



**INSTITUTO POLITÉCNICO
NACIONAL**

ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA



**SECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

**Determinación del límite superior de referencia de TSH,
en una población de individuos en la ciudad de México**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRIA EN CIENCIAS
CIENCIAS DE LA SALUD
Área Investigación Clínica

PRESENTA:

Armando Flores Rebollar

Directores de Tesis:

Externo: M. en C. Luis Eduardo Morales Buenrostro

Interno: M. en C. Raúl Rojas Martínez

Octubre de 2011



SIP-14-BIS

INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL

SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la Ciudad de México, D.F. siendo las 13:00 horas del día 27 del mes de Octubre del 2011 se reunieron los miembros de la Comisión Revisora de Tesis, designada por el Colegio de Profesores de Estudios de Posgrado e Investigación de ESM para examinar la tesis titulada:

"Determinación del límite superior de referencia de TSH, en una población de individuos en la ciudad de México"

Presentada por el alumno:

Flores

Apellido paterno

Rebollar

Apellido materno

Armando

Nombre(s)

Con registro:

A	1	0	0	8	2	0
---	---	---	---	---	---	---

aspirante de:

Maestría en Ciencias de la Salud

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **APROBAR LA TESIS**, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

LA COMISIÓN REVISORA

Directores de tesis

M. en C. Raúl Rojas Martínez

M. en C. Luis Eduardo Morales
Buenrostro

Dr. Juan Rodríguez Silverio

Dr. Francisco Javier Flores Murrieta

Dr. Eleazar Lara Padilla

PRESIDENTE DEL COLEGIO DE PROFESORES

Dr. Eleazar Lara Padilla





INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

CARTA CESIÓN DE DERECHOS

En la Ciudad de **México** el día **05** del mes **Octubre** del año **2011**, el que suscribe **Armando Flores Rebollar** alumno del Programa de **Maestría en Ciencias de la Salud** con número de registro **A100820** adscrito a **La Escuela Superior De Medicina**, manifiesta que es autor intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección del **M. en C. Raúl Rojas Martínez y el M. en C. Luis Eduardo Morales Buenrostro** y cede los derechos del trabajo intitulado "**Determinación del limite superior de referencia de TSH, en una población de individuos en la ciudad de México**", al Instituto Politécnico Nacional para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección de correo electrónico **afcalatrava@yahoo.com**. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Armando Flores Rebollar

Nombre y Firma

Este trabajo fue realizado en el Instituto Nacional de Ciencias
Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Dpto. de Medicina Interna
Bajo la Dirección del Dr. Luis E. Morales Buenrostro
Y la asesoría académica en la ESM del IPN bajo la Dirección
del Dr. Raúl Rojas Martínez

INDICE

Abreviaturas	6
Índice de cuadros, tablas y figuras	7
Resumen	8
Abstract	10
1. Introducción.....	12
2. Antecedentes	15
3. Justificación.....	20
4. Objetivos	22
4.1. Objetivo General	22
4.2. Objetivos Particulares	22
5. Material y Métodos	23
5.1 Diseño del estudio.....	23
5.2 Población.....	23
5.3 Tamaño de la muestra y tipo de muestreo.....	23
5.4 Criterios de selección.....	24
5.5 Variables a Medir.....	25
5.6 Descripción de los procedimientos.....	25
5.7 Análisis estadístico.....	28
6. Resultados	29
7. Discusión.....	36
8. Conclusiones.....	45
9. Perspectivas.....	46
10. Bibliografía	48
11. Anexos	54
11.1. Anexo No. 1	54
11.2. Anexo No. 2	56
11.3. Anexo No.3.....	57

Abreviaturas

TSH	Hormona estimulante de la tiroides o Tirotropina
HT	Hormonas tiroideas
T4	Tiroxina
T3	Triyodotironina
TPO	Peroxidasa tiroidea
MIT	Monoyodotironina
DIT	Diyodotironina
TRH	Hormona liberadora de la TSH
NIS	Simportador Na^+/I^-
RIA	Radioinmunoanálisis
IME	Inmunoensayo
APO	Anticuerpos antiperoxidasa
ATG	Anticuerpos antitiroglobulina
NHANES III	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de los EUA III
NACB	Academia Nacional de Bioquímica Clínica de los EUA
INCMyNSZ	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

INDICE DE CUADROS, TABLAS Y FIGURAS

1. **Cuadro 1** pág.18
2. **Cuadro 2** pág.19
3. **Tabla 1** pág. 30
4. **Tabla 2** pág. 31
5. **Figura 1** pág. 33
6. **Tabla 3** pág. 34
7. **Tabla 4** pág. 35
8. **Tabla 5** pág. 37
9. **Tabla 6** pág. 41
10. **Tabla 7** pág. 42
11. **Tabla 8** pág. 43

RESUMEN

DETERMINACIÓN DEL LÍMITE SUPERIOR DE REFERENCIA DE TSH, EN UNA POBLACIÓN DE INDIVIDUOS EN LA CIUDAD DE MÉXICO

INTRODUCCIÓN: El establecimiento de los intervalos de referencia de la Tirotropina (TSH) ha cambiado durante las últimas décadas. Este punto es de vital importancia, debido a que la TSH tiene una gran sensibilidad, reflejando con precisión los cambios en la concentración de las hormonas tiroideas a nivel tisular.

OBJETIVOS: Determinar el límite superior normal para la TSH en una población de referencia de acuerdo a los criterios de la NACB (National Academy of Clinical

Biochemistry) aunado al examen ultrasonográfico de tiroides. **MÉTODOS:** El estudio se realizó en voluntarios sin enfermedad tiroidea conocida. Se reclutaron 456 individuos (18 a 66 años) la mayoría fue personal médico del hospital. A los cuales se aplicó un cuestionario para definir sus datos demográficos, antecedentes familiares, co-morbilidades, administración de contraste yodado, medicamentos consumidos y se les realizó medición de las hormonas tiroideas, anticuerpos anti-tiroideos, exploración física de la tiroides, ultrasonido tiroideo y registro de la ecogenicidad tiroidea. **RESULTADOS:** De los 456 sujetos, 199 H/256 M, con edad promedio de 28.6 ± 8.0 , la prevalencia de anti PO fue de 9.3% y anti Tg 10.3%. La media de TSH para la población total fue de 2.74 ± 2.87 y la percentila 97.5 fue de 7.57 mUI/L. La población de referencia se limitó a 267

sujetos (42% se eliminaron), el promedio de esta población fue de 2.11 ± 1.71 , la percentila 97.5 fue de 6.09 mUI/L. **CONCLUSIONES:** El límite superior en esta población, es el más alto encontrado en los estudios epidemiológicos similares, y más si consideramos que la población es joven y el sistema de selección ha sido estricto. Las posibles explicaciones caen dentro de la especulación, más estudios deben realizarse en nuestra población.

Palabras Claves: TSH; Valores de Referencia, Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea

ABSTRACT

DETERMINATION OF THE UPPER LIMIT OF TSH REFERENCE, IN A POPULATION OF INDIVIDUALS IN MEXICO CITY

Context: The establishment of the reference intervals of thyrotropin (TSH) has changed during the last decades. This point performs vital importance, due to the fact that the TSH has a great sensibility, reflecting accurately the changes in the concentration of the thyroid hormones at tissue level. **Objectives:** To define the normal upper limit for the TSH in a reference population according to the NACB (National Academy of Clinical Biochemistry) criteria united to the ultrasonographic examination of the thyroid. **Patients and Methods:** The study was realized in volunteers without known thyroid disease. We recruited 456 individuals (18 to 66 years), the majority was a medical personnel of the hospital. To which a questionnaire was applied to define demographic information, family history, co-morbidities, administration of iodinated contrast material, drugs taken and underwent measurement of the thyroid hormones, thyroid antibodies, thyroid physical examination, thyroid ultrasound and record of the thyroid echogenicity. **Results:** Of 456 subjects, 199 H/256 M, the mean age of volunteers was 28.6 ± 8.0 , the prevalence of TPO-Ab was 9.3 % and 10.3 % Tg-Ab. The mean TSH for the total population was of 2.74 ± 2.87 and the percentila 97.5 was of 7.57 mUI/L. The reference population was limited to 267 subjects (42 % was eliminated), the mean

of this population was 2.11 ± 1.71 , the percentila 97.5 was of 6.09 mUI/L.

Conclusions: The upper reference limit in this population is the highest found in similar epidemiological studies, especially if we consider that the population is young and the selection system has been strict. The possible explanations fall into speculation; more studies must be realized in our population.

Key words: TSH; reference values; Thyroid peroxidasa antibody

1. INTRODUCCION

Las hormonas tiroideas son de suma importancia para el desarrollo y crecimiento, además de participar en la regulación diaria del metabolismo de probablemente todas las células de todo el organismo. Por lo tanto, anomalías mayores en la función tiroidea pueden tener consecuencias graves.

La tirotropina (TSH) tiene una relación logarítmica-lineal inversa con la T4 libre y siempre que el eje hipotálamo-hipófisis se encuentre intacto, la TSH sérica es el índice más sensible de la función tiroidea (1). Una TSH sérica elevada aunada a una T4 libre sérica normal es denominado como hipotiroidismo subclínico y es considerado como un factor de riesgo para progresión a hipotiroidismo clínico y para un número de desordenes clínicos, principalmente cardiovasculares, cognitivos y psiquiátricos (2). El diagnóstico de hipotiroidismo subclínico (HS) siempre va a depender, de la definición del límite normal superior de TSH sérica.

Tradicionalmente, los límites superiores de TSH se fijaban entre 4 a 6.0 mUI/L. Sin embargo la NACB (National Academy of Clinical Biochemistry) publicó en el 2003 sus guías para el diagnóstico y monitorización de las enfermedades tiroideas (1). Los autores recomendaron reducir el límite superior del rango de referencia de la TSH. Los motivos para este raciocinio fueron que el límite superior de TSH utilizado, no discriminaba con seguridad entre eutiroideos e individuos con

hipotiroidismo leve o disfunción tiroidea mínima. Esto fue atribuido por los autores, a una discrepancia entre los estudios debido a una selección heterogénea de la población libre de enfermedad, a una carencia de sensibilidad en los ensayos para la detección de anticuerpos antitiroideos y a las distintas metodologías empleadas en los estudios, para determinar la TSH.

Las guías de la NACB, recomendaron una metodología y un grupo de criterios para establecer el rango de TSH, haciendo hincapié en la selección de la población de referencia. Basándose en el riesgo incrementado de hipotiroidismo en aquellos individuos con más de 2.0 mUI/L, dato arrojado por el estudio de Whickham (3), la NACB recomendó que el límite superior del rango normal de TSH, debería disminuirse a 2.5 mUI/L (1).

Reducir el límite superior de TSH, resultaría en un incremento del porcentaje de la población con hipotiroidismo subclínico, con un alto impacto social, clínico, económico y con importante repercusión a la salud pública. En la clínica Mayo de Rochester, Minn, se analizó durante 12 meses, todas las determinaciones de TSH realizadas por el laboratorio y examinaron a todos aquellos individuos sin una historia de enfermedad tiroidea, se usaron 2 límites superiores para la TSH y fueron comparados, 3.0 vs 5.0 mUI/L. Se revisaron 75882 pacientes sin enfermedad tiroidea, y fueron clasificados como hipotiroideos 4 veces más con el límite de 3.0 comparado a 5.0 mUI/L, 20.0 vs 4.64 %, respectivamente; es decir que 1 de cada 5 pacientes sin enfermedad tiroidea serán clasificados a tener hipotiroidismo subclínico (4).

En un centro hospitalario de referencia o tercer nivel, una disminución de los

límites superiores de la TSH, conllevaría a que un gran grupo de individuos “normales”, fueran clasificados a tener “hipotiroidismo bioquímico”. Tal cambio debería incrementar dramáticamente el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico y por lo tanto la necesidad de investigar, monitorizar y posiblemente aumentar significativamente el tratamiento con hormonas tiroideas (4).

2. ANTECEDENTES

El establecimiento de los intervalos de referencia de la TSH ha cambiado durante las últimas décadas. Este punto es de vital importancia, debido a que la TSH tiene una gran sensibilidad, reflejando con precisión los cambios en la concentración de las hormonas tiroideas a nivel tisular. Esto ha llevado a ser el analito aconsejado como escrutinio de primera línea en la evaluación del estatus funcional tiroideo, aunque esto implica consideraciones especiales, la mayoría de las sociedades médicas de endocrinología y tiroides la colocan como el primer escrutinio en los algoritmos de diagnóstico.

Desde la introducción y el uso del radioinmunoanálisis (RIA) en las primeras determinaciones de tirotropina (TSH), la sensibilidad de los ensayos ha incrementado más de 100 veces; los primeros ensayos de uso clínico de TSH por RIA tenían una sensibilidad analítica de 1 a 2 mUI/L. El uso del inmunoensayo (IME) no isotópico en la medición de TSH incrementó notablemente la sensibilidad de los ensayos (5), en la actualidad se recomienda el uso de ensayos con un límite de 0.02 mUI/L o menos (3ª generación) (1).

La mejoría en la sensibilidad de los ensayos para la determinación de TSH, se acompañó de una “disminución” de los límites superiores de los intervalos de referencia, los primeros intervalos de referencia recomendados para la definición de eutiroidismo por RIA oscilaban entre 2.0 a 15.2 mUI/L, pero estos se fueron contrayendo a 0.5 a 7.0 mUI/L y en los últimos años se ha considerado

como eutiroidismo al valor registrado entre 0.3 a 4.0 mUI/L (5), estos valores se determinaron en estudios trasversales en población abierta sin considerar o corregir la posibilidad de enfermedad tiroidea subyacente o contemplar factores de riesgo que comprometieran el “eutiroidismo” eje: tabaquismo, medicamentos, historia familiar y/o la presencia de anticuerpos anti-tiroideos . Sin embargo, en la década pasada se han publicado varios estudios epidemiológicos de un alto impacto en la práctica clínica, los cuales han llevado a reconsiderar el límite superior de referencia “tradicional”. El estudio que originó este cambio y planteó nuevas interrogantes fue el estudio de Whickham, un seguimiento de una cohorte de 2779 individuos durante 20 años, llevado a cabo en el Reino unido, con el objetivo principal de determinar la incidencia y la historia natural de la enfermedad tiroidea, los individuos que tuvieron más de 2.0 mUI/L de TSH tuvieron mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo y el riesgo fue aún mayor cuando se sumaba la presencia de anticuerpos anti-peroxidasa (APO) (3). En el 2002 se publicó la III encuesta nacional de salud y nutrición de los EUA (NHANES III), en esta se realizó un escrutinio en 17,353 individuos, midiendo TSH, T4t, anticuerpos anti-TG y anti PO, de esta muestra se definió una población de referencia (sin enfermedad tiroidea, sin tomar medicamentos que afecten la función tiroidea, embarazo, bocio y presencia de anticuerpos anti-tiroideos). En la población total se registró una TSH (promedio, 2.5 y 97.5 percentilas) de 1.49 y 0.33 a 5.80 y en la población de referencia una TSH de 1.39 y 0.45 a 4.12, respectivamente (6). La notable diferencia entre los límites superiores de la población total y la de referencia, llevo a concluir en la necesidad de redefinir tanto los límites superiores

de la TSH tomando como base de escrutinio una población de referencia, así como la de reevaluar la indicación del tratamiento en el hipotiroidismo subclínico (1;7).

En los primeros estudios que se realizaron buscando establecer intervalos de referencia, se agruparon poblaciones sumamente heterogéneas, esto ocasionó una amplitud importante en los límites de referencia, varios de los estudios fueron realizados en donadores de sangre, con escasa selección de la población tomada. Agregándose a esto la limitación de los kits o técnicas de laboratorio utilizadas en ese período y la ingestión de yodo en la población evaluada. El último punto es un fenómeno que ha llamado la atención en los últimos años, con gran impacto en los resultados de diferentes estudios. El inicio de campañas en los años 50' de yodación de la sal y el intento de yugular la deficiencia de yodo en el mundo, ha cambiado radicalmente la epidemiología y presentación de los trastornos tiroideos. Es conocido que la deficiencia de yodo incrementa la posibilidad de hipertiroidismo o TSH con tendencia a los límites inferiores en la población adulta y el exceso de ingestión de yodo en la dieta incrementa la presencia de fenómenos auto inmunes en la tiroides con la consiguiente tendencia a la elevación de la TSH. Esto es claramente observado en los estudios epidemiológicos de EUA (exceso de yodo en la dieta) y los diferentes estudios europeos (la mayor parte con deficiencia de yodo) (8;9).

En el 2003 la NACB (National Academy Clinical Biochemistry) publicó sus Guías de consenso para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad tiroidea, en ellas se definió la población de referencia recomendada para la determinación del

intervalo de referencia de la TSH. Esta debe establecerse a partir de los límites de confianza del 95% de los valores logaritmicamente transformados de por lo menos 120 individuos sanos que no tengan las siguientes condiciones (1):

1. Bocio visible o palpable
2. Anticuerpos anti tiroideos detectables (Anti PO y anti TG)
3. Uso de medicamentos (excepto estrógenos)
4. Antecedentes familiares de disfunción tiroidea

En estas mismas guías la NACB basándose en el estudio de Whickham (3) donde se observó que el riesgo de hipotiroidismo era evidente cuando la TSH era > 2.0 mUI/L, estableció que el límite superior de TSH debería fijarse en 2.5 mUI/L, un límite muy por debajo de los intervalos de referencia utilizados por las distintas casa comercializadoras de equipos para medición de TSH. Esto llevó a la realización de varios estudios epidemiológicos en distintas regiones del mundo (6;8-12), encontrándose diferentes límites superiores de TSH muy por arriba del recomendado por la NACB. (Cuadro 1)

Cuadro 1. Comportamiento de la TSH en diferentes estudios en poblaciones sin enfermedad tiroidea conocida.

Estudio*	Mediana	Mínimo-Máximo	Percentilas 2.5-97.5
Kratzsch ⁽⁹⁾	1.31	0.05 - 14.5	0.30 - 3.63
NHANES III <i>población total</i> ⁽⁶⁾	1.39	-	0.45 - 4.12
NHANES III <i>México-Americanos</i> ⁽⁶⁾	1.36	-	0.43 - 3.91
Hamilton ⁽¹⁰⁾	1.35	<0.04 - 88.7	0.25 - 5.67
SHIP ⁽¹¹⁾	1.12	-	0.25 - 2.12
* Los resultados expresados de los estudios son de las poblaciones totales, sólo con exclusión de los enfermos tiroideos.			

3. JUSTIFICACION

La NACB (1) ha recomendado una nueva evaluación de los límites de referencias de la TSH sérica a los centros de referencia de enfermedades tiroideas, además de ser en estos momentos un tema de mucha controversia y más cuando el límite normal superior de TSH se extrapola al ítem también controvertido de la definición y tratamiento del hipotiroidismo subclínico (7), esto es de suma importancia ya que el diagnóstico del hipotiroidismo subclínico es bioquímico y se define como la elevación de la TSH por arriba del "límite superior de referencia" aunado a niveles de hormonas tiroideas dentro de la normalidad y los pacientes pueden estar asintomáticos o con síntomas no específicos. Por lo tanto el desplazamiento del límite superior de la TSH, cambia la epidemiología de una enfermedad. Fatourehchi *et al* (4) examinaron los resultados de las peticiones de TSH en los pacientes sin enfermedad tiroidea conocida de la Clínica Mayo de Rochester en un período de tiempo de un año, compararon 2 límites de TSH 3.0 vs 5.0 mUI/L, la disminución del límite a 3.0 mUI/L aumento más de 4 veces los individuos que tenían una TSH "elevada" (20.0% vs 4.64%). Resultando en una reclasificación de un gran número de pacientes de lo "normal" al "hipotiroidismo subclínico". Esto conllevará a la necesidad de mayor investigación, vigilancia y seguimiento clínico, además de incrementar el uso de tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas en pacientes en los cuáles no se ha demostrado contundentemente su beneficio terapéutico.

Desde el inicio de la medición de TSH en México, ha habido pocos estudios realizados que hayan tratado este punto, la mayoría pequeños y con una población poco seleccionada. Hasta la fecha este es el único estudio realizado en población mexicana, utilizando la población de referencia aconsejada por la NACB. Tampoco existe en la literatura nacional datos sobre prevalencia de anticuerpos anti tiroideos en población abierta, ni determinaciones de volúmenes tiroideos por ultrasonografía, base de la vigilancia epidemiológica del estatus de la ingestión de yodo en la población, objetivos secundarios de este estudio.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL:

- Determinar el intervalo superior de referencia para la TSH en una población seleccionada de adultos jóvenes con los criterios de la NACB

4.2. OBJETIVOS PARTICULARES:

- Establecer la prevalencia de anticuerpos anti peroxidasa
- Registrar los volúmenes tiroideos y anomalías en la ecografía tiroidea

5. MATERIAL Y METODOS

5.1) Diseño del estudio

Estudio trasversal.

5.2) Población

El estudio fue realizado en sujetos voluntarios convocados dentro del Instituto Nacional de Ciencia Médica y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMyNSZ), sanos, particularmente sin enfermedad tiroidea conocida. Los grupos convocados e invitados a participar fueron médicos residentes de todas las especializaciones, principalmente medicina interna, estudiantes e internos de pregrado de medicina, así como estudiantes de la escuela de enfermería del instituto, personal de enfermería y administrativo. El estudio se llevó a cabo en el INCMyNSZ, de mayo del 2010 a mayo del 2011.

5.3) Tamaño de la muestra y tipo de muestro

El tamaño de la muestra fue por conveniencia en un muestreo no probabilístico. De los sujetos convocados se les aplicó un cuestionario, para definir sus datos demográficos, antecedentes heredo familiares, co-morbilidades y medicamentos consumidos (ver anexo 1), exploración física de la glándula, ecografía tiroidea y

medición de las concentraciones séricas de TSH. Los valores de TSH obtenidos de la población de referencia fueron utilizados para calcular los límites de referencia.

5.4) Criterios de selección

Se sometieron a escrutinio todos los individuos voluntarios que respondieron a nuestra convocatoria: sanos, sin enfermedad tiroidea conocida. Del grupo sometido a escrutinio se extrajo la población de referencia, bajo los siguientes criterios de exclusión recomendados por la NACB (criterios modificados):

Criterios de inclusión para población de escrutinio:

1. Individuos mayores de 18 años
2. Sin enfermedad tiroidea conocida o antecedente de enfermedad tiroidea
3. Sin co-morbilidad no tiroidea (ej.: Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial, hepatopatía crónica, etc.)

Criterios de Exclusión para población de referencia:

1. Historia personal de antecedentes heredero familiares de distiroidismo
2. Presencia de bocio
3. Anticuerpos anti-PO y/o anti-TG detectados
4. Ingestión de medicamentos, excepto estrógenos.
5. Co-morbilidad de enfermedades autoinmunes

6. Alteración estructural y/o del patrón ecográfico de la glándula tiroides

5.5) Variables a medir

Dentro de las principales variables se registraron como categóricas nominales el género (dicotómico) de los voluntarios, presencia de bocio (dicotómico), tabaquismo (dicotómico), antecedentes familiares de distiroidismo (dicotómico), uso de medicamentos (dicotómica). Como variables numéricas continuas se registraron la edad, TSH, T4 libre, T3T, anticuerpos anti PO, anti-TG y volumen tiroideo calculado por ultrasonido.

5.6) Descripción de los procedimientos

De los sujetos voluntarios sin enfermedad tiroidea conocida, se definió la población de referencia después de la contestación de un cuestionario auto aplicable; la exploración física de la glándula tiroides fue realizada por un solo investigador con amplia experiencia en el rubro. La realización del estudio ecográfico de la tiroides fue practicado también por un solo de investigador, definiendo el volumen tiroideo y la ecogenicidad de la glándula, debido a que el trastorno de la ecogenicidad es un predictor bien conocido de autoinmunidad tiroidea que precede a la aparición de anticuerpos anti tiroideos. Todos los voluntarios se sometieron a una flebotomía entre las 7:00 y 10:00 a.m., después de un ayuno no menor de 10:00 hrs. De las muestras obtenidas se midieron las

concentraciones séricas de TSH, T4 libre, T3t, anticuerpos anti-PO y anti-TG.

Solo fue realizada en una ocasión: exploración física de la glándula tiroides, examen ecográfico de la tiroides y una determinación sérica de la concentración de TSH, T4libre, T3t, anti PO y anti-TG.

Las pruebas de función tiroidea se midieron con el método de radioinmunoensayo utilizando el equipo de CIS BIO Internacional, France e Izotop Budapest Hungary
Con los siguientes rangos de valores:

Reproducibilidad		Rangos
Sensibilidad analítica		
T4 libre	<10% imprecisión total CV	(10.0-25.0 pmol/L)
0.65 pmol/L		
(RIA-GNOST® FT4)		
T3 total	<10% imprecisión total CV	(1.28-2.73 nmol/L)
0.15 nmol/L		
(RIA-GNOST® T3)		
TSH	<10% imprecisión total CV	(0.60-4.80 µIU/mL)
0.03 mUI/L		
(RIA-GNOST® TSH)		
Anti PO	<10% imprecisión total	(<40 IU/ml)
1.9 IU/ml		
(Anti-hTPO RIA KIT® anti-PO)		

Anti TG <10% imprecisión total ≤100 IU/ml)

2.0 IU/ml

(TGAB ONE STEP® anti-TG)

- El volumen tiroideo fue calculado por medio de ultrasonido (Logic pro 100 General Electric, transductor lineal 7.5 mHz) utilizando la fórmula de Brunn *et al* {altura x anchura x longitud x 0.52 de cada lóbulo, la suma de ambos lóbulos se considera el volumen total de la glándula} (15) y fue expresada en milímetros. El estudio fue realizado por un solo investigador y solo en una ocasión.

- La hipoecogenicidad tiroidea fue graduada según la escala de Zingrillo *et al* (16)

0. Ausente

1. Leve, cuando es comparado a una tiroides normal

2. Moderada o bien definida cuando es comparable a una tiroides normal

3. Acentuada, la ecogenicidad es similar al músculo esternocleidomastoideo.

Se utilizaron las siguientes definiciones para disfunción tiroidea. Para hipotiroidismo subclínico se consideró como una TSH >4.0 mUI/L con una T4L ≥10.0 pmol/L, hipotiroidismo clínico aquel con una TSH >4.0 mUI/L y una T4L <10.0 pmol/L, hipertiroidismo aquel que tuvo una TSH <0.1 mUI/L y una T4L ≥25.0

pmol/L e hipertiroidismo subclínico a la TSH <0.1 mUI/L con una T4L <25.0 pmol/L.

5.7) Análisis estadístico

Las variables categóricas nominales fueron presentadas como frecuencias y proporciones. Las variables numéricas continuas fueron analizadas para conocer su distribución mediante la prueba de Kolmogorov Smirnov, la TSH fue transformada logarítmicamente en caso de una distribución anormal utilizándose el programa CBstat 5.1.2, (paquete estadístico apegado a los criterios de la Federación Internacional de Química Clínica, *IFCC*); aquellas con distribución normal fueron presentadas como media y desviación estándar, mientras que aquellas con distribución anormal se mostraron con mediana y rango intercuartilico. Respecto a los niveles de TSH, se utilizarán como límites del rango de referencia la percentila 2.5 y 97.5. Para comparación de grupos se utilizó el Test exacto de Fisher y U de Mann-Whitney según aplicara el caso. Se usó el software estadístico SPSS 15.0.

6. RESULTADOS

Respondieron a nuestra convocatoria 456 voluntarios, todos ellos relacionados con el INCMYNSZ, tanto en la esfera laboral como académica sin embargo, más del 80% de los participantes fueron residentes o estudiantes de pregrado. Aunque no fue explorado en el cuestionario auto aplicado, más del 50% de los participantes son originarios del centro de la república (DF, Estado de México, Puebla, Hidalgo, Guanajuato, Veracruz, Michoacán, Morelos y Jalisco) que es un parangón de la población que es atendida en nuestro hospital y el 100% de los voluntarios tienen al menos 6 meses radicando en el DF.

La población total fue joven con una media de 28.6 ± 8.0 , solo 11 % de ellos fueron mayores de 40 años, las mujeres predominaron sobre los hombres 56.5/43.5%, las características de la población total son descritas en la tabla 1.

Tabla 1. Características de la población de escrutinio (n=456).

Variables	Hombres (n=199) n (%)	Mujeres(n=257) n (%)	P
Edad*	25.0 (24 – 28)	26.0 (24 – 35)	0.0001
AHF de distiroidismo	24 (11.4%)	38 (13.8%)	0.494
Presencia de morbilidades	25 (11.8%)	48 (17.4%)	0.097
Usuario de medicamentos	11 (5.2%)	39 (14.1%)	0.001
Administración de contraste yodado	1 (0.5%)	3 (1.1%)	-
IMC†	24.33 (22.4 – 27.3)	24.20 (21.7 – 27.8)	0.298
APO (UI/L)‡	12 (5.7%)	33 (12.0%)	0.001
ATG (UI/L)‡	10 (5.0%)	37 (14.4%)	0.001
APO/ATG §	15 (7.1%)	45 (16.4%)	0.002
T3T (nmol/L)*	1.93 (1.7 – 2.2)	1.88 (1.6 – 2.0)	0.023
T4L (pmol/L)*	18.20 (15.5 – 20.6)	14.16 (12.4 – 16.9)	0.0001
TSH (mUI/L)*	2.10 (1.4 – 3.1)	2.35 (1.7 – 3.2)	0.085

* Los valores son mediana y rango intercuartílico.

† IMC: Índice de masa corporal expresado en mediana y rango intercuartílico

‡ Presencia de anticuerpos en cifras significativas. APO: Anticuerpos antiperoxidasa. ATG: Anticuerpos antitiroglobulina.

§ APO y/o ATG en cifras significativas.

|| Test Exacto de Fisher y U Mann-Whitney

La exploración física y la ultrasonografía tiroidea, solamente se pudieron realizar en 427 voluntarios, debido a que algunos de los participantes ya no acudieron a la segunda fase de la evaluación. La característica de la población total de acuerdo

a la exploración física y ultrasonográfica se describe en la tabla 2.

Tabla 2. Características en la exploración física y los hallazgos ultrasonográficos en la población de escrutinio (n=427).

Variables	Hombres(n=186) n (%)	Mujeres (n=241) n (%)	p‡
<u>Exploración física de tiroides</u>			
Anormal	5 (2.7%)	24 (9.5%)	0.005
<i>Bocio difuso</i>	1 (0.5%)	7 (3.3%)	0.0472
<i>nódulo único</i>	1 (0.5%)	2 (0.8%)	0.596
<i>Aumento de la consistencia</i>	3 (1.6%)	8 (5.4%)	0.0411
Volumen total de la tiroides por US (ml)*	10.65 (8.8 – 13.0)	8.12 (6.3 – 10.5)	0.0001
Presencia de nódulos por US	8 (4.3%)	31 (12.9%)	0.002
<u>Ecogenicidad</u>			
Normal	111 (60.3%)	68 (28.5%)	0.0001
<u>Hipoecogenicidad†</u>			
<i>Leve</i>	42 (22.8%)	63 (26.4%)	0.004
<i>Moderada</i>	25 (13.6%)	78 (32.6%)	0.0001
<i>Acentuada</i>	6 (3.3%)	30 (12.6%)	0.0001

* Los valores son en mediana y rango intercuartílico

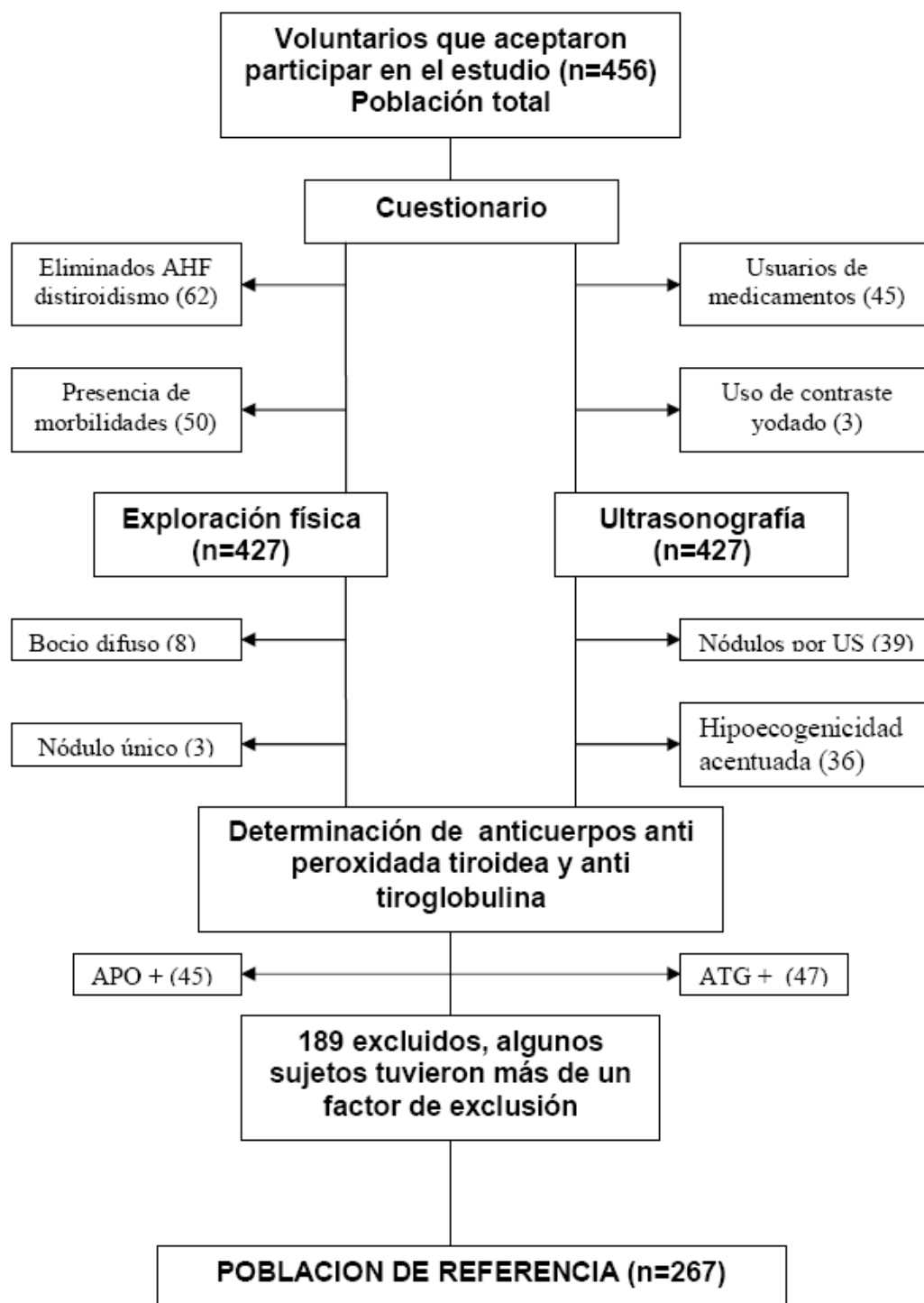
† Evaluación usando la escala de Zingrillo et al.

‡ Test Exacto de Fisher y U de Mann-Whitney.

Se desarrolló un diagrama de flujo para esquematizar la selección de la población de referencia a partir de la población total (Figura 1). Varios participantes mostraron más de un criterio para ser excluidos de acuerdo a la NACB. La ultrasonografía tiroidea motivo la exclusión de 75 (16.4%) individuos por situación

estructural o ecogénica, en cambio la exploración física excluyó a solo 11 (2.4%). El 9.13% de los voluntarios estudiados presentaron uno o más nodulaciones en la exploración ultrasonográfica, contrastando con el 0.70% detectado por exploración física, esta discrepancia es ya conocida y explicada por la sensibilidad de los equipos de ultrasonidos modernos.

Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de la población de referencia a partir de la población total.



La población de referencia fue compuesta de 267 voluntarios, se eliminaron por distintas causas 189 participantes, 41.5%. Como era de esperarse la población eliminada era predominantemente del género femenino, inclinando discretamente a la población de referencia a un predominio del género masculino. La población de referencia se describe en la tabla 3.

Tabla 3. Características observadas en la población de referencia (n=267).

Variables*	Hombres (n= 149)	Mujeres (n= 118)	p[§]
Edad	26.0 (24.0 – 28.0)	25.0 (24.0 – 32.0)	0.081
Usuario de medicamentos[†]	0	5 (3.8%)	-
IMC[‡]	24.33 (22.6 – 27.0)	23.60 (21.0 – 26.7)	0.167
Volumen total de la tiroides por US (ml)	10.24 (8.7 – 12.1)	8.05 (6.6 – 10.3)	0.001
T3T (nmol/L)	1.93 (1.7 – 2.1)	1.85 (1.6 – 2.0)	0.051
T4L (pmol/L)	18.40 (16.1 – 20.9)	14.54 (12.7 – 16.7)	0.001
TSH (mUI/L)	2.04 ± 1.69	2.20 ± 1.73	0.397

* Los valores son en mediana y rango intercuartílico

† Usuarías de estrógenos n(%)

‡ Índice de masa corporal

§ Test de U de Mann-Whitney

|| Media geométrica y DE

En este grupo de referencia no hubo diferencia de edad, IMC, solo hubo 5 mujeres que se encontraban tomando anticonceptivos durante la extracción de la

muestra, pero esto se encuentra permitido y no es motivo de exclusión, se observó desigualdad en el volumen tiroideo pero lo esperado por género y la disparidad en T4L, que aunque no se reconoce tradicionalmente una diferencia sexual, existen reportes en la literatura de ello y esto lo encontramos en nuestro estudio (17;18).

La distribución de los datos de las hormonas tiroideas y anticuerpos no siguieron una distribución normal de acuerdo a la prueba de Kolmogorov-Smirnov, pero el log-TSH se distribuyó normalmente y superó la prueba de KS.

Los intervalos de referencia de la TSH de los valores logarítmicamente transformados de la población de referencia son establecidos en la tabla 4.

Tabla 4. Intervalos de referencia para TSH establecidos en la población total y en la población de referencia seleccionados con los criterios establecidos por la NACB y la apariencia normal de la estructura tiroidea por ultrasonido.

Población	n	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	p 2.5	p 97.5
Total	456	2.74	2.79	2.25	0.03	45.0	0.70	7.57
Hombres	199	2.50	1.97	2.10	0.41	22.0	0.70	6.90
Mujeres	257	2.93	3.28	2.35	0.03	45.0	0.71	8.21
Referencia	267	2.11	1.71	2.15	0.50	7.75	0.73	<u>6.09</u>
Hombres	149	2.04	1.69	2.10	0.50	7.00	0.72	<u>5.76</u>
Mujeres	118	2.20	1.73	2.25	0.50	7.75	0.74	<u>6.52</u>

8. DISCUSION

El límite superior de referencia para la TSH determinado en nuestra población de referencia, se encontró muy por arriba del 2.5 mUI/L recomendado por la NACB. Este hallazgo concuerda con la mayoría de estudios epidemiológicos que han sido realizados utilizando los criterios de la NACB (9-12;17;19-21), donde este límite también fue superado y deja entredicho el rigor científico con el cuál fue establecido.

Es interesante mencionar, que el intervalo de referencia para TSH fijado en nuestra población, fue el más alto que ha sido registrado en otros estudios epidemiológicos con diseño similar o usando los criterios de la NACB (ver Tabla 5). Esto puede tener varias explicaciones, la principal es la sensibilidad analítica del equipo empleado en nuestro estudio (0.03 mUI/L), que aunque fue modificada para alcanzar un mejor desempeño y posiblemente una población particularmente afectada por enfermedad tiroidea subclínica subyacente, lo cual fue evidenciado por el alto porcentaje de individuos que fueron excluidos de la población base (42%).

Tabla 5. Comparación de los rangos de TSH con otros estudios realizados en población sana.

<i>Estudio</i>	<i>n</i>	<i>Mediana</i>	<i>Mínimo -Máximo</i>	<i>Percentilas 2.5 – 97.5</i>
<i>Kratzsch et al.</i>				
<i>Población total</i>	870	1.31	0.05 - 14.5	0.30 - 3.63
<i>Población referencia</i>	453	1.36	0.12 - 5.29	0.40 - 3.77
<i>NANHES III</i>				
<i>Población total</i>	16533	1.49	–	0.44 - 5.20
<i>Población referencia</i>	13344	1.39	–	0.45 - 4.12
<i>NANHES III</i>				
<i>México-Americanos total</i>	4729	1.40	–	0.41 - 5.30
<i>México-Americanos referencia</i>	3864	1.36	–	0.43 - 3.91
<i>Hamilton et al.</i>				
<i>Población total</i>	1861	1.35	0.04 – 88.7	0.25 – 5.67
<i>Población referencia</i>	766	1.32	0.36 – 4.79	0.54 – 3.37
<i>Rosario et al</i>				
<i>Población referencia</i>	960	1.40	0.35 – 4.80	0.43 – 3.24
<i>Este Estudio</i>				
<i>Población total</i>	456	2.25	0.03 – 45.0	0.70 – 7.57
<i>Población referencia</i>	267	2.15	0.50 – 7.75	0.73 – 6.09

Una posibilidad fisiopatológica que podría explicar el límite superior de TSH tan elevado, es una población expuesta a una excesiva ingestión de yodo en la dieta. El yodo en la dieta es uno de los principales factores ambientales reconocidos que influyen en la función de la glándula tiroides, la relación entre la ingestión de yodo y el riesgo de incidencia de enfermedades tiroideas, tiene un patrón en forma de U, es decir que hay un incremento en el riesgo tanto con la ingestión mínima y excesiva (22). El exceso de yodo y su repercusión en la función tiroidea, ha sido un fenómeno ampliamente estudiado en las últimas décadas, tanto desde el punto de vista fisiopatológico como epidemiológico. La glándula tiroides del adulto secreta alrededor de 80 µg de T4 al día, que equivale a 52 µg de yodo, cantidad de yodo que la glándula debe recambiar diariamente para mantener el balance. Habitualmente se considera que la recomendación

nutricional de yodo en un adulto deberá ser de 150 $\mu\text{g/d}$ (23). Muchas personas toleran un exceso crónico de yodo de 30 mg a 2 gr, sin presentar síntomas clínicos, sin embargo bioquímicamente existe una caída sérica persistente de T4 y T3 de 25 y 15 % respectivamente y una elevación de TSH de 2 mUI/L (23). La adaptación de la glándula normal al exceso de yodo es buena, aunque no perfecta, ya que los valores de T4 y TSH sugieren un desequilibrio en la secreción glandular. La principal adaptación al exceso de yodo esta dado por el simportador de Na^+/I^- (NIS), el cual se regula a la baja, disminuyendo el gradiente de transporte hacia el interior del tirocito(24).

El yodo ha sido incriminado en inducir o disparar autoinmunidad tiroidea. Esto es basado en estudios animales que sugieren una fuerte relación entre la ingestión de yodo y el desarrollo de tiroiditis autoinmune. En particular, la ingestión excesiva en animales genéticamente susceptibles acelera la tiroiditis, mientras la ingestión baja de yodo lo atenúa (22). Existen varios estudios observacionales en distintas poblaciones que pasaron de la deficiencia a la suficiencia o incluso al exceso en la ingestión de yodo en la dieta diaria, así como estudios de monitorización durante la intervención durante la insuficiencia de yodo con aceites yodados o yoduro de potasio; en estos estudios se observó un incremento en la prevalencia de anticuerpos antitiroideos y tiroiditis autoinmune (25-29).

En China se han realizado los estudios epidemiológicos más importantes, demostrando la importancia de la ingestión de yodo en la dieta. Debido a la diversidad y amplitud geográfica de este país, han podido identificar y seguir a poblaciones con diferentes ingestiones de yodo, desde deficientes hasta con

exceso. Los resultados son muy aleccionadores; la cohorte con exceso de yodo mostró una prevalencia significativamente incrementada de tiroiditis autoinmune y por ende hipotiroidismo clínico y subclínico (30-32). El seguimiento de la cohorte expuesta a una dieta excesiva en yodo durante 5 años, mostró también una incidencia acumulativa mayor para anticuerpos antitiroglobulina (33). En esta secuencia de estudios se evidenció por primera vez la influencia de la ingestión de yodo en los intervalos de referencia para la TSH, comparándose distintas regiones con deficiencia, suficiencia y excesiva ingestión de yodo respectivamente, y en esta última se encontró el intervalo más alto para la TSH, 0.59 a 5.98 mUI/L (21;34).

En los últimos años han incrementado los reportes en Latinoamérica de países con exceso de yodo en la dieta (ej. Brasil, Chile, Paraguay, Colombia)(35-37). Lo cual ha llevado a la identificación de un incremento en el fenómeno de distiroidismo (28;29;38-40) en algunas áreas de la región, que bien pueden ser explicados por el incremento de la ingestión de yodo en la dieta de la población. Aunque la última encuesta nacional sobre la ingestión de yodo en México, nos colocó como un país con ingestión óptima, una mediana de yodo urinario de 176 µg/L, esta encuesta fue realizada en 1999. Desgraciadamente en nuestro país, no existe monitorización de la yoduria en población, ni un programa nacional sobre la vigilancia de los trastornos asociados al yodo y la tiroides como recomienda la OMS y la UNICEF. Sin embargo se realizó recientemente un trabajo en el estado de Querétaro, en población escolar de algunos municipios de la Sierra Gorda, sitio centinela conocido por deficiencia de yodo y se detectó exceso en la ingestión de

yodo en la dieta en un porcentaje importante de escolares(41).

Esto último y todas las evidencias ya mencionadas anteriormente, abren la posibilidad de que la población que estudiamos haya estado expuesta a una ingestión crónica excesiva de yodo en la dieta y explique los resultados de nuestro trabajo. Por lo tanto la medición de yoduria, debe ser un objetivo a desarrollar y estudiar en futuras investigaciones en nuestra población.

Otro mecanismo fisiopatológico posible que explique las anormalidades halladas y el límite superior elevado de TSH encontrado en esta población estudiada, son la contaminación y los químicos ambientales. Este también ha sido un rubro ampliamente estudiado en los últimos años y se han identificado varios químicos en el ambiente que interfieren con la función tiroidea (42-46). Entre los químicos identificados se encuentran los bifenilos policlorados, dioxinas, éteres de difenil polibromados, pesticidas (DDT, HCB), químicos perfluorados (PFCs), ésteres de ftalatos, bisfenol A, perclorato y tiocianatos (47). Todos tienen distintos mecanismo de acción por los cuales trastornan la función tiroidea: inhiben la captación de yodo, actúan como agonistas o antagonistas a nivel del receptor nuclear de HT, interfieren en el transporte y metabolismo de las HT; todas estas acciones repercuten en el perfil hormonal y estructuralmente sobre la glándula (42;47). Aunque existen varios estudios sobre “interruptores” químicos de la función tiroidea, los químicos más estudiados han sido el perclorato y el tiocianato, los dos inhiben al NIS disminuyendo la captación del yodo por el tirocito. Esto provocaría una disminución en la concentración de T4 y una elevación de TSH con la posible formación de bocio, si se suma una dieta deficiente en yodo. La

NHANES III (2001-2002), en el brazo que evaluó la salud tiroidea midió perclorato y tiocianatos en orina, encontrando una asociación deletérea con los niveles hormonales tiroideos, principalmente en mujeres con dieta baja en yodo(48-50). En México no existen estudios epidemiológicos donde se haya investigado la presencia y los efectos de los percloratos en la población, aunque existen reportes en Latinoamérica de contaminación importante en Chile y en Argentina (51;52).

Fue interesante observar en este grupo estudiado, una prevalencia de APO similar a otros estudios epidemiológicos, aunque este grupo era compuesto principalmente por individuos que no superaban la 3ª década de la vida y es conocido que la prevalencia de APO y disfunción tiroidea es proporcional a la edad. Esto último también fue destacable, en nuestro grupo de estudio el hipotiroidismo franco y subclínico fue 2 a 3 veces mayor que lo reportado en estudios epidemiológicos de iguales características (6;8;13), ver tabla 6.

Tabla 6. Comparación de la prevalencia de APO* y distiroidismo con otros estudios.

Estudio	APO Positivos (%)			Hipotiroidismo clínico (%)			Hipotiroidismo subclínico (%)			Hipertiroidismo subclínico (%)		
	Total	H	M	Total	H	M	Total	H	M	Total	H	M
<i>Colorado, EUA^a</i>	-	-	-	0.4	-	-	8.5	-	-	0.9	-	-
<i>Nijmegen, Holanda^b</i>	13.9	8.6	18.5	0.4	0.2	0.6	4.0	3.0	4.9	0.8	0.4	0.6
<i>NHANES III, EUA^c</i>	10.1	5.9	14.7	0.3	-	-	4.3	-	-	0.7	-	-
<i>Este Estudio^d</i>	9.3	5.7	12.0	1.2	0.5	1.8	7.5	5.3	9.2	0.2	0	0.4

* Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea

a Límite superior de TSH 5.1 mU/L

b Límite superior de TSH 4.0 mU/L

c Límite superior de TSH 4.5 mU/L

d Ajustado para el hipotiroidismo subclínico correspondería a 7.3%.

El volumen tiroideo que fue registrado en la población de referencia, es parecido al reportado en poblaciones yodo-suficientes, encontramos la diferencia de género esperable. Hasta la fecha, este es el primer estudio donde se reporta el volumen tiroideo en población abierta en México (Ver Tabla 7).

Tabla 7. Estudios sobre volumen tiroideo

Estudio	Estudios epidemiológicos de volumen tiroideo (ml)			
	Año	País	Hombres	Mujeres
Gutekunst et al.	1986	Suecia	9.1 (3.3-27.4)†	6.9 (2.5-34)†
Berghout et al.	1987	Holanda	13.2 (6.7-20.4)†	8.2 (2.7-20.3)†
Tomimori et al ⁽⁵³⁾	1995	Brasil	12.1 (±4.4)*	9.7 (±3.9)*
Wesche et al	1998	Amsterdam	10.3 (± 3.4)*	6.9 (± 2.9)*
Barrère et al	2000	Francia	12.8 – 13.3	8.3-9.3
Rago et al ⁽⁵⁴⁾	2001	Italia	12.9 (± 3.6)*	9.2 (±2.9)*
Maravall et al ⁽⁵⁵⁾	2004	España	9.87‡	6.57 ‡
Este estudio	2011	México	10.7(±3.35)*	8.54(±2.62)*

Modificado de Maravall et al. Reference values of thyroid volume in a Healthy, non-iodine deficient Spanish population. Horm Metab Res 2004; 36:645-49.

*Media y DE

†Media y rango

‡Media

Ref. (53-55).

Creemos que la principal debilidad de nuestro estudio fue emplear un equipo de 2ª generación, cuando la recomendación es utilizar uno de 3ª generación (2), además utilizamos un inmunoensayo isotópico (IRMA), que aunque los expertos

en el área de hormonas tiroideas consideran a estos ensayos como el “Gold estándar” y el punto de comparación en situaciones controversiales en esta área; pero la realidad es que los inmunoensayos no isotópicos son los más utilizados en todo el mundo, incluido nuestro país.

Sin embargo, a pesar de lo mencionado, los demás estudios adolecen de cierta manera del mismo problema. Los distintos trabajos realizados hasta el momento han utilizado una gran variedad de equipos con diversas sensibilidades, a pesar de utilizar “kits” de 3ª generación, con distintas técnicas, diferentes anticuerpos; equipos y empresas algunos de ellos ya desaparecidos y por ello irreproducibles (56) . Aunado a esto se suma la distinta metodología y rigor para la selección de la población de referencia (ver Tabla 8).

Tabla 8. Datos de estudios recientemente publicados de intervalos de referencias para TSH.

Estudio	Tiempo de venopunción	Intervalo de referencia	Tamaño de la muestra		Excluidos por :		Equipos de TSH
			N	Excluidos %	Acs	US %	
Jensen et al	0800 – 0900	0.58 – 4.07	1441	31.6	17.3	No	AutoDELFIA
Völzke et al	?	0.25 – 2.12	4298	65.4	3.5	Si	Byk Sangtec
d'Herbomez et al	?	0.35 – 3.48	763	6.9	6.9	No	Access
Kratzsch et al	0800 – 1800	0.40 – 3.77	870	47.9	22.6	Si	Elecsys
Canaris et al	?	0.30 – 5.10	25 860	0	0	No	London Diagnostics
Hollowell et al	?	0.45 – 4.12	17 353	23.1	14.0	No	Nichols
Este estudio	0700 – 1000	0.73 – 6.09	456	42.0	20.2	Si (16.4%)	Cisbio

Consideramos que utilizamos una metodología precisa y rigurosa en la selección de nuestra población de referencia. Nuestro estudio arroja datos relevantes, sin antecedentes en la literatura nacional, aunque estos deben ser tomados con reserva por lo anteriormente mencionado.

9. CONCLUSIONES

Al igual que otros grupos y estudios epidemiológicos de similares características, encontramos que el límite superior de TSH se encuentra por arriba del 2.5 mUI/L recomendado por la NACB. El límite que determinamos en nuestra población de referencia supera a la mayoría de las poblaciones estudiadas y concuerda con poblaciones expuestas a excesos en la ingestión de yodo en la dieta diaria. Lo cual hace factible esta situación en nuestra población y deberá ser un punto a investigar a futuro.

10. PERSPECTIVAS

Los estudios futuros en este mismo proyecto, serán realizar una nueva medición de TSH con un nuevo equipo con una mayor sensibilidad analítica (0.001 mUI/L), lo cual se consideraría un equipo de 3ª generación y realizar mediciones de yodo urinario, ya que creemos que este puede estar influyendo en los resultados obtenidos. Hemos solicitado una enmienda al comité de ética e investigación para la recolección de muestras de orina; también solicitamos la ayuda a la *International Resource Laboratories for Iodine (IRLI) Network* red de laboratorios auspiciados por la OMS/UNICEF para la medición de las yodurias, estas se llevarán a cabo en laboratorio certificado del Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP) en Guatemala.

11. BIBLIOGRAFIA

- (1) Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003 Jan;13(1):3-126.
- (2) Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004 Jan 14;291(2):228-38.
- (3) Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995 Jul;43(1):55-68.
- (4) Fatourech V, Klee GG, Grebe SK, Bahn RS, Brennan MD, Hay ID, et al. Effects of reducing the upper limit of normal TSH values. *JAMA* 2003 Dec 24;290(24):3195-6.
- (5) Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. *Clin Chem* 1996 Jan;42(1):140-5.
- (6) Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Feb;87(2):489-99.
- (7) Wartofsky L, Dickey RA. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Sep;90(9):5483-8.
- (8) Hoogendoorn EH, Hermus AR, de VF, Ross HA, Verbeek AL, Kiemeny LA, et al. Thyroid function and prevalence of anti-thyroperoxidase antibodies in a population with borderline sufficient iodine intake: influences of age and sex. *Clin Chem* 2006 Jan;52(1):104-11.
- (9) Kratzsch J, Fiedler GM, Leichtle A, Brugel M, Buchbinder S, Otto L, et al. New reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones

based on National Academy of Clinical Biochemistry criteria and regular ultrasonography of the thyroid. *Clin Chem* 2005 Aug;51(8):1480-6.

- (10) Hamilton TE, Davis S, Onstad L, Kopecky KJ. Thyrotropin levels in a population with no clinical, autoantibody, or ultrasonographic evidence of thyroid disease: implications for the diagnosis of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Apr;93(4):1224-30.
- (11) Volzke H, Alte D, Kohlmann T, Ludemann J, Nauck M, John U, et al. Reference intervals of serum thyroid function tests in a previously iodine-deficient area. *Thyroid* 2005 Mar;15(3):279-85.
- (12) O'Leary PC, Feddema PH, Michelangeli VP, Leedman PJ, Chew GT, Knuiman M, et al. Investigations of thyroid hormones and antibodies based on a community health survey: the Busselton thyroid study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006 Jan;64(1):97-104.
- (13) Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000 Feb 28;160(4):526-34.
- (14) Knudsen N, Jorgensen T, Rasmussen S, Christiansen E, Perrild H. The prevalence of thyroid dysfunction in a population with borderline iodine deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999 Sep;51(3):361-7.
- (15) Duarte GC, Tomimori EK, Camargo RY, Rubio IG, Wajngarten M, Rodrigues AG, et al. The prevalence of thyroid dysfunction in elderly cardiology patients with mild excessive iodine intake in the urban area of Sao Paulo. *Clinics (Sao Paulo)* 2009;64(2):135-42.
- (16) Zingrillo M, D'Aloiso L, Ghiggi MR, Di CA, Chiodini I, Torlontano M, et al. Thyroid hypoechogenicity after methimazole withdrawal in Graves' disease: a useful index for predicting recurrence? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996 Aug;45(2):201-6.
- (17) d'Herbomez M, Jarrige V, Darte C. Reference intervals for serum thyrotropin (TSH) and free thyroxine (FT4) in adults using the Access Immunoassay System. *Clin Chem Lab Med* 2005;43(1):102-5.
- (18) d'Herbomez M, Forzy G, Gasser F, Massart C, Beaudonnet A, Sapin R. Clinical evaluation of nine free thyroxine assays: persistent problems in particular populations. *Clin Chem Lab Med* 2003 Jul;41(7):942-7.
- (19) Rosario PW, Xavier AC, Calsolari MR. TSH reference values for adult

- Brazilian population. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010 Oct;54(7):603-6.
- (20) Jensen E, Hyltoft PP, Blaabjerg O, Hansen PS, Brix TH, Kyvik KO, et al. Establishment of a serum thyroid stimulating hormone (TSH) reference interval in healthy adults. The importance of environmental factors, including thyroid antibodies. *Clin Chem Lab Med* 2004;42(7):824-32.
 - (21) Guan H, Shan Z, Teng X, Li Y, Teng D, Jin Y, et al. Influence of iodine on the reference interval of TSH and the optimal interval of TSH: results of a follow-up study in areas with different iodine intakes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008 Jul;69(1):136-41.
 - (22) Papanastasiou L, Vatalas IA, Koutras DA, Mastorakos G. Thyroid autoimmunity in the current iodine environment. *Thyroid* 2007 Aug;17(8):729-39.
 - (23) Burgi H. Iodine excess. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010 Feb;24(1):107-15.
 - (24) Fountoulakis S, Philippou G, Tsatsoulis A. The role of iodine in the evolution of thyroid disease in Greece: from endemic goiter to thyroid autoimmunity. *Hormones (Athens)* 2007 Jan;6(1):25-35.
 - (25) Premawardhana LD, Parkes AB, Smyth PP, Wijeyaratne CN, Jayasinghe A, de Silva DG, et al. Increased prevalence of thyroglobulin antibodies in Sri Lankan schoolgirls--is iodine the cause? *Eur J Endocrinol* 2000 Aug;143(2):185-8.
 - (26) Boukis MA, Koutras DA, Souvatzoglou A, Evangelopoulou A, Vrontakis M, Mouloupoulos SD. Thyroid hormone and immunological studies in endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 1983 Oct;57(4):859-62.
 - (27) Zois C, Stavrou I, Kalogera C, Svarna E, Dimoliatis I, Seferiadis K, et al. High prevalence of autoimmune thyroiditis in schoolchildren after elimination of iodine deficiency in northwestern Greece. *Thyroid* 2003 May;13(5):485-9.
 - (28) Duarte GC, Tomimori EK, de Camargo RY, Catarino RM, Ferreira JE, Knobel M, et al. Excessive iodine intake and ultrasonographic thyroid abnormalities in schoolchildren. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009 Apr;22(4):327-34.
 - (29) Camargo RY, Tomimori EK, Neves SC, Rubio GS, Galrao AL, Knobel M, et al. Thyroid and the environment: exposure to excessive nutritional

iodine increases the prevalence of thyroid disorders in Sao Paulo, Brazil. *Eur J Endocrinol* 2008 Sep;159(3):293-9.

- (30) Teng W, Shan Z, Teng X, Guan H, Li Y, Teng D, et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med* 2006 Jun 29;354(26):2783-93.
- (31) Teng X, Shan Z, Chen Y, Lai Y, Yu J, Shan L, et al. More than adequate iodine intake may increase subclinical hypothyroidism and autoimmune thyroiditis: a cross-sectional study based on two Chinese communities with different iodine intake levels. *Eur J Endocrinol* 2011 Jun;164(6):943-50.
- (32) Shan ZY, Li YS, Wang ZY, Jin Y, Guan HX, Hu FN, et al. Effect of different iodine intake on the prevalence of hypothyroidism in 3 counties in China. *Chin Med J (Engl)* 2005 Nov 20;118(22):1918-20.
- (33) Li Y, Teng D, Shan Z, Teng X, Guan H, Yu X, et al. Antithyroperoxidase and antithyroglobulin antibodies in a five-year follow-up survey of populations with different iodine intakes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 May;93(5):1751-7.
- (34) Li C, Guan H, Teng X, Lai Y, Chen Y, Yu J, et al. An epidemiological study of the serum thyrotropin reference range and factors that influence serum thyrotropin levels in iodine sufficient areas of China. *Endocr J* 2011 Sep 30.
- (35) Pretell EA, Grajeda R. Iodine Nutrition in Latin America. *THE IDD NEWSLETTER* 2009 Feb;31(1):1-5.
- (36) Pretell EA, Delange F, Hostalek U, Corigliano S, Barreda L, Higa AM, et al. Iodine nutrition improves in Latin America. *Thyroid* 2004 Aug;14(8):590-9.
- (37) Pretell EA, Medeiros-Neto G. The past, present and future status of iodine nutrition in Latin America. *Hot Thyroidology (Journal owned by the European Thyroid Association)* 2007 Sep;(2):1-15.
- (38) Lanas A, Letelier C, Caamano E, Massardo T, Gonzalez P, Araya AV. [Frequency of positive anti thyroid peroxidase antibody titers among normal individuals]. *Rev Med Chil* 2010 Jan;138(1):15-21.
- (39) Camargo RY, Tomimori EK, Neves SC, Knobel M, Medeiros-Neto G. Prevalence of chronic autoimmune thyroiditis in the urban area neighboring a petrochemical complex and a control area in Sao Paulo,

Brazil. Clinics (Sao Paulo) 2006 Aug;61(4):307-12.

- (40) Mosso L, Margozzini P, Trejo P, Arteaga E. High Prevalence of Hypothyroidism in Chile, the TSH reference range revisited: The Chilean National Health Survey 2010 experience. LATS Journal (XIV Latin American Thyroid Congress,Lima- Perú) 2011 Aug;p33.
- (41) Garcia-Solis P, Reyes-Mendoza V, Garcia-Gaytan A, et al. Iodine nutrition in schoolchildren from Queretaro, Mexico. LATS Journal (XIV Latin American Thyroid Congress,Lima- Perú) 2011 Aug 4;p40.
- (42) Boas M, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Main KM. Environmental chemicals and thyroid function. Eur J Endocrinol 2006 May;154(5):599-611.
- (43) Boas M, Main KM, Feldt-Rasmussen U. Environmental chemicals and thyroid function: an update. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2009 Oct;16(5):385-91.
- (44) Zoeller TR. Environmental chemicals targeting thyroid. Hormones (Athens) 2010 Jan;9(1):28-40.
- (45) Burek CL, Talor MV. Environmental triggers of autoimmune thyroiditis. J Autoimmun 2009 Nov;33(3-4):183-9.
- (46) Zoeller RT. Environmental chemicals impacting the thyroid: targets and consequences. Thyroid 2007 Sep;17(9):811-7.
- (47) Miller MD, Crofton KM, Rice DC, Zoeller RT. Thyroid-disrupting chemicals: interpreting upstream biomarkers of adverse outcomes. Environ Health Perspect 2009 Jul;117(7):1033-41.
- (48) Blount BC, Pirkle JL, Osterloh JD, Valentin-Blasini L, Caldwell KL. Urinary perchlorate and thyroid hormone levels in adolescent and adult men and women living in the United States. Environ Health Perspect 2006 Dec;114(12):1865-71.
- (49) Blount BC, Valentin-Blasini L, Osterloh JD, Mauldin JP, Pirkle JL. Perchlorate exposure of the US Population, 2001-2002. J Expo Sci Environ Epidemiol 2007 Jul;17(4):400-7.
- (50) Steinmaus C, Miller MD, Howd R. Impact of smoking and thiocyanate on perchlorate and thyroid hormone associations in the 2001-2002 national health and nutrition examination survey. Environ Health Perspect 2007 Sep;115(9):1333-8.

- (51) Tellez TR, Michaud CP, Reyes AC, Blount BC, Van Landingham CB, Crump KS, et al. Long-term environmental exposure to perchlorate through drinking water and thyroid function during pregnancy and the neonatal period. *Thyroid* 2005 Sep;15(9):963-75.
- (52) Pearce EN, Spencer CA, Mestman JH, Lee RH, Bergoglio LM, Mereshian P, et al. Effect of environmental perchlorate on thyroid function in pregnant women from cordoba, Argentina, and los angeles, california. *Endocr Pract* 2011 May;17(3):412-7.
- (53) Tomimori E, Pedrinola F, Cavaliere H, Knobel M, Medeiros-Neto G. Prevalence of incidental thyroid disease in a relatively low iodine intake area. *Thyroid* 1995 Aug;5(4):273-6.
- (54) Rago T, Chiovato L, Grasso L, Pinchera A, Vitti P. Thyroid ultrasonography as a tool for detecting thyroid autoimmune diseases and predicting thyroid dsfunction in apparently healthy subjects. *J Endocrinol Invest* 2001 Nov;24(10):763-9.
- (55) Maravall FJ, Gomez-Arnaiz N, Guma A, Abos R, Soler J, Gomez JM. Reference values of thyroid volume in a healthy, non-iodine-deficient Spanish population. *Horm Metab Res* 2004 Sep;36(9):645-9.
- (56) Jensen E, Blaabjerg O, Petersen PH, Hegedus L. Sampling time is important but may be overlooked in establishment and use of thyroid-stimulating hormone reference intervals. *Clin Chem* 2007 Feb;53(2):355-6.

12. ANEXOS

ANEXO A. CUESTIONARIO AUTOAPLICABLE

Folio: _____

Fecha: _____

CUESTIONARIO

El siguiente cuestionario forma parte de la evaluación del proyecto de investigación en el cual usted amablemente ha decidido participar. Las siguientes preguntas darán una información sumamente importante, sus respuestas son sencillas de responder. La mayoría de ellas solamente hay que marcar subrayando, la respuesta más adecuada.

1. Nombre: _____
2. Género (subraye lo que corresponda): a). Femenino b). Masculino
3. Domicilio: _____
4. Teléfono en donde se le pueda localizar: _____
Celular: _____

Correo electrónico (para envío de resultados): _____
5. Fecha de nacimiento: _____
6. Lugar de nacimiento: _____
7. Profesión u ocupación habitual: _____
8. ¿Por que se interesó en participar en este estudio?

Marque subrayando la opción que se ajuste más

- a. Por obesidad
 - b. Por curiosidad
 - c. Por colaborar en un estudio de investigación
 - d. Solo por vigilar mi salud
 - e. Algún médico me había comentado la posibilidad de estar enfermo de la tiroides
 - f. Me he sentido con fatiga en los últimos meses
 - e. Otros (menciónelo): _____
9. ¿Tiene algún familiar cercano que se encuentre enfermo de la tiroides?
 - a. Sí
 - b. No (*Sí su respuesta fue negativa, no conteste la pregunta 10*))
10. En caso de ser afirmativa la respuesta mencione el (los) parentesco de sus familiares y el tipo de enfermedad que padece(n)

Parentesco

Tipo de enfermedad

11. ¿Fuma tabaco (cigarrillo, puro, pipa)?
- a. Sí, y fumo aproximadamente (*cigarrillos al día o la semana*) _____
 - b. No, no fumo
 - c. Fui fumador y no fumo desde hace (*meses o años*) _____
12. ¿Padece alguna enfermedad?
- a. Sí, y padezco de: _____
 - b. No
13. ¿Toma algún medicamento de los siguientes?
Marque subrayando lo que considere más convenientes
- a. Antiarrítmicos (amiodarona)
 - b. Productos o suplementos con algas marinas
 - c. Anticonvulsivos (especifique cual): _____
 - d. Estrógenos (anticonceptivos o terapia para menopausia)
 - e. Otros (especifique): _____
 - f. No tomo ningún medicamento en estos momentos
14. ¿Se ha realizado algún estudio radiográfico donde le hayan inyectado medio de Contraste, en los últimos 4 meses?
- a. Sí
 - b. No

*Fin del cuestionario, por favor regréselo al investigador.
GRACIAS!*

ANEXO B. INFORMACIÓN CLÍNICA Y PARACLÍNICA

Folio _____ Fecha: ____/____/____

Nombre: _____

1. Exploración física de tiroides:

Peso: _____ kg

Talla: _____ mts

IMC: _____

a. Normal

b. Anormal (especifique)

2. Ultrasonografía tiroidea:

a. Hipoeogenicidad (Zingrillo et al 1996)

0. Ausente

1. Leve cuando es comparado a una tiroides normal

2. Bien definida cuando es comparable a una tiroides normal

3. La ecogenicidad es similar al músculo esternocleidomastoideo

b. Volumen tiroideo (Brunn et al 1981)

Lóbulo derecho ____ x ____ x ____ x 0.52 ____: mL

Lóbulo izquierdo ____ x ____ x ____ x 0.52 ____: mL

Vol tiroideo total ____ mL

c. Nódulos tiroideos

Sin nódulos

Con nódulos (especificar características) _____

ANEXO C. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Enero, 2010.

Protocolo: **“Determinación del límite superior de referencia de TSH, en una población de individuos en la ciudad de México”.**

Carta de aceptación para participar en el estudio

El departamento de Medicina Interna del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, le invita a participar en un estudio de investigación clínica para determinar los valores normales de la hormona estimulante de la tiroides (TSH).

La TSH es la principal hormona solicitado por los médicos en la evaluación inicial de la función de la glándula tiroides, la anormalidad de esta siempre indicará la presencia de enfermedad tiroidea. En México existen pocos estudios que hayan determinado la normalidad de esta hormona en nuestra población, evaluar esta situación es de suma importancia para definir la diferencia entre normalidad y enfermedad en los individuos que soliciten atención médica en nuestra institución.

Su participación consistirá en una exploración médica de su glándula, responder un breve cuestionario de 14 preguntas, la realización de un ultrasonido de su glándula tiroides y la extracción de una muestra de sangre. Toda esta revisión llevará en promedio 30 minutos.

El beneficio que usted recibirá por su participación, es la de conocer los resultados de su revisión médica. En caso de encontrar alguna anormalidad, se le harán las recomendaciones pertinentes para cada caso.

Si desea información adicional, tiene una pregunta o comentario, favor de comunicarse con el Dr. Armando Flores Rebollar al teléfono 56559068, Dirección médica del INCMNSZ.

Yo, _____ acepto voluntariamente a participar en el protocolo **“Determinación del límite superior de referencia de TSH, en una población de individuos en la Ciudad de México”.**

He comprendido la participación que tendré en este estudio, recibí respuesta a mis dudas y la garantía de confidencialidad de mi información.

Firma del voluntario

Fecha _____

Firma del investigador

Fecha _____

Nombre y firma del testigo

Fecha _____

Nombre y firma del testigo

Fecha _____