mujeres de Pachuca ($p < 0.001$). La evaluación nutricional reveló globalmente, la existencia de bajo peso para la edad gestacional en 39% de las mujeres. Se observó en 35% de las mujeres en Pachuca, 37% en Ixmiquilpan y 45% en Huejutla respectivamente. Respecto a hemoglobina (Hb), el promedio fue menor entre las mujeres de Huejutla y las de Ixmiquilpan (11.03 y 11.4 g/dL respectivamente), en comparación con el valor más alto en las mujeres de Pachuca (12.14 g/dL) ($p < 0.001$). El valor menor de la distribución se encontró en Ixmiquilpan (5.4 g/dL). En resumen, se observaron valores de Hb por debajo de 12 g/ dL, como punto de corte para anemia en el 47.5% de las embarazadas en las 3 áreas. Al realizar ajuste por semanas de embarazo y altitud para las regiones bajó el punto de corte para anemia a 11.8 g/ dL y, de acuerdo a esto se encontró que 46% de las mujeres tuvo valores por debajo de esta cifra.

La talla y el peso fueron menores entre las embarazadas de Huejutla comparadas con las embarazadas en Ixmiquilpan y Pachuca, quienes no mostraron diferencia estadística al comparar su edad en años y edad gestacional.

En este cuadro se muestran también, características clínicas relacionadas a hipotiroidismo en embarazadas como el fondo uterino para la edad gestacional, que fue menor en las mujeres de Huejutla, comparado al valor mayor en las mujeres de Ixmiquilpan.

Cuadro 10
CARACTERISTICAS DE EMBARAZADAS POR AREA GEOGRAFICA DE HIDALGO

| | PACHUCA N=100 | IXMIQUILPAN N=100 | HUEJUTLA N=100 |
|---------------------------------------|--------------------------|------------------------------|---------------------------|
| Edad (años) | 23.48* | 23.43* | 23.28* |
| Peso (kg) | 62.40* | 61.44* | 55.69** |
| Talla (cm) | 153.09* | 150.92* | 147.70** |
| Abortos | 17 | 15 | 5 |
| Mortinatos | 5 | 0 | 0 |
| Edad gestacional (semanas) | 29.34* | 30.42* | 28.40** |
| Bajo peso / EG | 35 | 37 | 45 |
| Altura de fondo uterino (cm) | 25.13* | 29.14* | 24.72** |
| Hemoglobina (g/dL) | 12.14* | 11.03** | 11.40** |
| Anemia * | 38 | 60 | 60 |
| Yoduria (µg/L) | 116.68* | 124.95* | 109.0** |
| Volumen total de tiroides (cc) | 8.37* | 7.42* | 11.13** |
| Lóbulo derecho: | | | |
| DAN (cm) | 16.80** | 14.85* | 17.31** |
| DLONG(cm) | 37.86* | 35.77* | 40.23** |
| DPROF (cm) | 15.88* | 14.67* | 15.94** |
| Lóbulo izquierdo: | | | |
| IAN (cm) | 15.91* | 14.39* | 17.19** |
| ILONG (cm) | 37.60* | 35.49* | 40.31** |
| I PROF (cm) | 15.84* | 14.55* | 16.24** |

*Valores de referencia. Sin diferencia.

** p<0.05 ANOVA. Para yoduria Kruskal-Wallis.

+ Ajustada para edad gestacional y altitud del área geográfica

Planos de Lóbulos Derecho e Izquierdo de Tiroides: ANcho, Largo (LONG) y PROFundidad

En el cuadro 11 se muestran los resultados de las pruebas para diagnóstico de bocio endémico en las embarazadas. La evaluación de la glándula tiroides por palpación, de acuerdo a la nueva clasificación propuesta por OMS/UNICEF/ICCIDD, reveló que 69.7% de las mujeres tuvo grado 0 (normales), en 27.7% se identificó tiroides palpable (bocio grado 1) y, 2.6% de ellas presentó glándula palpable y visible a distancia (bocio grado 2).

Ultrasonográficamente 16.2% de las mujeres, fueron identificadas como portadoras de bocio, por presentar un volumen total de tiroides por arriba de 15cc, cifra ubicada en la percentila 97. Sin embargo, se observó un valor promedio mayor en las embarazadas de Huejutla (11.13 cc) comparado con el valor menor de las mujeres de Ixmiquilpan (7.42 cc), $p < 0.001$. También se observó diferencia estadísticamente significativa áreas geográficas en la medición del plano anterior derecho e izquierdo (DAN e IAN), longitudinal derecho e izquierdo (DLONG e ILONG) y profundidad derecho e izquierdo (DPROF e IPROF) en ambos lóbulos de tiroides respectivamente, con los mayores volúmenes en las mujeres de Huejutla y los menores en Ixmiquilpan. Estos últimos valores se muestran en el cuadro 10.

Desde el punto de vista de la baja excreción urinaria de yodo, cuyos resultados se presentan en el cuadro 11, se encontró que 31% de las mujeres en las 3 áreas geográficas tuvo menos de 100 $\mu\text{g/L}$. De éstas, 21% presentó deficiencia leve, 7% deficiencia moderada y 3% de las embarazadas tuvo deficiencia severa. El valor de la mediana de yoduria en estas mujeres fue de 146 $\mu\text{g/L}$, con valores mínimo y máximo de 4-150 $\mu\text{g/L}$.

Cuadro 11
PRESENCIA DE BOCIO (palpación, USG) Y YODURIA BAJA EN EMBARAZADAS

| | PACHUCA n = 100 | IXMIQUILPAN n = 100 | HUEJUTLA n = 100 | GLOBAL n = 300 |
|-----------------------------------|--------------------|------------------------|---------------------|-------------------|
| | % | % | % | % |
| Bocio U S G ** | 15 | 8 | 47 | 16.2 |
| Bocio por palpación ¹ | 19 | 20 | 45 | 30.3 |
| 0 | 81 | 80 | 48 | 69.7 |
| 1 | 19 | 20 | 44 | 27.7 |
| 2 | 0 | 0 | 8 | 2.6 |
| S/E/Utilidad/RP | | | | 94/80/80/ 4.7 |
| Yoduria ↓ (<100 $\mu\text{g/L}$) | 31 | 21 | 41 | 31 |
| • Leve | 21 | 14 | 26 | 21 |
| • Moderada | 7 | 4 | 11 | 7 |
| • Severa | 3 | 3 | 4 | 3 |
| S/E/Utilidad/RP | | | | 41/70/70/ 1.3 |
| Combinadas en paralelo | | | | |
| S/E/Utilidad/RP | | | | 97/56/61/ 3.44 |

* OMS / UNICEF / ICCIDD. 1995

¹ kappa = 70%

0. Normal 1. Bocio palpable, no se ve

2. Bocio palpable y visible a distancia

El cuadro 12 muestra las características de las embarazadas de acuerdo a la presencia de bocio por palpación, utilizando la nueva clasificación en 3 grados.

Cuadro 12
CARACTERÍSTICAS DE EMBARAZADAS POR GRADO DE BOCIO, DE ACUERDO
A LA NUEVA CLASIFICACIÓN EN 3 GRADOS.
N=300

| | GRADO 0 | 1 | 2 |
|------------------------------|----------------|-------------|------------|
| | N=209 | N=83 | N=8 |
| Semanas de gestación | 29.80 | 29.71 | 30.6 |
| Hb (g/dL) | 11.60 | 11.73 | 11.45 |
| Yoduria (µg/L) | 116.37 | 110.00 | 100.00 |
| Volumen tiroides (cc) | 7.60 | 11.64 | 20.00 |
| DAN (cm) | 15.31 | 17.87 | 19.62 |
| DLONG (cm) | 35.55 | 42.08 | 47.00 |
| DPROF (cm) | 14.62 | 16.44 | 19.00 |
| IAN (cm) | 14.84 | 17.00 | 22.12 |
| ILONG (cm) | 35.61 | 41.63 | 47.12 |
| I PROF (cm) | 14.70 | 16.25 | 21.25 |

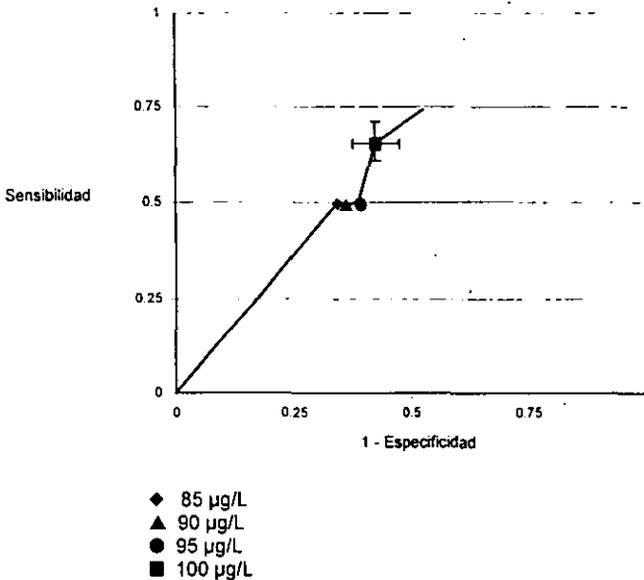
Planos de Lóbulos Derecho e Izquierdo de Tiroides: ANcho, Largo (LONG) y PROFundidad

El análisis de correlación entre variables mostró una relación mayor entre semanas de gestación y fondo uterino ($r= 0.80$), el volumen total de tiroides con semanas de gestación y fondo uterino, (0.75), con la edad (0.70) y con el valor del diámetro anterior del lóbulo izquierdo (0.81). Todos ellos con significancia estadística ($p=0.003$).

Validación de pruebas.

Para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito, mediante la yoduria de las madres contra la TSH neonatal en sangre de cordón: Se analizaron diferentes puntos de corte de yoduria para encontrar el que diera la sensibilidad más alta, como se muestra en la curva ROC (figura 2). El mejor punto de corte fue el normado para establecer deficiencia de yodo, 100 µg/L. Se obtuvo una sensibilidad (S) de 66% (IC_{95%} 61%-71%) y una especificidad (E) de 58% (IC_{95%} 53-63%)%, con utilidad global de la prueba de 60% (es capaz de clasificar bien a los sujetos en 60% de los casos) (cuadro 5).

Figura 2
CURVA ROC CON DIFERENTES PUNTOS DE CORTE DE YODURIA DE LAS MADRES DE NEONATOS EN HIDALGO

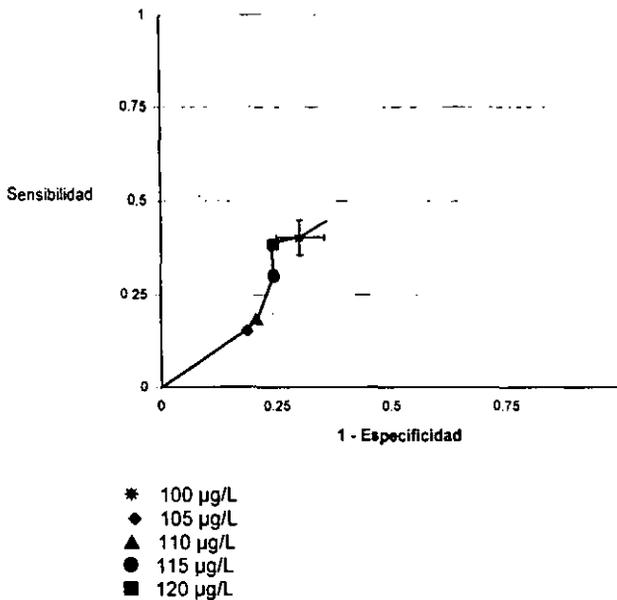


Al tomar en cuenta el modelo Bayesiano, se obtuvo una razón de probabilidad de 1.57 es decir, 1.57 veces más probable que un sujeto con un resultado positivo tenga la enfermedad a no tenerla (cuadro 5). La misma prueba obtuvo los siguientes valores por área: Pachuca S de 55% y E de 63%, Ixmiquilpan S de 50% y E de 60% y Huejutla S de 66% y E de 48%.

Para diagnóstico de bocio endémico en escolares.

Excreción urinaria de yodo para diagnosticar bocio endémico, comparada con el volumen de la glándula tiroides por ultrasonido. La curva ROC con diferentes puntos de corte dio el mejor valor en 100 µg/L (figura 3). La sensibilidad fue de 40% (IC_{95%} 35-45%) y la especificidad de 70% (IC_{95%} 65%-75%) y una razón de probabilidad de 1.3. La utilidad global de la prueba fue de 75% (cuadro 8). Los valores de esta prueba en los escolares de los diferentes municipios fueron para Pachuca S de 10% y E de 78%, Ixmiquilpan S de 38% y E de 70% y Huejutla S de 44% y E de 77%.

Figura 3
CURVA ROC CON DIFERENTES PUNTOS DE CORTE DE YODURIA EN ESCOLARES DE HIDALGO



Valores predictivos:

A pesar de que este es un estudio para validar una prueba de campo o tamizaje y no de diagnóstico clínico y, la muestra evaluada no es representativa de la población

escolar del estado, parecería irrelevante calcular valores predictivos sin embargo, se realizó el ejercicio con las prevalencias encontradas en el estudio con los siguientes resultados:

Se obtuvo un valor predictivo positivo (VPP) de 8% y, un valor predictivo negativo (VPN) de 89%. De ser ciertas estas prevalencias en el estado de Hidalgo, significaría que: uno de cada diez niños en edad escolar, con un resultado de yoduria baja, tiene aumento de volumen de tiroides por USG. Además, que 9 de cada 10 niños con yoduria normal tiene un volumen de tiroides normal por USG.

Nueva clasificación de bocio por palpación de tiroides propuesta por OMS/UNICEF/ICCIDD comparada con el volumen de tiroides por ultrasonido.

Globalmente se obtuvo una sensibilidad de 65% (IC_{95%} 60%-70%) y especificidad de 92% (IC_{95%} 87%-97) una razón de probabilidad de 9.37, con una utilidad global de la prueba del 91% (cuadro 8). Los valores por municipio fueron: para Pachuca S de 33% y E de 91%; Ixmiquilpan, S de 50% y E de 97%, y para Huejutla, S de 62% y E de 90%.

Valores predictivos de la nueva clasificación de bocio.

Continuando con el ejercicio de calcular valores predictivos hipotéticamente, con la prevalencia de bocio por palpación en la muestra estudiada de escolares, esta nueva clasificación en 3 grados obtuvo un VPP de 21% y VPN de 99%.

Combinación de pruebas en paralelo.

Al evaluar la excreción urinaria de yodo más palpación, de acuerdo a las propuestas mencionadas se obtuvieron los siguientes resultados:

1. En el caso de que alguna de las 2 pruebas resultara negativa para el diagnóstico, se agregó un dato clínico relacionado con hipotiroidismo en niños. El dato clínico de baja talla para edad, fue la variable que mostró mayor correlación ($p < 0.001$) con el volumen de tiroides, con el cual se obtuvo una sensibilidad y especificidad de 40% (IC_{95%} 35%-45%) y 94% (IC_{95%} 89%-99%) respectivamente, con una razón de probabilidad de 3.4 y una utilidad global de esta combinación de 90%.
2. La propuesta de tomar como verdaderos positivos también los casos en los cuales

cualquiera de las dos pruebas fuera positiva, dio como resultado una sensibilidad de 80% (IC_{95%} 75%-85%) y especificidad de 73% (IC_{95%} 68%-78%), con una razón de probabilidad de 3 y una utilidad global de la combinación de pruebas de 73% (cuadro 8).

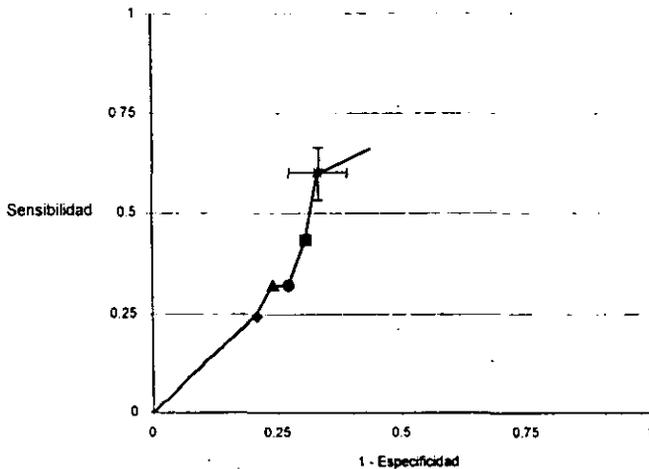
Para diagnosticar bocio endémico en embarazadas:

La excreción urinaria de yodo, comparada con el volumen de la glándula tiroides por ultrasonido.

La curva ROC (figura 4) utilizando valores tanto por debajo de 100µg/L como por arriba de esta cifra, mostró como mejor punto de corte 120µg/L, con lo cual la sensibilidad fue de 58% (IC_{95%} 53%-63%), la especificidad de 70% (IC_{95%} 65%-75%), una razón de probabilidad de 1.2 y utilidad global de la prueba de 60%.

Utilizando el punto de corte sugerido internacionalmente para marcar deficiencia de yodo (100 µg/L), la sensibilidad fue de 41% (IC_{95%} 36-46%) y especificidad de 70% (IC_{95%} 65 %-75 %) y una razón de probabilidad de 1.3, con utilidad global de 70% (cuadro 11).

Figura 4
CURVA ROC CON DIFERENTES PUNTOS DE CORTE DE YODURIA EN
EMBARAZADAS DE HIDALGO



- ◆ 85 µg/L
- ▲ 90 µg/L
- 95 µg/L
- 100 µg/L
- * 120 µg/L

Valores predictivos.

Este ejercicio reveló un VPP de 5% y un VPN de 96%. Es decir que prácticamente todas las mujeres embarazadas con yoduria normal, tiene un volumen de tiroides normal por USG.

Nueva clasificación de bocio por palpación de tiroides propuesta por OMS/UNICEF/ICCIDD comparada con el volumen de tiroides por ultrasonido.

Se obtuvo una S global de 94% (IC_{95%} de 89%-99%) y E del 80% (IC_{95%} 75%-85%), con una razón de probabilidad de 4.7 y utilidad global de la prueba del 80% (cuadro 11). Los valores encontrados por municipio fueron: S de 86%, E de 92% en Pachuca, S de 75% y E de 85% en Ixmiquilpan; y en Huejutla una S de 90% y E de 60%.

Combinación de ambas pruebas en paralelo.

1. A la combinación de ambas pruebas en paralelo, se agregó un dato clínico relacionado a hipotiroidismo en embarazadas. Después de evaluar todas las características clínicas, la variable relacionada a hipotiroidismo (deficiencia de yodo), que mostró la correlación más alta con volumen de tiroides fue la variable, menor fondo uterino para la edad gestacional. Esta combinación mostró una sensibilidad de 84% (IC_{95%} 79%-89%) y una especificidad de 71% (IC_{95%} 66%-76%), con razón de probabilidad de 3.13 y una utilidad global de la combinación de pruebas de 75%.
2. Cuando se analizaron como verdaderos positivos también los casos de valores positivos de cualquiera de ambas pruebas, se obtuvo una sensibilidad de 97% (IC_{95%} 92%-100%) y especificidad de 56% (IC_{95%} 51-61%), con razón de probabilidad de 3.44 y una utilidad global de la combinación del 61% (cuadro 11).

Resultados de la ingestión de bociógenos y sal de consumo habitual en las 3 áreas geográficas.

Los bociógenos registrados más frecuentemente fueron: camote, yuca, malanga, brócoli y col, los cuales fueron consumidos principalmente en la región huasteca de Huejutla.

Desde el punto de vista de consumo habitual de sal, 97% de las 935 personas entrevistadas reportó consumir cantidad suficiente de sal para las necesidades diarias, de acuerdo a las reportadas por organismos internacionales (5-20 g per cápita al día) (29). De estas personas 98.5% refirió consumir sal de mesa, yodatada o industrializada. Las marcas de mayor consumo fueron: La fina, El cisne, El oso y El elefante (87%), las cuales adquirieron en tiendas de abarrotes, CONASUPO y tiendas de autoservicio en 84% de los casos.

El consumo de sal de grano o martajada se encontró en una pequeña proporción (1.9%).

El origen del agua de consumo habitual se reportó de pozo o manantial en el 24% de los casos, agua potable, de garrafón y de pipa en el resto.

El análisis de las 70 muestras de sal de consumo en los hogares, y de venta en tiendas de autoservicio, CONASUPO y mercado, reportó cualitativamente que 50% de ellas tenía menos de 50 ppm de yodo.

DISCUSION

La deficiencia de yodo, es la mayor causa previsible de retraso mental irreversible, que afecta aproximadamente a un billón de personas en el mundo (48-49). Como el yodo es el componente básico de las hormonas tiroideas, su carencia marca una disminución en los procesos metabólicos y de las diferentes acciones que tienen las hormonas tiroideas, que se traducen en el déficit de crecimiento y desarrollo tanto del hombre como de los animales (2, 27, 50). Las consecuencias clínicas de su carencia, llamadas trastornos por deficiencia de yodo (TDY) por Hetzel, incluyen al bocio y cretinismo, pero también peso bajo al nacimiento, abortos o hipotiroidismo en diversos grados (51). Las manifestaciones clínicas aparentes o la identificación de afectación de un individuo a través de diagnóstico clínico, altamente sensible y específico, no constituyen gran problema para el médico (43). Sin embargo, en nuestro país no se conoce del todo la magnitud de la deficiencia subclínica de yodo en población aparentemente "normal". Se ha identificado que la desnutrición leve y no aparente (conocida como "hambre oculta") por micronutrientes, incluido el yodo, es una gran barrera para el desarrollo socioeconómico y de la calidad de vida, principalmente en países en desarrollo como México (39). Es tan importante su eliminación, que los organismos internacionales lo propusieron en la Cumbre Mundial en Favor de la Infancia en 1990, como una de las metas para el año 2000, con la cual se comprometieron todos los gobiernos participantes, incluido el nuestro. Por esto, es necesario contar con pruebas diagnósticas de campo fáciles, baratas y reproducibles, para establecer un diagnóstico adecuado y un monitoreo efectivo en los grupos más vulnerables de la población, que traduzcan verazmente el impacto en salud y el avance de los programas nacionales e internacionales para eliminar los TDY.

Teniendo en cuenta las graves consecuencias de la deficiencia de yodo, surge la necesidad de contar con pruebas de campo o de tamizaje altamente sensibles, que ayuden a identificar a todos los sujetos en riesgo de desarrollar alteraciones clínicas o subclínicas variadas de acuerdo al grupo afectado. Experimental y clínicamente se han demostrado las afectaciones genéticas, neurológicas y oncogénicas de la carencia aún en forma leve (52-54).

Con este sustento se analizarán los resultados y la discusión de este trabajo se centrará en 4 puntos relevantes:

1. En la primera parte se discutirán aspectos metodológicos importantes, desde el punto de vista del análisis utilizado para evaluar los indicadores de deficiencia de yodo.
2. En segundo lugar se analizará la importancia de elegir a los grupos vulnerables evaluados en este estudio, comparando los resultados con los datos encontrados por otros autores. Se discutirá también el valor de cada uno de los indicadores clínicos y bioquímicos de deficiencia de yodo que fueron evaluados.
3. En esta sección se harán consideraciones sobre los resultados de consumo de bociógenos y origen del agua, así como de saturación de la sal a la luz de otros estudios internacionales.
4. En la cuarta parte se discutirá la aplicabilidad de los indicadores evaluados, de acuerdo a los resultados y las sugerencias en el ámbito clínico y epidemiológico, en diferentes escenarios.

1. ASPECTOS METODOLOGICOS.

Para el presente estudio fue necesario establecer una definición operativa del concepto de normalidad, tanto para la TSH utilizada como estándar de oro para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito, como del volumen de tiroides por ultrasonido, estándar de oro para diagnóstico de bocio. En el caso de la TSH, los expertos clínicos y epidemiólogos sugieren realizar su determinación después de una semana de vida, ya que por efecto del trauma del nacimiento los valores de TSH se mantienen elevados durante este tiempo (20, 55). Este hecho fisiológico dificulta la interpretación de un resultado anormal de TSH cuando el niño nace. Por otro lado, al considerar la logística involucrada en un trabajo a nivel poblacional como éste, de no aprovechar el momento del nacimiento para tomar la muestra de sangre al niño, posteriormente se pierde la oportunidad por que la posibilidad de que regrese a consulta es muy baja. Por esta razón, se analizó la distribución percentilar de los valores de TSH determinados en sangre de cordón umbilical al nacimiento en estos 300 niños, y se definieron como normales los valores por debajo de la p97 y, también los valores menores de 20 mU/L, punto de corte aceptado para definir hipotiroidismo neonatal (42, 56).

La determinación de excreción de yodo en orina constituye la prueba bioquímica comúnmente más utilizada para medir deficiencia de yodo (44). Este indicador no se distribuye normalmente, por lo que se recomienda tomar en cuenta el valor de la mediana y el análisis de su distribución poblacional. Sin embargo, un valor que indique que la mitad de la población evaluada no tiene problema de deficiencia de yodo no invalida la proporción de sujetos que tiene valores bajos, sobre todo por que esto se relaciona, como en este estudio, a manifestaciones clínicas y subclínicas de deficiencia: en neonatos peso, talla, perímetro cefálico y Apgar bajos. En escolares menor talla para la edad y bajo aprovechamiento escolar con mayor volumen de tiroides y en embarazadas, menor talla, peso y crecimiento uterino con mayor volumen de tiroides. Es necesario considerar en este sentido que con estos indicadores bioquímicos es difícil encontrar un punto de corte específico que dicotomiche el resultado en positivo y negativo, toda vez que si se elige un punto donde se encuentre ubicado el mejor valor de sensibilidad y/o especificidad, quizás no refleje todo el panorama de los TDY. Por esto, es necesario analizar como un continuo todos los valores, considerando como de riesgo los valores cercanos al punto de corte recomendado, sobre todo en estas pruebas de campo en las cuales se pretende que también los casos dudosos sean considerados (56). Visto de esta forma, es posible analizar la proporción de sujetos con valores compatibles con deficiencia leve, moderada o severa y comparar los resultados con las metas a alcanzar, establecidas por organismos internacionales para el año 2000 (36, 40, anexo 1). La riqueza del análisis de los resultados grupales es mayor a la luz de estas consideraciones.

Un análisis similar se realizó con los valores de volumen de tiroides por ultrasonido tanto en escolares como embarazadas, toda vez que los valores de normalidad para el primer grupo fueron determinados en una muestra de niños, en poblaciones europeas sin deficiencia de yodo (57). En embarazadas no se había considerado un resultado que hablara de normalidad, por lo que los valores fueron llevados a una gráfica percentilar para identificar el comportamiento de la distribución de este grupo y, sin compararse a ningún valor de referencia se estableció que todos los valores por arriba del encontrado en la percentila 97 correspondieran a mujeres con bocio (42).

Desde el punto de vista de combinación de pruebas, se decidió analizar a la nueva clasificación de bocio por palpación y a la yoduria en paralelo, ya que los supuestos para este tipo de combinación se cumplieron en este estudio: a) Dos pruebas con sensibilidad baja demostrada b) realización simultánea de las pruebas c) ambas pruebas identifican a la enfermedad en diferentes momentos de su evolución d) se quería incrementar la sensibilidad para su aplicación como prueba de tamizaje. (42, 56). Con este último argumento como objetivo, los resultados obtenidos se analizaron de acuerdo a dos formas de obtención de casos positivos (ver sección análisis):

1) agregar datos clínicos relacionados a deficiencia de yodo, es decir compatibles con hipotiroidismo clínico o subclínico en escolares y embarazadas, si alguna de las dos pruebas resultó negativa, como prueba diagnóstica adicional, 2) Tomar como verdaderos positivos aún los resultados en los que solo una de las 2 pruebas fuera positiva. De acuerdo a esto, la última opción fue mejor para ambos grupos, alcanzando mayor utilidad combinadas en paralelo que en forma independiente, resultando una sensibilidad superior, sacrificando especificidad, con incremento en la tasa de falsos positivos y disminución de la tasa de falsos negativos. Estos resultados son los que se alcanzan en la combinación de pruebas en paralelo (42).

2. IMPORTANCIA DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO E INDICADORES DE LA DEFICIENCIA DE YODO ELEGIDOS.

2.1 DE LOS GRUPOS.

A pesar de que todos los grupos de la población son susceptibles de padecer trastornos por deficiencia de yodo, manifestados clínica o subclínicamente y de que podrían ser evaluados, los grupos elegidos en este estudio son potencialmente analizables desde el punto de vista epidemiológico, y sus resultados pueden extrapolarse al resto de la población, permitiendo tomar medidas de salud pública (36). El Consejo Internacional para Eliminar los Trastornos por Deficiencia de Yodo (ICCIDD), propone algunos criterios para seleccionar a los grupos a evaluar:

- a) **Vulnerabilidad.** En este rubro se toma en cuenta la severidad de las consecuencias de la deficiencia, y la respuesta clínica y bioquímica a las intervenciones inmediatas y mediatas para corregirlas. Desde este punto de vista, de los grupos seleccionados para este estudio, los neonatos pueden ser los potencialmente más afectados, si se toman en cuenta las repercusiones irreversibles a nivel neurológico de la deficiencia de yodo (58). Los escolares sufren el efecto de la carencia crónica de yodo, en el desarrollo pondoestatural y cognoscitivo (59, 60), y finalmente las embarazadas, ya que de sus condiciones nutricionales, especialmente del adecuado aporte de yodo, pregestacional y durante el embarazo depende el buen crecimiento y desarrollo del feto, particularmente del sistema nervioso, como se ha demostrado experimental (61), epidemiológica (62) y clínicamente (63).

Por otro lado, existen suficientes evidencias de que la yodación universal de la sal, establecida desde hace más de 4 décadas en el mundo, disminuyó las repercusiones neurológicas de la deficiencia (49, 64). Intervenciones poblacionales inmediatas, del tipo de suplementación con aceite yodado parenteral y, recientemente por vía oral en estos grupos han disminuido no solamente el tamaño de tiroides en escolares (65, 66), sino también las manifestaciones de la deficiencia demostrada bioquímicamente, sobre hormonas tiroideas en la madre y su producto (67), además de disminuir la morbilidad y aumentar la sobrevivencia cuando la intervención se realiza en el recién nacido (68).

b) Representatividad. El propósito de este criterio es tener validez externa es decir, posibilidad de generalizar los resultados. Este atributo es particularmente relevante cuando se trata de cualquier otro diseño epidemiológico. Para un estudio de validación de prueba diagnóstica como éste, no se busca generalizar un resultado, pues la utilidad de la prueba puede variar si las características de las poblaciones en las cuales se evalúa son diferentes. En este sentido, se caracterizó detenidamente a los grupos de estudio, tanto en variables demográficas que sugieran áreas geográficas de riesgo, como datos clínicos o subclínicos de hipotiroidismo relacionadas o no con carencia de yodo. De acuerdo a lo anterior, se probó en este estudio que el valor de la nueva clasificación de bocio por palpación comparada con la determinación de volumen de tiroides por ultrasonido portátil, sola y combinada con yoduria, fue diferente en escolares que en embarazadas. Si no es tan relevante la representatividad, si es importante la reproducibilidad de la prueba, por lo que tanto la realización de la exploración física de tiroides, como la toma de muestra para yoduria y su interpretación se definieron claramente en el anexo 2.

c) Accesibilidad. Es un criterio importante en estudios epidemiológicos, ya que asegura de alguna manera la factibilidad.

De acuerdo a los subsistemas de salud en México (IMSS y SSA), esta normado que en puerperios de bajo riesgo, la estancia en unidades hospitalarias es de 6 horas, con cita a revisión del niño y su madre a la semana de edad, momento ideal para cuantificar TSH. Sin embargo, en poblaciones dispersas susceptibles de padecer TDY, como las atendidas en estos hospitales rurales de concentración, de IMSS-Solidaridad y de la SSA, la posibilidad de realizar un escrutinio es casi nula, dado que tienen importantes barreras para el acceso (geográficas, económicas, culturales y de lenguaje). En este estudio los niños fueron accesibles en el área de teco-cirugía al tomar una muestra de sangre de cordón umbilical en papel filtro, como parte del tamizaje neonatal (69,70), así mismo, la toma de muestra de orina de sus madres para determinar su yoduria, al ingresar a sala de labor fue factible como en otros estudios (71, 72). En este momento fue posible identificar también, datos clínicos en los **recién nacidos** relacionados con hipotiroidismo congénito, como la presencia de fontanela posterior abierta, bajo peso al

nacimiento, la talla baja o el perímetro cefálico menor para la edad gestacional (55, 73). En este sentido, la edad gestacional de 36 semanas en promedio de los niños evaluados, coincide con la observación de algunos autores de que en los países en vías de desarrollo la principal causa de bajo peso al nacer no es la prematuridad sino el desarrollo fetal deficiente (39). Sin embargo, los datos anteriores pueden deberse no solo a la deficiencia de yodo, sino al déficit nutricional integral de la madre (39, 63). Además, los datos clínicos y subclínicos de hipotiroidismo, debido o no a deficiencia de yodo, son tan poco aparentes al nacimiento que es necesario contar con indicadores bioquímicos que identifiquen problemas de corrección inmediata, antes de que las lesiones neurológicas, ampliamente identificadas tanto experimental como clínica y epidemiológicamente (74, 75), sean irreversibles. En este rubro, UNICEF ha determinado que la administración de sal yodatada salva anualmente, a unos 12 millones de niños de lesiones mentales irrecuperables debidas a la carencia (39, 76).

Es importante recordar que en estudios de prevalencia, posiblemente los hospitales no sean el sitio de captación ideal de los neonatos y embarazadas, pues tendría que asegurarse la representatividad, de los niños que nacen sin ayuda y de las mujeres que se embarazan y no acuden a un servicio de salud. Por esto, sería necesario establecer educación para la salud en la población, relacionada con las repercusiones de los TDY e incrementar la utilización de sal yodatada, promover la búsqueda de ayuda al nacimiento por personal de salud institucional, y extender la toma de muestras de sangre de cordón para TSH, por parteras empíricas como se ha hecho en otros países latinoamericanos (10). Además, debe enfatizarse en la extensión del programa de tamizaje en hospitales rurales, que otorgan servicios de salud a población marginada, susceptible de padecer TDY.

Los **escolares** también son accesibles, cuando son evaluados como en nuestro estudio, en la propia escuela donde se hace posible la selección aleatoria. En la misma visita se tomó una muestra casual de orina para cuantificar yoduria, y se evaluaron datos compatibles con hipotiroidismo o deficiencia de yodo subclínica y del estado nutricional en general, dada la evidencia de carencias múltiples en este grupo de edad así como sus repercusiones en peso, talla, hemoglobina o de rendimiento escolar (77). Este grupo, ha sido el más evaluado hasta ahora en las encuestas de bocio nacional e

internacionalmente (30, 37, 71, 78). A pesar de que los niños de esta edad que asisten a escuelas de la cabecera municipal, como los seleccionados en este estudio, no serían representativos (relevante en estudios de prevalencia) de los niños que no acuden a la escuela, residentes de áreas marginadas, con mayor susceptibilidad de tener TDY. Sin embargo, se capturaron niños que acudían a escuelas primarias de sitios periféricos o de núcleos marginados de la población, como en la ciudad de Pachuca, en la cual se evaluaron niños de un barrio formado por población migrante de todo el estado, y en los cuales el déficit nutricional incluso fue mayor que en las otras áreas y en la región huasteca de Huejutla se evaluaron también niños de grupos indígenas, susceptibles de padecer TDY. De acuerdo a lo anterior y tomando en cuenta que la dieta de estas poblaciones es monótona y básicamente la misma, para todos los integrantes de la familia, los escolares pueden representar la situación que priva en los otros grupos de la población.

Otro punto a favor de la evaluación de los niños en las escuelas es la posibilidad de dar intervenciones en forma inmediata, no solo para la carencia de yodo, también para otros micronutrientes o tratamientos antiparasitarios, con el apoyo del profesor. Esta estrategia ha sido ampliamente utilizada y en nuestro estudio se dio al brindar por razones éticas una dosis de aceite yodado por vía oral en forma supervisada a los niños encontrados con bocio (79).

Finalmente las **embarazadas**, en este estudio fueron accesibles en las clínicas de control prenatal, en los clubes de embarazadas y por estar en vigilancia con parteras empíricas, en las áreas evaluadas. Como tal, este grupo no se ha tomado en cuenta en la realización de encuestas de bocio endémico y es necesario considerarlo.

Dado que en el embarazo el filtrado glomerular aumenta, la depuración de yodo urinario también se incrementa. La tiroides de la mujer embarazada expuesta a deficiencia de yodo es más sensible a la acción de la TSH de origen hipofisario, producida en respuesta a la disminución de hormonas tiroideas circulantes, pero también a las gonadotropinas coriónicas de origen placentario, por lo que su crecimiento es más notorio. El aumento de volumen de la glándula dependerá de su capacidad para compensar la deficiencia crónica de yodo (80-83). En este estudio se demostró que la identificación de bocio por palpación con la nueva clasificación, es altamente sensible

en este grupo comparado con el de escolares, pues técnicamente es más fácil palpar el cuello de una mujer adulta que de un niño pequeño.

Por otro lado, la cuantificación de yodo en una muestra casual de orina hace evidente la proporción de mujeres con deficiencia y la distribución al interior, los niveles de yoduria fueron más bajos en las mujeres de zonas de alto riesgo como la huasteca, coincidentemente con los volúmenes de tiroides mayores y la presencia de nodularidad en las glándulas, lo cual traduciría las condiciones de carencia crónica de yodo del binomio madre-hijo. Estos datos coinciden con los encontrados en otros estudios (62, 74).

2.2 IMPORTANCIA DE LOS INDICADORES DE DEFICIENCIA DE YODO.

Uno de los propósitos del Consejo Internacional para Eliminar los Trastornos por Deficiencia de Yodo es determinar la magnitud, severidad y distribución de los TDY en las regiones del mundo, establecer el monitoreo y determinar así el avance en los programas internacionales y nacionales para lograr su eliminación. Es propósito importante también identificar las zonas de alto riesgo, para enfatizar en ellas las medidas necesarias tanto inmediatas como mediatas. Tienen que conocerse también el nivel de yodo en la sal y las actitudes y prácticas de la población. Para lograr lo anterior es importante contar con indicadores que, interpretados adecuadamente, aporten datos suficientes para analizar los avances en pro de los objetivos para el año 2000. Los mejores indicadores son los más sencillos, baratos, aceptados por la población, que tengan alta sensibilidad aunque se sacrifique su especificidad y, que sean reproducibles (19). Se hace necesario también que tengan las siguientes características:

Interpretación y disponibilidad de los datos de referencia: La interpretación del estado de los TDY, depende de la contrastación con cifras previamente establecidas en otros estudios y sugeridas como puntos de corte por organismos internacionales, para los diferentes grupos. (19, 36, 40).

La utilización de combinación de parámetros. Generalmente se recomienda que se determinen por lo menos 2 indicadores, por que uno solo pudiese no reflejar

completamente la imagen de los TDY (19, 84). Dado que los indicadores clínicos (identificación de bocio por palpación de acuerdo a la clasificación en 5 grados) y bioquímicos (excreción urinaria de yodo) para identificar TDY, propuestos internacionalmente, han mostrado baja utilidad, desde el punto de vista de sensibilidad y especificidad, la sugerencia de combinar dos o más pruebas es consistente (19, 36, 84)

De acuerdo a lo anterior analizaremos los siguientes indicadores:

Clinicos. Tamaño de tiroides:

La relevancia de este indicador consiste en que el tamaño de la tiroides varía directamente proporcional a la deficiente ingestión de yodo en forma crónica, y constituye una manifestación de adaptación a la carencia por largo tiempo (4). La identificación del aumento de volumen de la glándula, puede hacerse mediante el método clínico de la exploración física y por estudios de imagen.

Exploración física. Inspección y palpación de tiroides. Es el método clínico utilizado históricamente en estudios epidemiológicos de encuestas de bocio endémico, ampliamente aceptado por los clínicos desde antes de disponer de imagenología y aún después. Es fácil, barato (su costo depende de la disponibilidad de personal de salud entrenado, la accesibilidad de la población y la magnitud del tamaño de muestra) (19, 36) y ampliamente aceptado por la población (30, 84). Técnicamente es difícil de realizar en neonatos, preescolares y escolares menores de 7 años, por lo que se prefiere evaluar a escolares entre 7-14 años. A pesar de las ventajas del indicador, algunos estudios han demostrado (11, 18, 33) que cuando la palpación, dentro de la práctica clínica común, se compara contra estudios de imagen, específicamente ultrasonido (considerado estándar de oro para determinar el volumen de la tiroides) los resultados son poco válidos por la poca concordancia entre los métodos, alcanzando sensibilidades muy bajas (35-40%), para diagnóstico tanto de bocio simple como nodular (85, 86). Para bocio endémico el sistema de clasificación en 5 grados, ofrecía mala clasificación en más de 40% sobre todo en los grados menores de crecimiento, con una gran variabilidad inter-observador aun por personal entrenado. En base a lo

anterior el Consejo Internacional para Eliminar los TDY propuso en 1995, una nueva clasificación de bocio por palpación, más fácil, con menor posibilidad de mala clasificación y que categoriza a la tiroides en 0= normal, 1= tiroides palpable, no visible y 2= a tiroides palpable y visible a distancia. Al tratarse de una variable blanda, es necesario que exista estandarización adecuada entre los observadores, con poca variabilidad y que concuerden en más del 50% en sus observaciones (87). A pesar de las ventajas que el método ofrece, no se había evaluado su utilidad como prueba de tamizaje, aislado o combinado con la yoduria como otro indicador de deficiencia de yodo.

Bioquímicos. Excreción urinaria de yodo.

Constituye la prueba más utilizada para identificar grupos en riesgo de deficiencia de yodo, pero se sugiere unir sus resultados por lo menos a los de otra prueba que identifique TDY (19, 36). Es aceptada dado que la colección de orina no implica ninguna molestia, además es fácil transportarla y almacenarla hasta su procesamiento. El método manual para determinar yoduria más aceptado es el de digestión ácida de Sendell-Kolthoff, el cual se ha validado al compararlo con los métodos vigentes (88) se encontró también como el más barato y factible de utilizar como prueba de campo (fácil, barato, aceptado, reproducible). El resultado de un solo individuo, no brinda datos concluyentes, pero sí los resultados del grupo evaluado en forma global, en lo concerniente a la toma de decisiones en salud pública. La posibilidad de encontrar en el análisis de distribución grupal, datos que sugieran deficiencia leve, moderada y severa de acuerdo a la cuantificación de yoduria, hace imprescindible su evaluación. En el contexto de las intervenciones inmediatas o mediatas, no serían las mismas si se tratase de una carencia de diferente magnitud. En este sentido es posible entonces establecer el monitoreo de los programas a corto y largo plazo, pues grupalmente la pobre cantidad de yodo excretado en orina se ha relacionado, con datos clínicos de deficiencia de yodo, como en este estudio, al coincidir las cifras más bajas de yoduria con los valores más altos de volumen de tiroides por ultrasonido o las glándulas más grandes y nodulares en el área de Huejutla (57, 62). Por otro lado diversos autores han corroborado el incremento de la yoduria a través del tiempo, posterior a la yodatación

de la sal y a la suplementación con aceite yodado por vía oral o parenteral (64, 89). En los últimos años se había sugerido relacionar a la yoduria por litro de orina y no por gramo de creatinina, en el sentido teórico de la pobre ingestión proteica de estos grupos (36). Sin embargo, esta consideración parecía débil pues, la creatinuria constituye una de las constantes más estables, de no existir pérdida aguda de masa muscular, como es el caso de los individuos evaluados en este estudio, en los cuales se demostró déficit nutricional crónico más que agudo. Para probar el valor del indicador, en nuestro estudio se evaluó la relación de la yoduria por gramo de creatinina, por la posibilidad de corregir la gran variabilidad de resultados de la misma. Se demostró la correlación de la relación yodo/ creatinina con la yoduria por litro de orina, con la creatinuria y con el volumen de tiroides, estadísticamente significativa como ya se había probado en otros estudios (90). De acuerdo a lo anterior, y por que la determinación de creatinuria encarece el método, la determinación de yoduria por litro de orina es válida, si se considera la búsqueda de indicadores de campo de deficiencia de yodo que sean fáciles, baratos, y aceptados por la población.

2.3 DE LOS ESTANDARES DE ORO UTILIZADOS.

Son ampliamente aceptados por la comunidad médica para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito y de crecimiento de tiroides respectivamente. A continuación se describen sus ventajas y desventajas (56, 91).

Hormona estimulante de tiroides (TSH) en sangre de cordón, para identificar hipotiroidismo congénito por deficiencia de yodo.

La TSH se ha aceptado como el indicador bioquímico indiscutible para diagnóstico de hipotiroidismo congénito, en los programas de tamizaje neonatal en el mundo entero (72). Esta prueba es capaz de identificar aún a los niños con hipotiroidismo dudoso, característica importante de esta prueba de escrutinio, ya que si el diagnóstico de hipotiroidismo congénito se retrasa, las repercusiones neurológicas de la deficiencia hormonal se traducen en secuelas irreversibles. Si se toma en cuenta que los datos clínicos o subclínicos del hipotiroidismo no son evidentes al nacimiento, es importante

identificar bioquímicamente la deficiencia (68, 72). La TSH sin embargo, es absolutamente inespecífica, pues no permite dilucidar la etiología de la deficiencia de hormonas tiroideas que condiciona el incremento compensatorio de TSH de origen hipofisario (68). La disgenesia y ectopia de tiroides constituyen la causa más frecuente, y se detectan por escrutinio con una frecuencia de 1: 4000. Desde el punto de vista de la deficiencia de yodo quizás el gamagrama tiroideo, que demuestra un incremento en la captación de una glándula "hambrienta de yodo", sería el estándar ideal. Sin embargo la realización de este estudio es poco factible, aún en la práctica clínica en la cual no se realiza de rutina (72). Por otro lado, Sullivan y cols. en 1997 (74) demostraron concentraciones de TSH mayores a 5 mU/L en sangre total, en 32-80% de las muestras evaluadas en áreas con deficiencia de yodo, en comparación con solo el 3% encontrado en áreas repletas de yodo. En este estudio, la elevación de TSH coincidió con menores concentraciones de yoduria en sus madres y en los escolares de la región, además de mayor volumen de tiroides en el mismo grupo. Los resultados se relacionaron también con datos clínicos del recién nacido compatibles con deficiencia de yodo, como peso y Apgar bajos y prematurez. Estos hallazgos son consistentes con los obtenidos en los recién nacidos de este estudio, al relacionarlos con niveles de TSH mayores a 13.3 mU/L, cifra ubicada en la percentila 97. Estos datos apoyan el valor de la determinación de TSH para identificar deficiencia de yodo.

Debido a la elevación fisiológica transitoria de la TSH, en respuesta al estrés del nacimiento, el momento ideal para su determinación es entre la primera semana y el 1er mes de vida. Se han demostrado (74), correlaciones mayores de 0.80 entre las concentraciones de TSH al nacimiento y al 4º día de vida. Estos datos apoyan la posibilidad de tomar una muestra sanguínea del cordón umbilical, al momento del nacimiento, dado que en los hospitales rurales de concentración en nuestro país, tanto de IMSS-Solidaridad como de la SSA, la factibilidad de tomar la muestra en el tiempo ideal se ve anulada por el egreso de estos niños con su madre dentro de las primeras 6 horas de vida. En este estudio se analizaron diferentes puntos de corte para identificar valores normales: Desde el punto de vista biológico se consideraron normales los niveles menores de 20 mU/L y, tomando en cuenta la propia distribución de los valores

en esta muestra de neonatos (nacidos en hospitales rurales de concentración ubicados en una área históricamente reconocida como bociógena en México), también se consideraron normales los valores por debajo del encontrado en la percentila 97 (13.3 mU/L). Este valor, fue menor que el considerado normal al nacimiento en otras poblaciones (74) sin embargo, si es conveniente disminuir el punto de corte, ya que se incrementa la sensibilidad a costa de disminuir la especificidad, por lo que se consideró válido como concepto de normalidad en esta muestra.

Volumen de tiroides por ultrasonido.

La identificación del crecimiento de la tiroides mediante ultrasonografía (USG) es un método seguro y no invasor. El volumen global de la glándula se obtiene sumando el valor obtenido para cada lóbulo, por el método descrito por Blum en 1986 (92), (largo x ancho x profundidad del lóbulo x 0.479). Debe ser realizado por expertos, en quienes es necesario estandarizar sus criterios de interpretación. Como prueba de campo el método es adecuado, por que puede funcionar incluso si se utiliza un aparato de USG portátil que se conecta al acumulador de un automóvil. Aunque el estudio da mediciones precisas de la glándula, en los niños menores de 7 años existe la misma limitación que para el método clínico de palpación (93). Los estándares de comparación internacional fueron determinados en escolares de zonas repletas de yodo (57), por esta causa en los grupos evaluados en este estudio fue importante que se identificara su propia distribución y, establecer como normales los valores por debajo de la percentila 97. El volumen de tiroides correlacionó negativamente con la yoduria, el rendimiento escolar y el indicador peso/ talla, y en forma positiva con el grado de bocio y la medición de cada uno de los diámetros de tiroides en forma independiente, cuando se buscó cual plano pudiera ser el de mayor ponderación en una evaluación rápida por USG. En embarazadas, la relación del aumento de volumen de tiroides con menor crecimiento uterino para la edad gestacional y la yoduria baja, así como el mayor grado de bocio, sugieren la bondad del indicador para identificar bocio endémico y su relación con otras manifestaciones de la deficiencia de yodo, específicamente datos clínicos o subclínicos de hipotiroidismo.

De acuerdo a lo anterior, es claro que la determinación de volumen de tiroides por ultrasonido es de gran ayuda para identificar el crecimiento de la glándula. Sin embargo, la necesidad de contar con equipo especializado y caro, que sea manejado por expertos, disminuye la factibilidad de utilizar este método de manera rutinaria en estudios de prevalencia y de monitoreo del avance de los programas para eliminar TDY. Los resultados de este estudio muestran una mayor correlación con la medición del plano anterior del lóbulo izquierdo, y sugieren que esta sola evaluación podría simplificar los estudios epidemiológicos de la glándula tiroides por USG. Si no es posible esta evaluación, está justificada la generalización de la nueva clasificación de bocio por palpación en las encuestas de bocio.

3. IDENTIFICACION DE BOCIOGENOS Y SATURACION DE YODO EN LA SAL DE CONSUMO EN LA DIETA HABITUAL.

3.1 El mayor consumo de alimentos considerados como bociógenos en la región huasteca, parece tener relación con la evidencia de yoduria baja, el mayor volumen de tiroides por ultrasonido y la mayor proporción de bocio por palpación en escolares y embarazadas, de esta región geográfica de México conocida por la alta prevalencia de bocio.

Varios autores han demostrado que diversos alimentos tradicionales de los países en desarrollo como el nuestro, incluyendo el maíz, la yuca o la mandioca, contienen glucósidos cianogénicos, capaces de liberar grandes cantidades de cianuro por hidrólisis. El cianuro por sí mismo es tóxico, y su principal metabolito en el organismo es el tiocianato, ampliamente conocido como bociógeno pues, compite con el yodo para la formación de hormonas tiroideas (94). Sin embargo, cuando el aporte de yodo es adecuado, la presencia de glucósidos cianogénicos en la dieta no tiene repercusiones; en caso contrario, estos alimentos junto con un aporte deficiente de yodo dietario, contribuyen a la presencia del bocio y cretinismo endémicos (95).

Por otro lado, el origen del agua consumida en forma importante por los sujetos evaluados, de río, manantial o pozo, hace considerar la posible presencia de bociógenos en la misma, preferentemente del tipo de metales que compiten con el yodo, como el mercurio, el arsénico o el litio. Estos elementos contribuyen a la presencia de bocio endémico (96-98) y, dado que el estado de Hidalgo tiene problemas de hidroarcenicismo crónico además de ser productor de mercurio, este comentario deberá ser considerado por las autoridades de salud.

Algunos estudios han revelado también que las aguas contaminadas con *E. coli* se relacionan con el bocio endémico (99) y este elemento tampoco ha sido considerado en la región.

3.2 En el contexto del consumo adecuado de yodo, la propuesta de la OMS/UNICEF/ICCIDD para asegurar el monitoreo de la yodación de la sal en forma eficaz, asume que si los requerimientos diarios de una persona son 200 µg de yodo, el

consumo cotidiano de sal debe ser entre 5-20 g. Para lograr esto, la sal de consumo debe contener 20 partes por millón (ppm) de yodo. Si se agregan otras 20 ppm para compensar las pérdidas por almacenamiento, el nivel requerido de yodo en la sal debe ser de 40 ppm, que equivalen a 65 ppm de yodato de potasio (100). Los criterios de adecuación del programa se encuentran, si 90% o más de las muestras de sal analizadas en los hogares, en las escuelas y tiendas, se identifican como adecuadamente yodatadas (19). En nuestro estudio solamente 50% de las muestras de sal analizadas tuvo más de 50 ppm de yodato. Esto pone en evidencia que en estas áreas la yodación de la sal no es efectiva y que quizás no ha sido consistente, como también se ha demostrado en otros estudios (30, 84). Esto explicaría la persistencia de los TDY, no solamente en las formas clínicas y evidentes, también en las formas subclínicas, a pesar de que la mayoría de los sujetos entrevistados en nuestro estudio, consumió adecuada cantidad de sal industrializada, adquirida en tiendas.

4. APLICABILIDAD DE LOS INDICADORES EVALUADOS Y PROPUESTAS.

A continuación se discute la utilidad observada de los indicadores evaluados y su aplicabilidad potencial.

4.1 Yoduria de las madres contrastada con el valor de TSH en el recién nacido para diagnóstico de hipotiroidismo congénito.

Considerando como mejor punto de corte 100 µg yodo/ L, la posibilidad de que la yoduria baja de las madres (que traduce deficiencia de yodo) identifique a los niños con TSH por arriba de 13.3 mU/L o hipotiroidismo (sensibilidad de la prueba), es de 61 a 71%. La posibilidad de que una yoduria normal identifique a los niños con TSH menor a 13.3 mU/L o normal es de 58% es decir, la especificidad de la prueba. Con estos valores, la capacidad de esta para identificar correctamente a los niños es de 67%. Si se toma en cuenta que una prueba diagnóstica clínica perfecta sería la que tuviera sensibilidad y especificidad de 100%, una prueba de tamizaje perfecta sería la que tuviera una sensibilidad de 100%, sin importar la especificidad (41, 42). De acuerdo a lo anterior, la utilidad de casi 70% para detectar niños en riesgo de hipotiroidismo por deficiencia la ubicaría como prueba adecuada. Sin embargo, para su interpretación deben tomarse en cuenta las limitaciones ya citadas en otra sección, además de la posibilidad de que las madres disminuyan la ingestión de alimentos y líquidos en las últimas horas previas al parto, con el efecto de disminuir la excreción urinaria de yodo y, sobrestimar el resultado de deficiencia en este grupo de mujeres. Con esta base la mejor aplicación sería, determinar yoduria en mujeres en el último trimestre del embarazo como tamizaje, en su visita a la clínica de control prenatal, al club de embarazadas o al control con parteras empíricas, y sustentar estrategias grupales de suplementación inmediata con aceite yodado en la población en riesgo.

4.2 Yoduria en escolares comparada con el valor de volumen de tiroides por ultrasonido para diagnóstico de bocio endémico.

La yoduria baja en escolares es capaz de identificar a los niños con volumen de tiroides mayor de 6.8 cc en 40% de ellos (sensibilidad), con una especificidad de 70%, es decir, la yoduria normal fue capaz de identificar a los niños sin bocio por ultrasonido

en 7 de cada 10 casos. Con estos valores, la capacidad de la prueba para clasificar correctamente a los escolares es de 70%. Estos datos son importantes en áreas de baja prevalencia o de prevalencia no conocida de TDY, en las cuales los valores normales de yoduria identificarán a niños sin crecimiento de tiroides. Estos resultados son consistentes con los encontrados en otros estudios (15, 36, 84) y, se ratifica que la prueba sola, no es adecuada como prueba de escrutinio.

4.3 Yoduria en embarazadas comparada con el valor de volumen de tiroides por ultrasonido para diagnóstico de bocio endémico.

En embarazadas la yoduria mostró una sensibilidad tan baja como en los escolares, con una especificidad hasta de 74% y una capacidad de clasificar correctamente a las mujeres de 70%. Estos resultados invalidan a la yoduria como buena prueba para identificar bocio endémico, tomando en cuenta un punto de corte para diagnóstico. Sin embargo, la distribución grupal de los valores, permite determinar la proporción de sujetos en riesgo de padecer deficiencia leve, moderada o severa de yodo.

Este resultado es importante, pues si no hay otro recurso se pudiera utilizar la yoduria aún en áreas de baja prevalencia o de prevalencia no conocida y evaluar posteriormente, con pruebas más sensibles para identificar bocio. En cuanto a los valores predictivos calculados y de acuerdo al Teorema de Bayes, estos resultados coincidirían con las premisas siguientes: el valor predictivo positivo disminuye si la prevalencia es baja (42).

4.4 Nueva clasificación de bocio por palpación en escolares comparada con el volumen de tiroides por ultrasonido, para diagnosticar bocio endémico.

La posibilidad de diagnosticar bocio con la nueva clasificación en 3 grados en escolares con bocio por USG es hasta de 70%, y la posibilidad de que con la nueva clasificación se identifique como normal a niños sin bocio por USG es hasta de un 97%, clasificando correctamente a los sujetos en un 91% a expensas de la especificidad. Estos resultados quizás reflejan el hecho de que en niños pequeños es más difícil explorar tiroides, aun con manos entrenadas. Sin embargo, la sensibilidad lograda fue mejor que la observada en otros estudios con la clasificación anterior (93). El alto valor de

especificidad sugiere también su mayor utilidad en regiones de baja prevalencia o con prevalencias no conocidas de bocio endémico.

4.4 Nueva clasificación de bocio por palpación en embarazadas comparada con el volumen de tiroides por ultrasonido, para diagnosticar bocio endémico.

En este grupo, la prueba identificó como portadoras de bocio 94% de las mujeres con crecimiento de tiroides por USG, y como normales 85% de las mujeres sin crecimiento de la glándula, valores que permiten que la nueva clasificación de bocio clasifique correctamente 80% de las embarazadas. Es importante mencionar, que la utilidad de la prueba puede estar determinada por, la facilidad de la palpación del cuello de un adulto y de clasificar a la tiroides como normal o anormal y, a la alta concordancia lograda entre las evaluadoras.

Desde el punto de vista epidemiológico, la sensibilidad y especificidad alcanzadas supera a las encontradas por otros autores (36) con la clasificación de bocio en 5 grados (38%). Finalmente, tomando en cuenta la facilidad de realizar la exploración física en las mujeres, la bondad de la nueva clasificación de bocio en tres grados, los valores de sensibilidad, especificidad y utilidad de la prueba y la evidencia de bocio endémico en esta muestra de mujeres embarazadas, permiten sugerir la extensión de las encuestas de bocio a este grupo de la población.

Estos resultados sugieren la posibilidad de utilizar la nueva clasificación de bocio, aún en la práctica clínica cotidiana en la exploración de pacientes con tiroidopatía, caracterizada por bocio de cualquier causa. Desde el punto de vista clínico, la identificación de bocio por palpación implica una evaluación más subjetiva, pues se determina mediante la valoración teórica del peso de la glándula en gramos, asumiendo que el peso normal es de 20 g. Este peso fue determinado a partir de piezas de autopsia, sin considerar que una glándula fijada en formol no revela las condiciones "in vivo". La definición de bocio clínicamente, es "una glándula crecida dos veces de lo normal, es decir de 40 g". La determinación del peso de la glándula depende más de la apreciación del clínico evaluador, por lo que la aplicación de esta clasificación puede ser pertinente (101-105).

4.5 La combinación en paralelo de la nueva clasificación de bocio por palpación en 3 grados más yoduria, comparadas con volumen de tiroides por ultrasonido en escolares.

El análisis de los resultados de ambas pruebas evaluadas simultáneamente con la propuesta de Riegelman, permitió conocer la utilidad de las pruebas al agregar el dato clínico de hipotiroidismo clínico o subclínico que estuvo más correlacionado a la deficiencia de yodo (después de evaluar cada uno de ellos), y que en este caso fue baja talla para la edad. Este primer modelo de análisis implicó tomar el resultado como positivo si las dos pruebas fueron positivas. Si alguna de ellas fue negativa, se agregó la evaluación del indicador clínico mencionado; si este resultado fue positivo, el resultado combinado de las 3 pruebas fue considerado positivo. De esta forma, el resultado de la combinación fue que ambas pruebas tuvieron una posibilidad de diagnosticar a los niños con crecimiento de tiroides por USG sólo en 40% de los casos y cuando ambas pruebas fueron negativas tuvieron una posibilidad de identificar a los niños con tiroides normal hasta en 99% de los escolares. Este resultado puede deberse a que una persona puede no tener datos de hipotiroidismo, aunque la glándula esté crecida por estar compensando la deficiencia.

El segundo modelo de análisis propuesto por Knapp y Miller, implicó tomar como resultado positivo si ambas pruebas fueron positivas o si cualquiera de ellas lo fue, y dio como resultado un incremento de la sensibilidad hasta de 85% y una especificidad hasta del 80%. Los resultados muestran la ventaja de utilizar este modelo en el análisis de datos de estudios epidemiológicos, pues combinadas así las pruebas, se incrementa la sensibilidad por arriba de la obtenida en ambas pruebas por separado, aún sacrificando especificidad.

4.6 La combinación en paralelo de la nueva clasificación de bocio por palpación en 3 grados más yoduria, comparadas con volumen de tiroides por ultrasonido en embarazadas.

El análisis de los resultados de ambas pruebas evaluadas simultáneamente al agregar el dato clínico que estuvo más correlacionado con el volumen tiroideo por USG, y que

en este caso fue la menor altura del fondo uterino para la edad gestacional. De esta forma, se identificó con bocio endémico 84% de mujeres con crecimiento de tiroides por USG, si ambas pruebas fueron negativas, la posibilidad de identificar como normales a las mujeres sin crecimiento de tiroides fue de 71%. La mejor alternativa para evaluar la combinación de pruebas en paralelo, fue al considerar como positivos si ambas pruebas fueron positivas o si solo alguna de ellas lo fue, con posibilidad de identificar como portadoras de bocio endémico al 100% de las mujeres bocio por USG con valores por arriba de 15 cc Si ambas pruebas fueron negativas se identificó como normales al 56% de las embarazadas con volumen de tiroides normal por USG. Estos resultados permiten sugerir que en escolares, en quienes técnicamente es más difícil explorar tiroides, se combinen en paralelo ambas pruebas al realizar estudios de monitoreo de programas para eliminar los TDY, ya que ambas evalúan carencia de yodo en diferente magnitud, la yoduria baja con o sin repercusiones clínicas o subclínicas y la otra una de las consecuencias más evidentes de la deficiencia crónica, el bocio endémico.

En embarazadas el hallazgo de la alta sensibilidad y especificidad de la exploración física de la glándula tiroides, utilizando la nueva clasificación de bocio en 3 grados, apoya la recomendación de utilizar solamente esta prueba, siempre y cuando los evaluadores logren niveles de concordancia por lo menos del 70%, como los alcanzados en este estudio. En caso contrario se hace necesaria la combinación de ambas pruebas, para sustentar así las intervenciones inmediatas y mediatas en los grupos con susceptibilidad de padecer TDY. Esto adquiere relevancia cuando no se cuenta con el recurso de la determinación de TSH al nacimiento de sus hijos, para identificar hipotiroidismo congénito.

CONCLUSIONES.

- ◆ La yoduria es capaz de identificar hasta 70% de neonatos, escolares y embarazadas sin hipotiroidismo o bocio. Sin embargo, el resultado único no es útil como prueba de tamizaje para identificar hipotiroidismo congénito o bocio endémico.
- ◆ Analizar globalmente los valores de yoduria, permite evidenciar la magnitud de la deficiencia de yodo en el grupo evaluado.
- ◆ Para diagnóstico de bocio endémico, la nueva clasificación en 3 grados por palpación de tiroides (OMS/UNICEF/ICCIDD, 1995) como prueba única, es más sensible que la clasificación anterior en 5 grados (91% vs. 38%).
- ◆ La sensibilidad de la nueva clasificación, es mayor en las embarazadas que en los escolares, bajo la premisa de una exploración física por evaluadores con alta concordancia. La alta especificidad de este método es importante en áreas de baja prevalencia de bocio.
- ◆ La combinación de ambas pruebas en paralelo es capaz de identificar como positivos entre 90-100% de los sujetos evaluados.
- ◆ Los resultados sugieren, enfatizar en los programas de monitoreo para la yodación eficaz de la sal de consumo, tanto humano como animal.
- ◆ Se sugiere hacer estudios de prevalencia y utilizar los indicadores evaluados.
- ◆ Estos resultados muestran la importancia de incluir a las embarazadas en las encuestas de bocio.
- ◆ Es necesario hacer estudios sobre bociógenos contaminantes del agua, pues 3 de cada 10 sujetos en la región consumen agua no potable.
- ◆ La aplicación de la nueva clasificación de bocio endémico en 3 grados, puede ser útil en la evaluación clínica de la glándula tiroides.

OTROS RESULTADOS DE INTERES

Finalmente se realizó análisis discriminante para identificar los casos clasificados correctamente, y tratar de encontrar un perfil que caracterizara a los clasificados en forma incorrecta, de acuerdo a la distribución de variables en los grupos establecidos con los resultados de las pruebas: determinación de yoduria (grupo de deficientes y no deficientes) y a la nueva clasificación de bocio por palpación (grupos 0, 1, 2).

En escolares:

Yoduria baja.

El análisis discriminante de la yoduria baja mostró que el 67% de los escolares se clasificó correctamente al concurso de todas las variables (Cuadro 13). Esta información coincide con la utilidad global de la prueba que ya había sido calculada. En contraparte no se identificó ningún perfil de variables, que caracterizara a los clasificados incorrectamente.

Cuadro 13.
ESCOLARES CORRECTAMENTE CLASIFICADOS DE ACUERDO A RESULTADOS
DE YODURIA, POR ANALISIS DISCRIMINANTE.
N=300

| Grupo actual | Grupo de predicción | |
|----------------|---------------------|---------|
| | 1 | 2 |
| 1 (>100 µg/L) | (74.2%) | (25.8%) |
| 2 (< 100 µg/L) | (34.7%) | (65.3%) |

Casos correctamente clasificados: 66.75%.

Grupo 1: Sin deficiencia de yodo. Grupo 2: Con deficiencia

ESTA TESIS NO DEBE
CALIR DE LA BIBLIOTECA

Nueva clasificación de bocio por palpación de tiroides propuesta por OMS/UNICEF/ICCIDD.

En análisis discriminante para la nueva clasificación de bocio por palpación mostró, que el 84.87% de los escolares fue correctamente clasificado al conjugar todas variables evaluadas (cuadro 14). Este dato también coincide con el valor de la utilidad global de la prueba en este grupo de niños (91%)

Cuadro 14.
CASOS CORRECTAMENTE CLASIFICADOS DE ACUERDO A LA NUEVA CLASIFICACION DE BOCIO POR PALPACION EN ESCOLARES, POR ANALISIS DISCRIMINANTE.
N=300

| Grupo actual | Grupo de predicción | | |
|--------------|---------------------|-------|-------|
| | 0 | 1 | 2 |
| 0 | 90.78% | 6.8% | 2.5% |
| 1 | 41.7% | 25.0% | 33.3% |
| 2 | 11.1% | 0.0% | 88.9% |

Casos correctamente clasificados: 84.87%

0: Tiroides normal. 1: Tiroides palpable, no se ve. 2: Tiroides palpable y visible

La evaluación del perfil de los escolares clasificados en forma incorrecta, solo revela que la edad fue de 6 a 8 años de edad, sin otra característica distintiva, dato que sería consistente, con los hallazgos ya referidos de la limitación de la edad para evaluar la glándula tiroides en niños pequeños.

Análisis discriminante en embarazadas:

Nueva clasificación de bocio por palpación de tiroides propuesta por OMS/UNICEF/ICCIDD El análisis discriminante para esta nueva clasificación de bocio por palpación mostró que el 90% de los casos fue correctamente clasificado, cuando se combinaron todas las variables (cuadro 15).

Cuadro 15
CASOS CORRECTAMENTE IDENTIFICADOS DE ACUERDO A LA NUEVA CLASIFICACION DE BOCIO POR PALPACIÓN EN EMBARAZADAS, POR ANALISIS DISCRIMINANTE.
N=300

| Grupo actual | Grupo de predicción | | |
|--------------|---------------------|-------|-------|
| | 0 | 1 | 2 |
| 0 | 94.8% | 5.2% | 0% |
| 1 | 13.5% | 81.1% | 5.4% |
| 2 | 0% | 25.0% | 75.0% |

Casos correctamente clasificados: 90.20%

0: Tiroides palpable. 1: Tiroides palpable, no se ve. Tiroides palpable y visible

Al analizar las características de las mujeres clasificadas en forma incorrecta, solamente la presencia de sobrepeso pareció distinguirlas, lo cual dificultaría la evaluación de la glándula en estas mujeres.

COLABORACION INTERINSTITUCIONAL

Para este estudio se contó con la participación conjunta del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y el Grupo de Investigación Interinstitucional en Epidemiología y Sistemas de Salud del Estado de Hidalgo, que incluyó a personal de nivel central y regional del IMSS y de los Servicios de Salud del Estado de Hidalgo (SSEH).

Además de las instituciones participantes, por un convenio especial se obtuvo la colaboración del Instituto Nacional de Referencia Epidemiológica (INDRE) y del Laboratorio Estatal de la Secretaría de Salud, en Pachuca, Hgo.

Las muestras se tomaron por duplicado, para realizar el control de calidad de los métodos, el cual se llevó a cabo de acuerdo a los lineamientos de laboratorio de las Instituciones participantes.

Las determinaciones de TSH neonatal se realizaron en el Instituto Nacional de Perinatología como parte del programa de Tamizaje que lleva a cabo la SSA

PERSONAL PARTICIPANTE

La investigadora fue la responsable de coordinar actividades de: toma de muestras, análisis de las mismas entre el área de campo y su envío al Laboratorio Estatal y al INDRE así como de las otras instituciones locales. La Dra. Irma Gutiérrez, titular de los SSEH, estuvo a cargo de facilitar la colaboración interinstitucional a nivel estatal y participará activamente en las fases de desarrollo de políticas de intervención. La Dra. Diana Lechuga, endocrinóloga del Hospital General de la Secretaría de Salud en Pachuca, Hgo. y Jefe de la Unidad de Investigación en Salud, participó en la coordinación de las actividades de campo en el Estado de Hidalgo, particularmente a nivel hospitalario. En cada hospital se requirió la participación de médicos internos y una enfermera para obtener muestras de sangre de cordón al momento del nacimiento, así como la recolección de muestras de orina en la madre. Participaron 2 enfermeras, una trabajadora social y una licenciada en nutrición en cada municipio para llenar las cédulas de información y coleccionar las muestras de orina en escolares. La investigadora y la Dra. Lechuga estuvieron a cargo de la exploración de tiroides y del uso de la ultrasonografía para la medición del tamaño de la glándula en las escuelas y hospitales incluidos.

La Universidad de Emory participó en el entrenamiento a las endocrinólogas para la evaluación del tamaño de tiroides por ultrasonido.

CONSIDERACIONES ETICAS

El presente estudio siguió los lineamientos internacionales e institucionales propuestos para la investigación en humanos. Se solicitó consentimiento escrito de las mujeres participantes en la investigación, y en el caso de los niños, del padre o tutor. Los resultados obtenidos se manejaron confidencialmente con las Autoridades de Salud en el Estado de Hidalgo. En los casos encontrados con cualquier trastorno por deficiencia severa de yodo se trató en la forma recomendada por la OMS/UNICEF/ ICCIDD (19).

REFERENCIAS.

1. Hetzel BS. The Story of Iodine Deficiency. 1st ed. Great Britain: Oxford Medical Publications, 1989: 3.
2. Organización Mundial de la Salud. El yodo y la salud. Bol Oficina Sanit Panam 1994; 117: 562.
3. Hetzel BS. The iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. Lancet 1983; 2: 1126. Maberly AU. Iodine deficiency disorders: contemporary scientific issues. J Nutr, 1994; 124: 1473s.
4. Organización Panamericana de la Salud. Lucha contra el bocio endémico, el cretinismo y la deficiencia de yodo. Bol Oficina Sanit Panam 1986; 10: 162.
5. Dumont JE, Ermans AM, Maenhaut C, Copée F, Stanbury JB. Large goitre as a maladaptation to iodine deficiency. Clin Endocrinology 1995; 43: 1.
6. Delange F. The disorders induced by iodine deficiency. Thyroid 1994; 4: 107.
7. Dunn JT, Van-Der-Haar F. Guía práctica para la corrección de la deficiencia de yodo. Consejo Internacional para el Control de los Desórdenes Debidos a la Deficiencia de Yodo (ICCID). OMS/UNICEF. 1992: 7.
8. Beck-Peccoz P, Cortelazzi L, Preziati D. Maturation of pituitary-thyroid function in the anencephalic fetus. 4th Thyroid Symposium. Brain and thyroid. Acta Med Austriaca 1992; 19: 72.
9. Bleichrodt N, Born M. A meta-analysis of research on iodine and its relationship to cognitive development. In: Stanbury J, ed. The damaged brain of iodine deficiency. New York: Cognizant Communications, 1994: 195.
10. Boyages SC. Iodine deficiency disorders. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77: 587.
11. II taller Nacional sobre Deficiencia de Yodo en la Población de Ureña, Estado Táchira. Deficiencia de Yodo en Venezuela y su Prevención. En: Ediciones Cavendes. Caracas, Venezuela: Fundación Cavendes, 1993: 45.
12. Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AW. Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. Am J Med 1992; 91: 363.
13. Maberly AU. Iodine deficiency disorders: contemporary scientific issues. J Nutr 1994; 124: 1473 s.
14. Noguera AZ. Eliminar la deficiencia de yodo: un reto de fin de siglo. Bol Oficina Sanit Panam 1994; 117: 483.
15. Wilders-Truschnigin MM, Warnkrob H, Leb G, Langstegert W, Ebert O, Tiran A, Dobnig H, Passath A, Lanzer G, Drexhage HA. The effect of treatment with levothyroxine or iodine on thyroid size and thyroid growth stimulating immunoglobulins in endemic goitre patients. Clin Endocrinology 1993; 39: 281.
16. Laurberg P. Editorial: Iodine intake- What are we aiming at ? J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 17.
17. Benmiloud M, Lamine M, Gutekunst R, Teichert HM, Wood G, Dunn JT. Oral iodized oil for correcting iodine deficiency: optimal dosing and outcome indicator selection. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 20.
18. Glinoer D, De-Nayer P, Delange F, Lemone M, Toppet V, Spehl M, Grûn JP, Kinthaert J, Lejeune B. A randomized trial for the treatment of mild iodine deficiency during pregnancy: maternal and neonatal effects. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 258.

19. Einagar B, Eltom M, Karlsson A, Ermans A, Gebre-Medhin M, Bourdoux P. The effects of different doses of oral iodized oil on goiter size, urinary iodine, and thyroid-related hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 891.
20. Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH, Felton CV. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid stimulating hormone in the fetus. *N Engl J Med* 1991; 324: 532.
21. DeLong GR. Observations on the neurology of endemic cretinism. In: DeLong GR, Robbins J, Condliffe PG, eds. *Iodine and the brain*. New York: Plenum Press, 1989: 231.
22. Cao XY, Jiang XM, Dou ZH. Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. *N Engl J Med* 1994; 331: 1739.
23. Nurez J, Couchie D, Aniello F. Thyroid hormone effects on neuronal differentiation during brain development. 4th Thyroid Symposium- Thyroid and Brain. *Acta med Austriaca* 1992; 19: 36.
24. Hetzel BS. Iodine deficiency and fetal brain damage. *N Engl J Med* 1994; 331: 1770.
25. Robbins J, Lakshmanan M. The movement of thyroid hormones in the central nervous system. 4th thyroid Symposium- Brain and Thyroid. *Acta Med Austriaca* 1992; 19: 21.
26. Martínez-Galan JR, Pedraza P, Santacana M, Rey FE, Escobar GM, Ruiz-Marcos A. Early effects of iodine deficiency on radial glial cells of the hippocampus of the rat fetus. A model of neurological cretinism. *J Clin Invest* 1997; 99: 2701.
27. Leonard JL. Regulation of T3 production in the brain. 4th Thyroid Symposium- Brain and Thyroid. *Acta Med Austriaca* 1992; 19: 5.
28. Chin WW. Current concepts of thyroid hormone action: progress notes for the clinician. *Thyroid Today* 1992; 15: 1.
29. Organización Mundial de la Salud. Declaración de Quito para la yodación universal de la sal. *Bol Oficina Sanit Panam* 1994; 117: 559.
30. Stacpoole H. El bocio endémico en México. 1a. Ed. México: Consejo de Salubridad General, 1994: 3.
31. López G, Tovar E, González T, Chávez A, Maisterrena J. Bocio Endémico en México: Hidalgo, situación actual. *Memorias de la XXXII Reunión Anual de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología A.C. Acapulco, Gro.* 1992:29.
32. World Health Organization. A role for nongovernmental organizations in monitoring the iodine content of salt in northern India. *Bull World Health Organ* 1995; 73: 71.
33. Jekat FW. Thyroid volume and urinary iodine in school children and adolescents in Slovakia after 40 years of iodine prophylaxis. *Exp Clin Endocrinol* 1994; 102: 394.
34. *Nutrición en la Comunidad. VI Congreso Nacional de Investigación en Salud Pública.* Cuernavaca, Mor. 1995.
35. Rosado J, Bourges H, Saint-Martin B. Deficiencia de vitaminas y minerales en México: Una revisión crítica del estado de la información. I. Deficiencia de minerales. *Salud Publ Mex* 1995; 37: 130.
36. World Health Organization/UNICEF/ICCIDD. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodination. WHO/NUT/94.6, 1995.

37. Dirección General de Epidemiología. Encuesta de áreas con deficiencia de yodo. Secretaría de Salud, México, 1994. (Documento interno).
38. Frigato F, Cerisara D, De Vido D, Garola E, Girwli ME, Insolia C, Nacamulli D, Tato L, Vianello-Dro A, Busnardo B. Epidemiological survey of goiter and iodine deficiency in Veneto region. *J Endocrinol Invest* 1966; 19: 734.
39. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia. Estado Mundial de la Infancia, 1998; Nutrición. Nueva York, NY. UNICEF, 3 UN Plaza: 15.
40. World Health Organization/UNICEF/ICCIDD. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control programmes. WHO/NUT/93.2, ed. Joint Consultation (1992). Geneva: WHO, 1992.
41. Riegelman RK, Hirsch RP. Como estudiar un estudio y probar una prueba: lectura crítica de la literatura médica. *Bol Of Sanit Panam* 1991; 111: 489.
42. Knapp R, Miller C. Clinical epidemiology and biostatistics. Baltimore, Maryland: National Medical Series from Williams & Wilkins, 1992: 31.
43. Pacaud D, Van-Vliet G, Delvin E, Garel L, Chad Z, Delange F, Deal CH. Clinical case seminar. A third world endocrine disease in a 6- year-old North american boy. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2574.
44. Dunn J, Crutchfield H, Gutekust R, Dunn A. Two simple methods for measuring iodine in urine. *Thyroid* 1993;3:119.
45. Arroyo P, Garcia D, Llerena C, Quiroz S. Subcutaneous fat accumulation during pregnancy in a malnourished population. *Br J Nutr* 1978; 40: 485.
46. Browner W, Black D, Newman T, Hulley S. Estimación del tamaño de la muestra y de la potencia. En *Diseño de la Investigación Clínica. Un enfoque epidemiológico Versión Española* Barcelona, España. Ediciones Doyma. 1993; 13: 153-
47. Anonymus. Blood collection on filter paper for neonatal screening programs. (2nd de.) Villanova PA: National Comitee for Clinical Laboratory Standards, July 1992. NCCLS Document LA4-A2 (vol 12).
48. Ali-O Iodine deficiency disorders: a public health challenge in developing countries. *J Nutr* 1995; 11: 517.
49. Trowbridge FL. Coordinated strategies for controlling micronutrient malnutrition. A technical workshop. *J Nutrition* 1993; 123: 775.
50. Vijayaraghavan K. Strategies for control of micronutrient malnutrition. *Indian J Med Res* 1995; 102: 216.
51. Lal RB, Srivastava VK, Chandra R. A study of spectrum of iodine deficiency disorders in rural area of Uttar Pradesh. *Indian J Public Health* 1996; 40: 10.
52. Tiwari BD, Godbote MM, Chattopadhyay N, Mandel A, Mithal A. Learning disabilities and poor motivation to achieve due to prolonged iodine deficiency. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 782.
53. Sagartz JE, Jhiang SM, Tong Q, Capen CC. Thyroid stimulating hormone promotes growth of thyroid carcinomas in transgenic mice targeted expression of the *ret/PTC1* oncogene. *Lab Invest* 1997: 76: 307.
54. Grebé SK. Follicular thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24: 761.
55. Kung AW, Lao TT, Low LC, Pang RW, Robinson JD. Iodine insufficiency and neonatal hyperthyrotropinaemia in Hong Kong. *Clin Endocrinol Oxford* 1997; 46: 315.

56. López – Jiménez F, Rhode L, Luna-Jiménez M. Problemas y soluciones en la interpretación de pruebas diagnósticas. *Rev Inv Clin* 1998; 50: 65.
57. Delange F, Benker G, Caron P, Eber O, Ott W, Peter F, Podoba J, Simescu M, Szybinsky Z, Vertongen F, Vitti P, et al. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standardization of values for assessment of iodine deficiency. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 180.
58. Valeix P, Preziosi P, Rossignol C, Farnier MA, Hercberg S. Relationship between urinary iodine concentration and hearing capacity in children. *Eur J Clin Nutr* 1994; 48: 54
59. Levav M, Cruz ME, Mirsky AF. EEG abnormalities, malnutrition, parasitism and goitre: a study of schoolchildren in Ecuador. *Acta Paediatr* 1995;84: 197.
60. Allen LH. Nutritional influences on linear growth: a general review. *Eur J Clin Nutr* 1994;48:75
61. Kondo K, Levy A, Lightman SI. Effects of maternal iodine deficiency and thyroidectomy on basal neuroendocrine function in rat pups. *J Endocrinol* 1997: 152: 423.
62. Akanji AO, Mainasara AS, Akinlade KS. Urinary iodine excretion in mothers and their breast-fed children in relation to other childhood nutritional parameters. *Eur J Clin Nutr* 1996; 50: 187.
63. Wada L, King JC. Trace element nutrition during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1994;37: 574.
64. Foo LC, Zanaib T, Nafikudin M, Letchuman GR. Salt: an ineffective vehicle for iodine delivery to young children in rural Sarawak. *Ann Endocrinol Paris* 1996;57:
65. Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Pinchera A, Leoli F, Rago T, Bartolomei AM, Vitti P. Effect of iodized salt on thyroid volume of children living in an area previously characterized by moderate iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1136.
66. Ermans AM. Prevention of iodine deficiency disorders by oral iodized oil. *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 545. 66.1 Chaouki ML, Benmiloud M. Prevention of iodine deficiency disorders by oral administration of lipiodol during pregnancy. *Eur J Endocrinol* 1994; 136: 547.
67. Cobra C, Muhilal, Rusmil K, Rustama D, Djatnika, Suwardi SS, Permaesih D, Muherdiyantiningsih, MartutiS, Semba RD. Infant survival is improved by oral iodine supplementation. *J Nutr* 1997; 127: 574.
68. Burrow G. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis. In: *Thyroid function & disease*. Philadelphia, PA. W.B. Saunders Company. 1990: 141.
69. Mengrelli C, Yiannakou L, Pantelakis S. The screening programme for congenital hypothyroidism in Greece: evidence of iodine deficiency in some areas of the country. *Acta Paediatr Suppl* 1994; 394: 47.
70. Ares S, Escobar-Morreale H, Quero J, Durá, S, Presas MJ, Herruzo R. Neonatal hypotiroxinemia: effects of iodine intake and premature birth. *J Clin Endocrinol metab* 1997; 82: 1704.
71. Neuman CG, Harrison GG. Onset and evolution of stunting in infants and children. Examples from the Human Nutrition Collaborative Research Support Program. Kenya and Egypt studies. *Eur J Clin Nutr* 1994; 48: s90.

72. LaFranchi S. Newborn screening and thyroid disease in infancy. Serono Symposia. In: A Current Review of Pediatric Endocrinology. Washington, D.C. The Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society, 1993: 185.
73. Grant DB, Fuggle P, Tokar S, Smith I. Psychomotor development in infants with congenital hypothyroidism diagnosed by newborn screening. *Acta Med Austriaca* 1992; 19: 54.
74. Sullivan KM, May W, Nordenberg D, Houston R, Maberly GF. Use of thyroid stimulating hormone testing in newborns to identify iodine deficiency. *J Nutr* 1997; 127: 55
75. Kumar S. Indicators to monitor progress of National Iodine Deficiency Disorders Control programme (NIDDCP) and some observations on iodised salt in west Bengal. *Indian J Public Health* 1995; 39: 141.
76. Wolde-Gebriel Z, West C, Gebru H, Tadesse A, Fisseha T, Gabre P, Aboye CH, Ayana G, Hautvast J. Interrelationship between vitamin A, iodine and iron status in schoolchildren in Shoa Region, Central Ethiopia. *Br J Nutr* 1993; 70: 593.
77. Jooste PL, Badenhorst CJ, Schutte CH, Faber M, Van Staden E, Oelofse A, Aalbers C. Endemic goitre among undernourished schoolchildren in eastern Caprivi Namibia. *S Afr Med J* 1992; 81: 571.
78. Jooste PL, Faber M, Badenhorst CJ, Van-Staden E, Oelofse A, Schutte CH. Nutritional status of primary school children with endemic goitre in Caprivi, Namibia. *Centr Afr J Med* 1994;40: 60.
79. Azizi F, Kimiagar M, Ghazi AA, Nafarabadi M. The effects of iodized oil injection in eu- and hypothyroid iodine deficient girls. *J Endocrinol Invest* 1997;20: 18.
80. Burrows G. Thyroid diseases in pregnancy. In: *Thyroid function & disease*. Philadelphia, PA. W.B. Saunders Company. 1990: 292.
81. Glinoe D, DeNayer P, Burdoux P. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 276.
82. Becks GP, Burrows GN. Thyroid disease and pregnancy. *Med Clin North Am* 1991; 75: 121.
83. Kabyemela EA, Swinkels LM, Chuwa MM, Ross HA, Dolmans RW, Benraad TJ. Thyroid function studies in normal pregnant Tanzanian women. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 54: 58.
84. Gutekunst R, Smolarek H, Hasenpusch U, Stubbe P, Fridrich HJ, Wood WG, Scriba P. Goitre epidemiology: thyroid volume, iodine excretion, thyroglobulin and thyrotropin in Germany and Sweden. *Acta Endocrinologica* 1986; 112: 494.
85. Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, Kivisaari L. Thyroid gland: US screening in middle-aged women with no previous thyroid disease. *Radiology* 1989; 173: 507.
86. Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, Kivisaari L. Thyroid gland: US screening in a random adult population. *Radiology* 1991; 181: 683.
87. Fajardo-Gutierrez A, Tatsuko L, Garduño J, Hernández-Hernández D, Martínez-garcía MC. Consistencia y validez de una medición en la investigación clínica pediátrica. Definición, evaluación y su interpretación. *Bol Med Hosp Inf Mex* 1991; 48: 367.
88. May SI, May WA, Bourdoux PP, Pino S, Sullivan KM, Maberly GF. Validation of a simple, manual urinary iodine method for estimating the prevalence of iodine deficiency disorders, and interlaboratory comparison with other methods. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1441.

89. Furnee CA, Pfann GA, van der Haar F, van del Heide D, Hautvast JG. New model for describing urinary iodine excretion: its use for comparing different oral preparations of iodized oil. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 1257.
90. Fournée CA, Van der Haar F, West CE, Hautvast JG. A critical appraisal of goiter assessment and the ratio of urinary iodine to creatinine for evaluating iodine status. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 1415.
91. Departamento Epidemiología Clínica y Bioestadística Universidad McMaster, Hamilton Ontario, Canadá. Como leer revistas médicas. Para aprender sobre una prueba diagnóstica. *Rev Inv Clin* 1988; 40: 73.
92. Blum M. Practical application of modern technology in thyroid evaluation. In: *The thyroid gland*. Van Middlesworth, L. (ed.), Year Boock Medical Publishers, Chicago, 1986: 47-67.
93. Hagedoüs L, Perrild H, Poulsen L, Andersen J, Holm B, Schnohr P, Jensen G, Hansen J. The determination of thyroid volume by ultrasound and its relationship to body weight, age, and sex in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 260.
94. Rao PS, Lakshmy R. Role of goitrogens in iodine deficiency disorders & brain development. *Indian J Med Res* 1995; 102: 223.
95. Lakshmy R, Rao PS, Sesikeran P. Iodine metabolism in response to goitrogen induced altered thyroid status under conditions of moderate and high intake of iodine. *Horm Metab Res* 1995; 27: 450.
96. Dumont JE, Corvilain B, Contempre B. The biochemistry of endemic cretinism: roles of iodine and selenium deficiency and goitrogens. *Mol Cell Endocrinol* 1994; 100: 163.
97. Van-Mannem JM, Van-Dijk A, Mulder K, de Baets MH, Menheere PC, van der Heide D, Mertens PL, Kleinjans JC. Consumption of drinking water with high nitrate levels causes hypertrophy of the thyroid. *Toxicol Lett* 1994; 72: 365.
98. Contempre B, Le Moine O, Dumont JE, Deneff JF, Many MC. Selenium deficiency and thyroid fibrosis. A key role for macrophages and transforming growth factor beta (TGF- α). *Mol Cell Endocrinol* 1996; 29: 7.
99. Gaitán E. Goitrogens in food and water. *Annual Review of Nutrition* 1990; 21: 39.
100. OMS/UNICEF/ICCIDD/PAMM/MI. Monitoring universal salt iodization programmes. 1995; Jan: 8-12.
101. Kung AW, Chan LW, Low LC, Robibson JD. Existence of iodine deficiency in Hong Kong, a coastal city in southern China. *Eur J Clin Nutr* 1996; 50: 569.
102. Burrow G. Nontoxic goiter-diffuse and nodular. In: *Thyroid function & disease*. Philadelphia, PA. W.B. Saunders Company. 1990: 141.
103. Christensen SB, Tibblin S. The reability of the clinical examination of the thyroid gland. *Ann Chir Gynaecol* 1985; 74: 151.
104. Nelson M, Wickus G, Caplan R, Beguin E. Thyroid gland size in pregnancy. An ultrasound and clinical study. *J Reproductive Medicine* 1987; 12: 888.
105. Brander A, Viikinkoski P, Tuuha J, Voutilainen L, Kivisaari L. Clinical versus ultrasound examination of the thyroid gland in common clinical practice. *J Clin Ultrasound* 1992; 20: 37.
106. Miyai K, Ishibashi K, Kawashima M. Two-site immunoenzymometric assay for thyrotropin in dried blood samples on filter paper. *Clin Chem* 1981; 27: 1421.
107. Tseng Y, Burman K, Baker J, Wartofsky L. A rapid, sensitive enzyme-linked immunoassay for human thyrotropin. *Clin Chem* 1985; 31: 1131

ANEXO 1

CRITERIOS DE ELIMINACION DE TDY COMO UN PROBLEMA DE SALUD PUBLICA

| INDICADOR | METAS |
|--|----------------|
| 1. YODATACION DE LA SAL Proporción de muestras de sal de consumo en las casas, efectivamente yodatada. | > 90% |
| 2. YODO URINARIO Proporción por debajo 100 mg/dl Proporción por debajo 50 mg/dl | < 50% < 20% |
| 3. TAMANO DE TIROIDES (Escolares 6 – 12 años) Proporción con crecimiento de tiroides, por palpación o ultrasonido. | < 5% |
| 4. TSH NEONATAL Proporción con niveles >5 mU/l sangre total. | < 3% |

OMS/UNICEF/ICCIDD, 1995

ANEXO 2

DESCRIPCION DE TECNICAS.

Métodos de laboratorio: Las técnicas empleadas para las diferentes pruebas descritas han sido estandarizados y utilizados por el PAMM, de la Escuela de Salud Pública, Universidad de Emory. Este estudio ofreció una oportunidad para validarlos en el campo con miras a futuras aplicaciones, especialmente para programas de monitoreo y evaluación de intervenciones a nivel nacional.

Evaluación de tiroides por exploración física. La nueva clasificación de bocio desarrollada por el Consejo internacional para Eliminar los TDY: OMS/UNICEF/ICCIDD fue utilizado para graduar el tamaño de bocio mediante palpación (36), de acuerdo a esto se clasifica como 0 =tiroides normal, 1= tiroides palpable, no se ve con el cuello en posición normal, 2= tiroides palpable y visible a distancia.

El examinador puede estar a la espalda o de frente al examinado y acomoda sus dedos inmediatamente arriba de la horquilla esternal. La maniobra para determinar si la estructura que se palpa por encima del cartílago tiroides se trata de la glándula tiroides, es pedirle al sujeto examinado, que trague y la tiroides se desplaza. Si el crecimiento de la glándula no fue mayor que la falange distal de la persona examinada se consideró normal (36).

Ultrasonido de tiroides. La determinación del volumen tiroideo mediante ultrasonido fue realizado utilizando una unidad portátil Phillips con un transductor de 7.5 MHz

El evaluador se situó frente al examinado cuando éste se mantuvo sentado a su mismo nivel. Se aplicó gel en el transductor y éste se deslizó sobre los planos anterior, ancho y profundidad de ambos lóbulos de la glándula. La determinación del volumen se determinó por edad y se basó en la fórmula propuesta por Blum en 1986. Con estos valores se realizó una gráfica percentilar, para identificar la distribución grupal de los valores. Se utilizó como punto de corte para normalidad los valores por debajo de la percentila 97 (36).

Excreción urinaria de yodo. Se colectaron muestras casuales de orina, en vasos desechables, los cuales se virrieron en tubos de plástico con tapa de rosca. Se transportaron al laboratorio para mantenerse en refrigeración hasta su procesamiento mediante el método manual de digestión ácida modificado, basado en la reacción de Sandell-Kolthoff (36, 74).

Hormona estimulante de tiroides (TSH). La colección de muestras de sangre de cordón al nacimiento se realizó en papel filtro, para determinación de TSH neonatal. Previa identificación de cada papel tamiz se tomaron 4 gotas gruesas de sangre directamente del segmento pinzado de cordón con la ayuda de un gotero y se colocaron en los círculos marcados en cada papel. Se sometió a proceso de secado y fueron enviados al INPER para su procesamiento. El método para determinar TSH se basó en un inmunoensayo ligado a enzimas (ELISA), basado en los principios de detección de anticuerpos (36, 106, 107).

Saturación de yodo en la sal. La saturación de yodo en la sal se determinó por métodos tritrimétricos rápidos estandarizados por el Consejo Internacional para Eliminar los Trastornos por Deficiencia de Yodo. El método es colorimétrico, altamente sensible y semicuantitativo, pues da una concentración aproximada. El color resultante de la interacción del reactivo con la sal, se comparó con una carta de colores, entre más fuerte fue el color azul, mayor el contenido de yodo en la sal (ICCIDD) (29, 100).