

Desenlaces maternos y perinatales en pacientes con hipotiroidismo gestacional versus pre-gestacional en Bogotá 2009-2011.

Lina Paola Fajardo Latorre
María Isabel Durán Sánchez
Martha Patricia Matiz Rodríguez

Epidemiología
Universidad del Rosario – Universidad del CES
Mayo 2013

INTRODUCCIÓN

- La segunda endocrinopatía que complica el embarazo es la enfermedad tiroidea, con una prevalencia de 2.5-5% en Estados Unidos.
- El hipotiroidismo en el embarazo se ha relacionado con efectos deletéreos maternos y perinatales, con evidencia escasa y controversial (1, 5, 7-10).
- Es importante conocer las diferencias en estos desenlaces en mujeres con hipotiroidismo pregestacional (HPG) y gestacional (HG).

Pregunta De Investigación

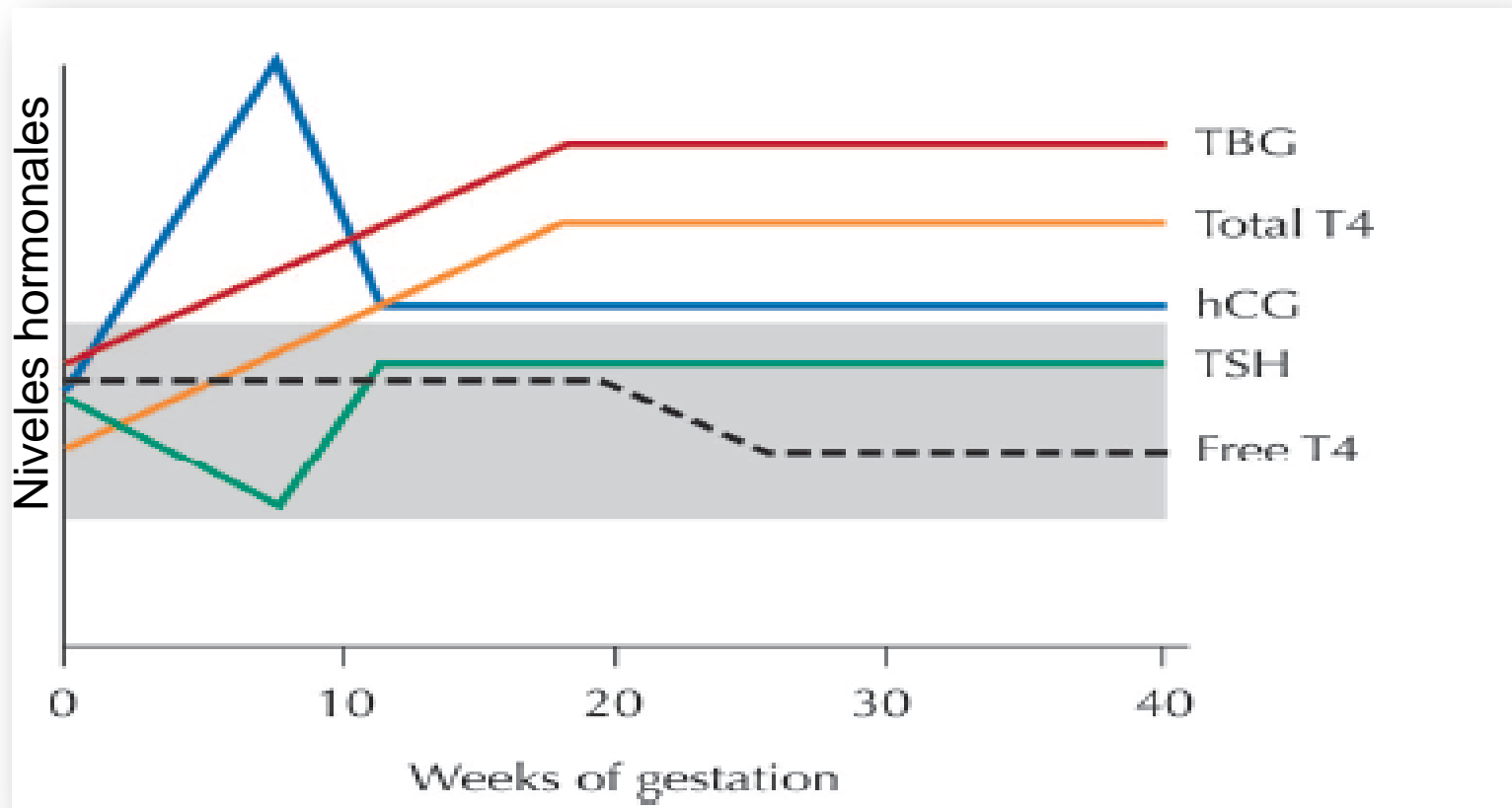
¿Existen diferencias en los desenlaces maternos y perinatales en pacientes con hipotiroidismo pre-gestacional versus gestacional afiliadas a una IPS de Bogota?

Preguntas de investigación secundarias

- ¿Cuáles son los tipos de hipotiroidismo en la población gestante de acuerdo a los niveles de TSH para cada uno de los trimestres?
- ¿Cuál es la incidencia de los desenlaces maternos y perinatales en pacientes con HPG y HG?
- ¿Existen diferencias en los desenlaces materno-perinatales según el tipo de hipotiroidismo para cada grupo (HPG y HG)?

Marco Teórico

Cambios fisiológicos en la función tiroidea durante la gestación



TGB: Globulina transportadora de hormonas tiroideas
T4t : Tiroxina total
hCG : Hormona gonadotropina corionica

TSH: Hormona estimulante del tiroides
T4t : Tiroxina total

Marco Teórico

☉ Función tiroidea en el feto (5, 6)

Semanas	
7	Tiroides alcanza posición definitiva
10 – 12	Concentración de Yodo y producción de hormonas inactivas
20	Inicia producción de hormonas tiroideas activas
36	Producción TSH, TGB y T4t similar a la de un adulto



<http://embarazoem.blogspot.com/2011/05/posibilidades-reales-del-feto.html>

Marco Teórico

- Criterios para solicitar tamizaje para hipotiroidismo:
 1. Pacientes con antecedente de hipotiroidismo previo
 2. Pacientes con factores de riesgo

Historia personal o familiar de diabetes mellitus tipo 1 o otras enfermedades autoinmunes

Síntomas y signos de hipotiroidismo (*)

Bocio

Antecedente de infertilidad o parto prematuro

Anticuerpos antimicrosomales +

Antecedente de cirugía de tiroides o de irradiación cervical

11. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 37, August 2002. (Replaces Practice Bulletin Number 32, November 2001). Thyroid disease in pregnancy. Obstet Gynecol. 2002;100(2):387-96.

25. Abalovich M Fau - Amino N, Amino N Fau - Barbour LA, Barbour La Fau - Cobin RH, Cobin Rh Fau - De Groot LJ, De Groot Lj Fau - Glinoeer D, Glinoeer D Fau - Mandel SJ, et al. - Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(8 Suppl):S1-47.



Marco Teórico

(*) Síntomas y signos de hipotiroidismo (Escala de Zulewski)

Síntomas	Signos				
	Presente (valor)	Ausente (valor)			
Disminución de la sudoración	+ 1	0	Movimientos lentos	+ 1	0
Ronquera	+ 1	0	Reflejo tobillo lento	+ 1	0
Parestesias	+ 1	0	Piel gruesa	+ 1	0
Piel seca	+ 1	0	Hinchazón periorbitario	+ 1	0
Estreñimiento	+ 1	0	Piel fría	+ 1	0
Pérdida de audición	+ 1	0			
Aumento de peso	+ 1	0			

Evaluación numérica de signos y síntomas de hipotiroidismo. Para el juicio clínico se añade un punto a los signos y síntomas si se trata de una mujer menor de 55 años. Hipotiroidismo: más de 5 puntos; eutiroidismo menos de 3 puntos; intermedio entre 3 y 5 puntos.

Marco Teórico

- Relación hipotiroidismo clínico y subclínico en embarazadas y con efectos deletéreos maternos-fetales (1, 4, 6-9)

Aborto espontáneo	Parto pretérmino
Hipertensión gestacional	Bajo peso al nacer
Pre-eclampsia	Presentación podálica
Hemorragia postparto	Disminución desarrollo intelectual
Abruptio de placenta	

6. Stagnaro-Green A. Overt Hyperthyroidism and Hypothyroidism During Pregnancy. Clinical Obstetrics and Gynecology. 2011;54(3):478-87.

7. Haddow Je Fau - Palomaki GE, Palomaki Ge Fau - Allan WC, Allan Wc Fau - Williams JR, Williams Jr Fau - Knight GJ, Knight GJ Fau - Gagnon J, Gagnon J Fau - O'Heir CE, et al. - Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. N Engl J Med. 1999;341(8):549-55.

- **Stagnaro-Green A, et al. 2011**

- Tasa de aborto espontáneo fue de **60%** en gestantes con tratamiento inadecuado con hipotiroidismo clínico inicial
- El riesgo de muerte fetal fue de **3,8%** vs 0.9% en mujeres con niveles de TSH por debajo de 6 mIU/L (OR: 4.4 ; IC 95%)
- Desarrollo de Hipertensión gestacional se aumento **3,6 veces** (IC 95% 1,5-8,7) en gestantes con hipotiroidismo clínico comparado con las eutiroides

- ***Haddow Je Fau, et al. NEJM 1999:***
 - Adecuado tratamiento en gestantes hipotiroideas aumenta aproximadamente 4 puntos en el IQ respecto a lo niños de madres no tratadas
- **Negro, J.H. Mestman. 2011:**
 - **31 %** vs 4% Bajo peso fetal. Hipotiroidismo no tratado adecuadamente vs tratado

- **Goel et al, India. Gynecol Obstet Invest. 2012:**
 - 1020 gestantes
 - La prevalencia del hipotiroidismo en este estudio 6.3%,
 - 2.9% con antecedente previo
 - 3, 7% de nuevos casos (corte TSH de 0,3-5.5 IU/ml)
 - La **hipertensión gestacional** fue mayor para el grupo de hipotiroidismo clínico y subclínico comparado con el grupo control.
 - Estadísticamente significativo solamente para el hipotiroidismo clínico (**p=0.007**);
 - Desenlaces evaluados no hubo diferencia significativa

Objetivos

General

- Comparar los desenlaces maternos y perinatales en pacientes con hipotiroidismo pre-gestacional versus gestacional afiliadas a una IPS de Bogotá en el periodo comprendido entre junio de 2009 a diciembre de 2011.

Objetivos

Específicos:

- Caracterizar la población gestante con diagnóstico de hipotiroidismo pre-gestacional y gestacional.
- Describir y comparar los tipos de hipotiroidismo en la población gestante de acuerdo a los niveles de TSH para cada uno de los trimestres.
- Identificar la incidencia de los desenlaces maternos y perinatales en pacientes con hipotiroidismo en el embarazo (pre-gestacional y gestacional).

Objetivos

Específicos

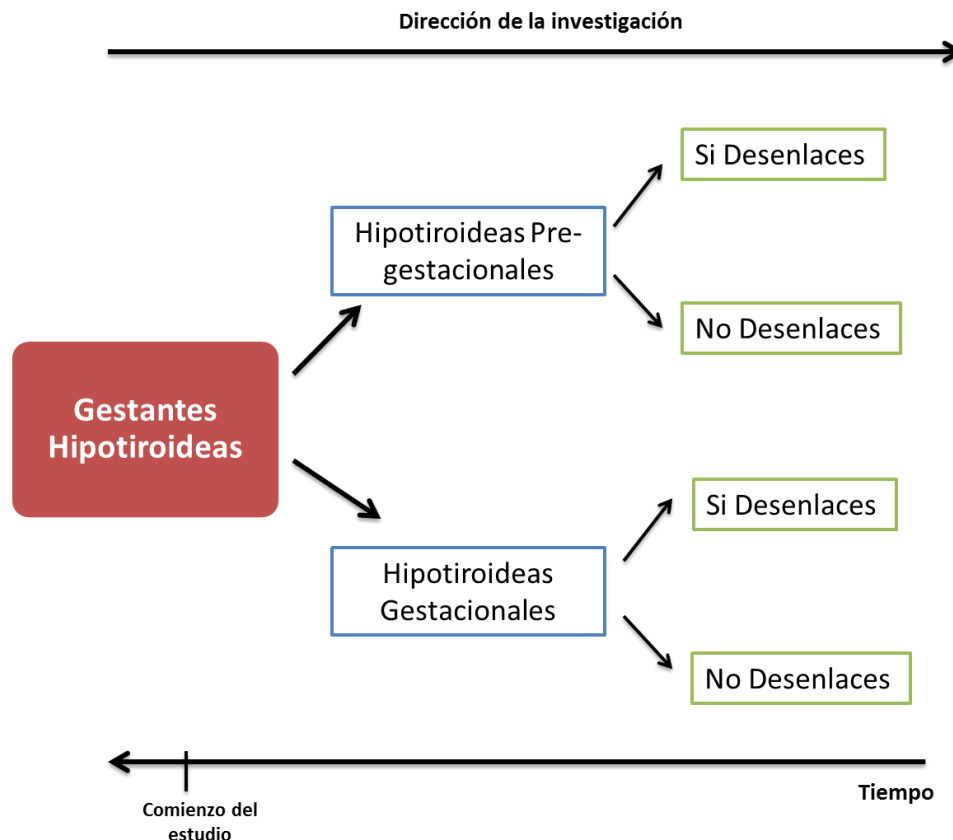
- Comparar los desenlaces maternos y perinatales basados en el diagnóstico de hipotiroidismo pre-gestacional o gestacional.
- Comparar los desenlaces maternos y perinatales según tipo de hipotiroidismo (controlado, subclínico o clínico) para los 2 grupos (pre-gestacional – gestacional).



METODOLOGÍA

1. Diseño

Estudio de cohorte retrospectiva



METODOLOGÍA

2. Población :

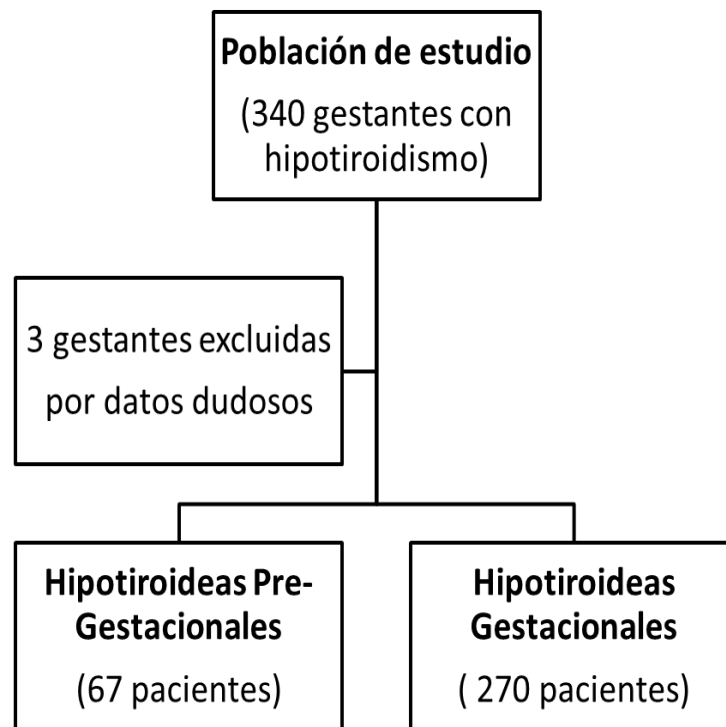
Grupo de pacientes afiliadas a un régimen contributivo institución prestadora de salud (IPS) de Bogotá con diagnóstico de hipotiroidismo en el embarazo (pre-gestacional o gestacional), en el periodo comprendido entre Junio de 2009 a Diciembre de 2011. La población de estudio fue tomada de la base de datos de historias clínicas de la IPS.



METODOLOGÍA

3. Muestra:

Se tomaron todas las pacientes que cumplían con los criterios de selección en el periodo comprendido entre junio de 2009 a diciembre de 2011.



METODOLOGÍA

4. Criterios de selección

- **Criterios de inclusión:**
 - Gestantes entre 12 a 45 años de edad
 - Diagnóstico de hipotiroidismo gestacional o pre gestacional
- **Criterios de exclusión**
 - Datos dudosos
 - Pacientes con aborto inducido documentado en la historia clínica
 - No disponibilidad de un nivel de TSH dentro de sus registros de laboratorios en la historia clínica de los controles prenatales
 - Reportes de laboratorio de niveles de TSH extrainstitucionales o realizados con un método diferente al ECLIA 0,005 UI/mL.



METODOLOGÍA

5. Recolección de Datos

Aprobación
del comité de
ética

- Se somete estudio al comité de ética institucional quien aprueba la recolección de datos.

BASE DE
DATOS

- IPS provee Base de datos en Excel de todas gestantes con diagnóstico de hipotiroidismo en Junio 2012
- Instrumento: Plantilla en Excel con la lista de variables evaluadas en el estudio

RECOLECCION

- Ingreso de los datos mediante la búsqueda de las variables en las fuentes secundarias.
- Fuentes secundarias: historias clínicas y reportes de laboratorio electrónicos de TSH.

METODOLOGÍA

6. Variables

CUALITATIVAS	CUANTITATIVAS
Hipertensión gestacional/Presentación Podálica	Edad
Pre eclampsia/Obito	IMC
Aborto espontáneo/Amenaza de aborto	Gravidad, partos, cesáreas previas
Abruptio de placenta/APP	TSH
Clasificación hipotiroidismo (pre-gestacional y gestacional)	Edad gestacional al momento del parto
Tipo hipotiroidismo (controlado, clínico, subclínico)	Peso al nacer



METODOLOGÍA

7. Control de Sesgos y Errores

Tipo de sesgo	Estrategia de control
Sesgos de selección	<ul style="list-style-type: none">• Se seleccionaron todas las pacientes con hipotiroidismo teniendo en cuenta que se les realizó la prueba de tamizaje con TSH a todas las pacientes gestantes durante el periodo de tiempo establecido para el estudio.• Se realizó prueba piloto.• Se establecieron los criterios de selección previo a la recolección de datos.



METODOLOGÍA

7. Control de Sesgos y Errores

Tipo de sesgo	Estrategia de control
Sesgo de información	<ul style="list-style-type: none">● Definición de las variables previo a la recolección de los datos.● Establecer los puntos de corte de la TSH según la evidencia para la clasificación de hipotiroidismo previo a la recolección de los datos.● Recolección de datos de una manera sistematizada y con una plantilla elaborada para tal fin.● La fuente primaria fue tomada de una historia clínica electrónica de alta calidad, acorde a los estándares locales.



METODOLOGÍA

8. Plan de Análisis

1. Análisis

Univariado para cada cohorte:

- Variables categóricas (formula G/O): frecuencias y porcentajes
- Edad e IMC: promedios y DE
- Niveles de TSH: percentiles

2. Diferencias

Chi cuadrado o test exacto de Fisher ($VE < 5$)

- Variables categóricas

3. Evaluación de normalidad

4. Variables continuas:

- Prueba T student (IMC)
- Test de U de Mann-Whitney (EG y PN)

5. Prueba de Kruskal-Wallis

comparaciones con K

Aspectos éticos

- Resolución 8430 de 1993
 - Clasificación: *investigación sin riesgo*- método de investigación documental retrospectivo a través de la revisión de historias clínicas
 - El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido en esta investigación debido a la tipo de estudio
- El estudio se realizó dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.



Aspectos éticos

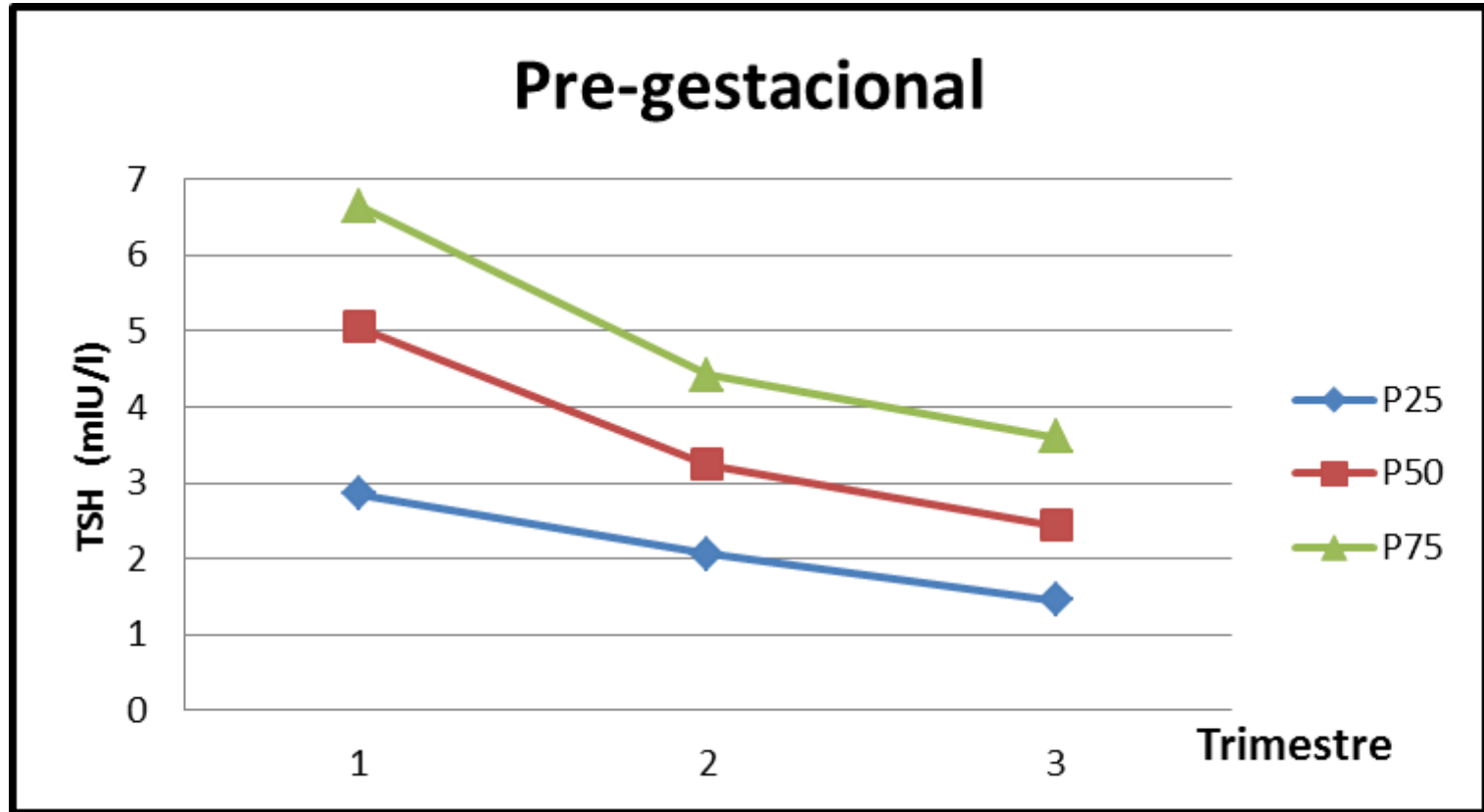
- El concepto del Comité Institucional de Ética en Investigación de la IPS mencionó no requerimiento de consentimiento informado de los pacientes previo a la recolección los datos de las historias clínicas.
- No hubo ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba de declararse.

RESULTADOS

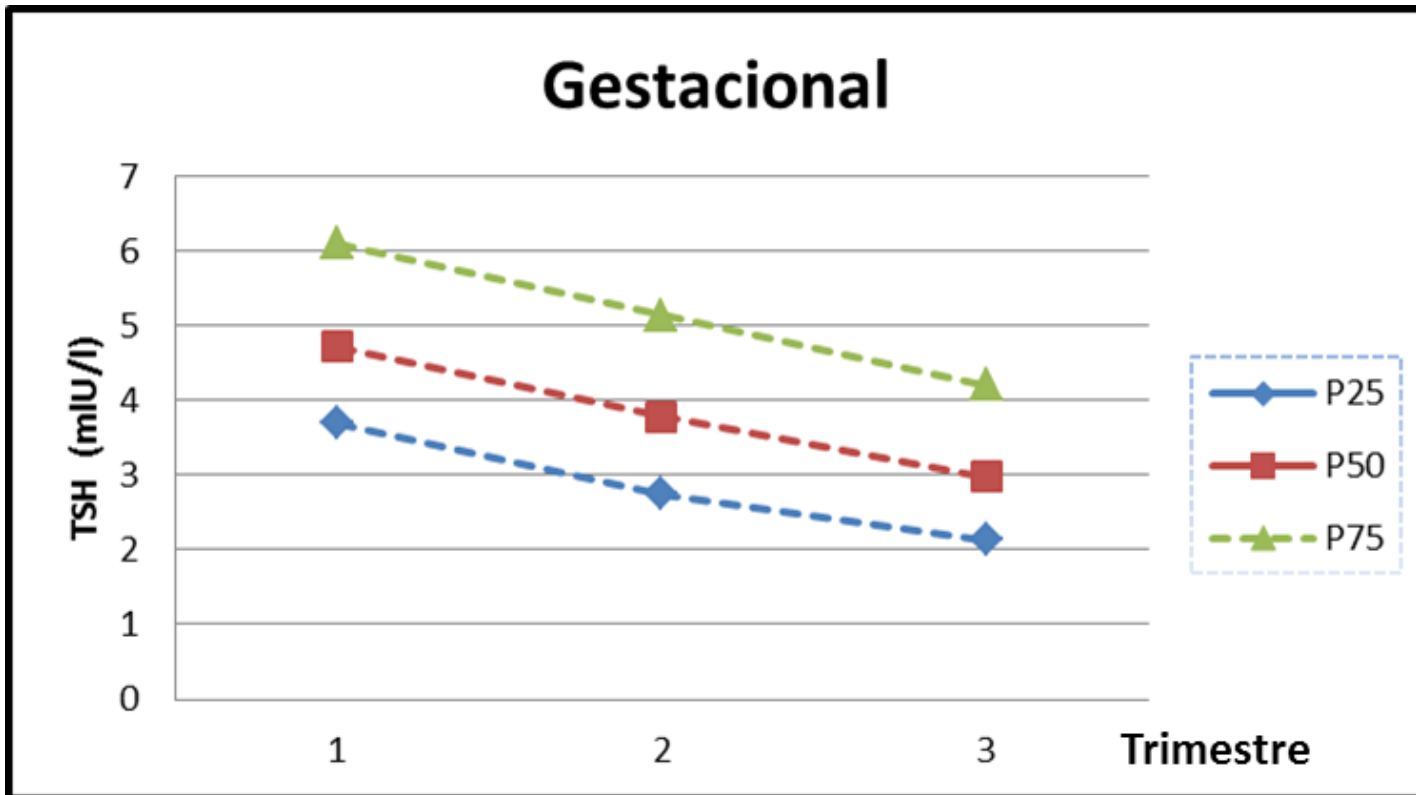
Caracterización demográfica y perfil gineco-obstétrico hipotiroidismo en el embarazo en una IPS 2009-2011

		Pre-gestacional	Gestacional
N		67	270
Edad		30,3± 5,6	27,2 ± 6,16
IMC		25,2 ± 4,6	23,4 ± 3,1
Gestaciones			
	1	28 (41,8%)	129 (47,8%)
	2	24 (35,8%)	85 (31,5%)
	3	9 (13,4%)	34 (12,6%)
	>4	6 (9%)	22 (8,2%)
Partos			
	0	36 (53,7%)	147 (54,4%)
	1	25 (37,3%)	88 (32,6%)
	>2	6 (9%)	35 (13%)
Cesáreas			
	0	58 (86,6%)	240 (88,9%)
	1	9 (13,4%)	24 (8,9%)
	>2	0	6 (2,2%)
Abortos previos			
	0	48 (71,6%)	218 (80,7%)
	1	15 (22,4%)	43 (15,9%)
	>2	4 (6%)	9 (3,4%)

La tendencia de la concentración sérica de TSH disminuyó del primer al tercer trimestre de embarazo en ambos grupos HPG e HG



Grafica 1. Tendencia de los niveles de TSH (mIU/l) en gestantes con Hipotiroidismo Pre-gestacional en cada trimestre del embarazo . IPS de Bogota 2009-2011.



Grafica 2. Tendencia de los niveles de TSH (mIU/l) en gestantes con Hipotiroidismo Gestacional en cada trimestre del embarazo. IPS de Bogota 2009-2011.

Comparación de desenlaces maternos y perinatales

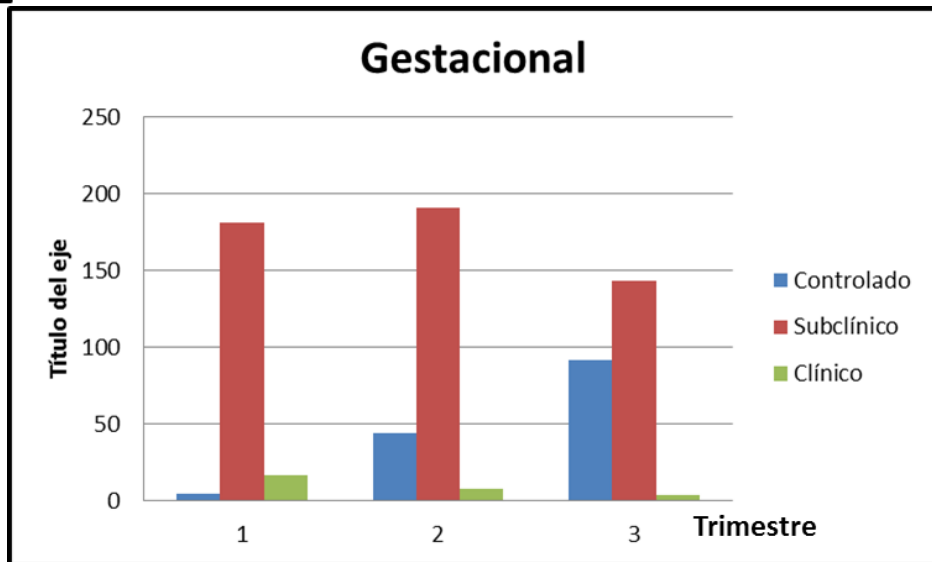
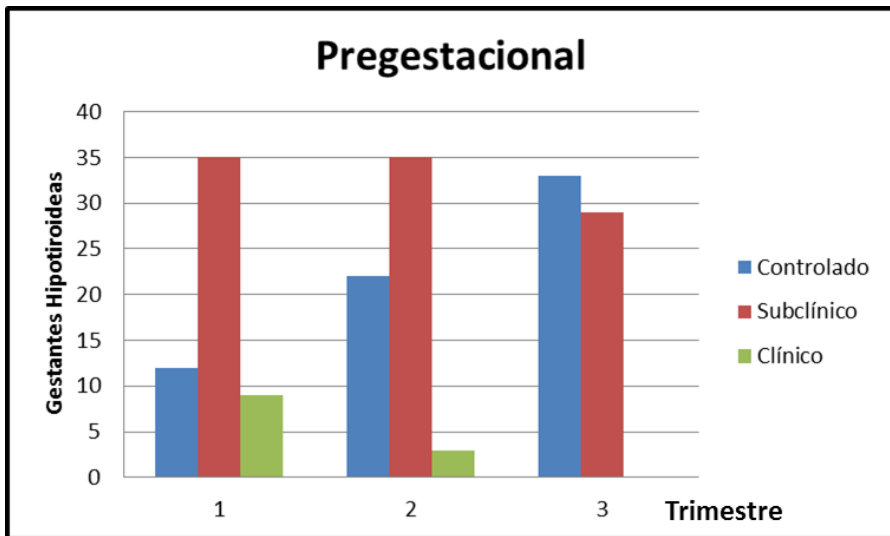
- IMC de las pacientes con HPG es mayor significativamente que en HG ($p = 0,04$).

Comparación del control del hipotiroidismo según momento de presentación en una IPS de Bogota 2009-2011.

Tipo Hipotiroidismo	Pre-gestacional			Gestacional			Valor de P*		
	Trimestre								
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
n	56	60	62	203	243	239			
Controlado	12 (21.4%)	22 (36.7%)	33 (53.2%)	5 (2.5%)	44 (18.1%)	92 (38.5%)			
Subclínico	35 (62.5%)	35 (58.3%)	29 (46.8%)	181 (89.2%)	191 (78.6%)	143 (59.8%)	0,0001	0,005	0,093
Clínico	9 (16.1%)	3 (5.0%)		17 (8.4%)	8 (3.3%)	4 (1.7%)			

* Prueba exacta de Fisher

Control de la patología en gestantes con HPG e HG en una IPS de Bogota 2009-2011.



Comparación de edad gestacional y peso al nacer en pacientes con hipotiroidismo pre-gestacional y gestacional en una IPS de Bogota 2009-2011.

	PRE-GESTACIONAL		GESTACIONAL		Valor P+
	n	X	n	X	
Edad Gestacional *	60	38.4 (38-39)	233	38.6 (38-39.5)	0.22
Peso al Nacer	56	3044 (2760-3291)	222	3012 (2715.7-3280)	0.71

* Edad gestacional al momento del parto

+ U de Mann-Whitney

Ningún desenlace mostró diferencia significativa para cada uno de los grupos y por tipo de hipotiroidismo.

Desenlaces maternos acorde al momento de aparición de hipotiroidismo. IPS Bogota 2009-2011.

	Pre-Gestacional	Gestacional	Valor P
	% (n)	% (n)	
Amenaza de aborto	19,4 (13)	14,8 (40)	0,35
Aborto espontáneo	3,0 (2)	3,0 (8)	1,00*
HIE	11,9 (8)	9,6 (26)	0,57
Preeclampsia	6,0 (4)	5,9 (16)	1,00*
APP	10,4 (7)	10 (27)	0,91
Óbito fetal	1,5 (1)	0,4 (1)	0,35*
Presentación podálica	4,5 (3)	3,3 (9)	0,71*
Parto por cesárea	43,3 (29)	38,1 (103)	0,44
Hemorragia postparto	1,5 (1)	3,3 (9)	0,69*

*Test exacto de Fisher

DISCUSIÓN

- En este estudio, el 20.1% (67) fueron pacientes con HPG, mientras el resto de las pacientes (270) resultaron con HG.
- *Goel et al* (42) estableció prevalencia de hipotiroidismo 6.3% (n=1,005) y 29 (2,9%) pacientes fueron diagnosticadas antes del embarazo y 3,7% de nuevos casos diagnosticados durante la gestación cuando el punto de corte de TSH fue 0.3-5.5 IU/ml en todos los trimestres.

- Las pacientes con HPG con tratamiento de suplencia hormonal con levotiroxina a los controles prenatales, no marco la diferencia respecto al comportamiento de la TSH con relación al grupo con HG.
- La *edad, genero, cigarrillo, etnia y autoanticuerpos tiroideos positivos* afectando las concentraciones de la hormona tiroidea.
- *IMC y la función tiroidea* se han visto relacionados, donde altas concentraciones de TSH se observaron en pacientes con IMC aumentado ($p=0.011$) y los niveles fueron significativamente elevados solo en gestantes con obesidad cuando se compararon con mujeres de peso normal ($p=0.002$)(49)

- Incidencia se ve impactada debido a los intervalos de referencia utilizados en cada estudio y la población estudiada:
 - *Casey et al* (6), reporto un **2.3%** de hipotiroidismo subclínico (> raza blanca y > 35 años) comparado con el grupo control ($p=0,009$).
 - *Cleary et al* en el 2008, **2.2%** hipotiroidismo subclínico y menos **1%** hipotiroidismo clínico durante primer y segundo trimestre.
 - *Stagnaro et al*, mencionó un rango de hipotiroidismo clínico de 0.2 a 1.0% (6 estudios).
 - Estudio de la India (47) reportó 4.6% Hipo. Clínico

- *Factores que influyen estatus no controlado en las gestantes:*
 - Comorbilidades
 - Baja adherencia al tratamiento
 - Falta acceso temprano a controles prenatales por el sistema social de salud local
 - Creencias socioculturales
 - Sub-diagnostico por sintomatología inespecífica
 - No estandarización del tamizaje con TSH para todas las embarazadas
 - No adecuada optimización del tratamiento de suplencia hormonal con levotiroxina al momento del diagnóstico o confirmación de la gestación

- *Lo relación del hipotiroidismo y desenlaces maternos perinatales ha mostrado diferentes resultados:*
 - Nuestro estudio no mostró diferencias significativas para ninguno de los desenlaces evaluados maternos y perinatales con respecto al momento del diagnóstico (pre-gestacional y gestacional) y tipo de hipotiroidismo.
 - *Cleary-Goldman et al (3):*
 - cohorte de 10,990 gestantes
 - no encontró asociación entre efectos deletéreos materno-perinatales y el hipotiroidismo clínico y sub-clínico.

- *Leung et al (23) 1993-2000:*
 - **hipertensión gestacional** fue significativamente más común en pacientes hipotiroideas que en la población general (clínico $p < 0.0001$ y subclínico $p < 0.0002$).
 - gestantes con hipotiroidismo clínico estaban más predispuestas a tener infantes con **bajo peso** al nacer que la población general (22 vs 6.8% $P < 0.02$).
 - mostró aumento del **riesgo de muerte fetal** de 3,8% vs 0.9% en mujeres con niveles de TSH por debajo de 6 mIU/L (OR: 4.4 IC 95% 1,9 - 9,5).
- *Goel et al (42):*
 - hipertensión gestacional fue el único desenlace con mayor diferencia estadísticamente significativa para el grupo de hipotiroidismo clínico comparado con el grupo control ($p=0.007$)

- **Limitantes:**

- Las pacientes diagnosticadas con HG no tenían un test de niveles de TSH previa que no hubiese permitido descartar que su patología no fuera clasificada como HPG.
- contexto socio cultural de las gestantes y la asistencia tardía a controles prenatales no se permitió un diagnóstico temprano y oportuno de esta patología.

- **Control:**

- revisión sistemática de cada una de fuentes secundarias del dato para estas pacientes buscando los posibles antecedentes médicos; la historia clínica de la institución la cual es electrónica con altos estándares de calidad.

CONCLUSIÓN

- El estudio no mostró que existe diferencia significativa en los desenlaces materno-perinatales de pacientes con HG versus HPG, ambos grupos tratados con suplencia hormonal tiroidea.
- Independientemente del momento donde se diagnostique el hipotiroidismo en el embarazo lo importante es tratar la enfermedad tempranamente para disminuir o evitar complicaciones.

Bibliografía

1. Antequera DV. Protocolo de Vigilancia y Control de Mortalidad Materna. Proceso R-02 Vigilancia y Control en Salud Publica Instituto Nacional de Salud. 2011.
2. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstetrics And Gynecology*. 2008;112(1):85-92.
3. Klein Rz Fau - Haddow JE, Haddow Je Fau - Faix JD, Faix Jd Fau - Brown RS, Brown Rs Fau - Hermos RJ, Hermos Rj Fau - Pulkkinen A, Pulkkinen A Fau - Mitchell ML, et al. - Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol*. 1991;35(1):41-6.
4. Dichtel LE, Alexander EK. Preventing and treating maternal hypothyroidism during pregnancy. *Current Opinion in Endocrinology Diabetes and Obesity*. 2011;18(6):389-94.
5. Casey Bm Fau - Dashe JS, Dashe Js Fau - Wells CE, Wells Ce Fau - McIntire DD, McIntire Dd Fau - Byrd W, Byrd W Fau - Leveno KJ, Leveno Kj Fau - Cunningham FG, et al. - Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*. 2005;105(2):239-45.
6. Goel P Fau - Kaur J, Kaur J Fau - Saha PK, Saha Pk Fau - Tandon R, Tandon R Fau - Devi L, L D. - Prevalence, associated risk factors and effects of hypothyroidism in pregnancy: a study from north India. *Gynecol Obstet Invest*. 2012;74(2):89-94.
7. Abalovich M Fau - Amino N, Amino N Fau - Barbour LA, Barbour La Fau - Cobin RH, Cobin Rh Fau - De Groot LJ, De Groot Lj Fau - Glinoe D, Glinoe D Fau - Mandel SJ, et al. - Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8 Suppl):S1-47.
8. - ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 37, August 2002. (Replaces Practice Bulletin Number 32, November 2001). *Thyroid disease in pregnancy*. *Obstet Gynecol*. 2002;100(2):387-96.
9. Guía para la detección temprana de las alteraciones del embarazo. In: Guías de Promoción de la Salud y Prevención de las enfermedades en la salud pública. Ministerio de la Protección Social - Programa de Apoyo a la Reforma de Salud - PARS Universidad Nacional de Colombia - Instituto de Salud Pública. 2007.
10. Casey BM. Subclinical Thyroid Dysfunction During Pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2011;54(3):493-8.
11. Negro R, Mestman JH. Thyroid disease in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;25(6):927-43.

Bibliografía

12. Haddow Je Fau - Palomaki GE, Palomaki Ge Fau - Allan WC, Allan Wc Fau - Williams JR, Williams Jr Fau - Knight GJ, Knight Gj Fau - Gagnon J, Gagnon J Fau - O'Heir CE, et al. - Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* 1999;341(8):549-55.
13. Pop Vj Fau - Kuijpers JL, Kuijpers JI Fau - van Baar AL, van Baar Al Fau - Verkerk G, Verkerk G Fau - van Son MM, van Son Mm Fau - de Vijlder JJ, de Vijlder Jj Fau - Vulsma T, et al. - Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol.* 1999;50(2):149-55.
14. Stagnaro-Green A Fau - Chen X, Chen X Fau - Bogden JD, Bogden Jd Fau - Davies TF, Davies Tf Fau - Scholl TO, TO S. - The thyroid and pregnancy: a novel risk factor for very preterm delivery. *Thyroid.* 2005;15(4):351-7.
15. Builes CA, Rosero Ó, García J. TSH levels in the evaluation of thyroid dysfunction in a population group in Bogota Colombia: *Acta Médica Colombiana*; 2006. p. 66-70.
16. Milanese A, Brent GA. Management of hypothyroidism in pregnancy. *Current Opinion in Endocrinology Diabetes and Obesity.* 2011;18(5):304-9.
17. Stagnaro-Green A Fau - Abalovich M, Abalovich M Fau - Alexander E, Alexander E Fau - Azizi F, Azizi F Fau - Mestman J, Mestman J Fau - Negro R, Negro R Fau - Nixon A, et al. - Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid.* 2011;21(10):1081-125.
18. Stagnaro-Green A. Overt Hyperthyroidism and Hypothyroidism During Pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 2011;54(3):478-87.
19. Kahric-Janicic N Fau - Soldin SJ, Soldin Sj Fau - Soldin OP, Soldin Op Fau - West T, West T Fau - Gu J, Gu J Fau - Jonklaas J, J J. - Tandem mass spectrometry improves the accuracy of free thyroxine measurements during pregnancy. *Thyroid.* 2007;17(4):303-11.
20. Idris I, Srinivasan R, Simm A, Page RC. Maternal hypothyroidism in early and late gestation: effects on neonatal and obstetric outcome. *Clinical Endocrinology.* 2005;63(5):560-5.
21. Allan Wc Fau - Haddow JE, Haddow Je Fau - Palomaki GE, Palomaki Ge Fau - Williams JR, Williams Jr Fau - Mitchell ML, Mitchell MI Fau - Hermos RJ, Hermos Rj Fau - Faix JD, et al. - Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen.* 2000;7(3):127-30.
22. Canaris Gj Fau - Manowitz NR, Manowitz Nr Fau - Mayor G, Mayor G Fau - Ridgway EC, EC R. - The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000;160(4):526-34.
23. Ashoor G Fau - Maiz N, Maiz N Fau - Rotas M, Rotas M Fau - Jawdat F, Jawdat F Fau - Nicolaidis KH, KH N. - Maternal thyroid function at 11 to 13 weeks of gestation and subsequent fetal death. *Thyroid.* 2010;20(9):989-93.
24. Abalovich M Fau - Gutierrez S, Gutierrez S Fau - Alcaraz G, Alcaraz G Fau - Maccallini G, Maccallini G Fau - Garcia A, Garcia A Fau - Levalle O, O L. - Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid.* 2002;12(1):63-8.

Bibliografía

25. Leung As Fau - Millar LK, Millar Lk Fau - Koonings PP, Koonings Pp Fau - Montoro M, Montoro M Fau - Mestman JH, JH M. - Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1993;81(3):349-53.
26. Ashoor G Fau - Maiz N, Maiz N Fau - Rotas M, Rotas M Fau - Kametas NA, Kametas Na Fau - Nicolaidis KH, KH N. - Maternal thyroid function at 11 to 13 weeks of gestation and subsequent development of preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2010;30(11):1032-8.
27. Kuppens Sm Fau - Kooistra L, Kooistra L Fau - Hasaart TH, Hasaart Th Fau - van der Donk RW, van der Donk Rw Fau - Vader HL, Vader HI Fau - Oei GS, Oei Gs Fau - Pop VJ, et al. - Maternal thyroid function and the outcome of external cephalic version: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2011;11:10.
28. Kuppens Sm Fau - Kooistra L, Kooistra L Fau - Wijnen HA, Wijnen Ha Fau - Crawford S, Crawford S Fau - Vader HL, Vader HI Fau - Hasaart THM, Hasaart Th Fau - Oei SG, et al. - Maternal thyroid function during gestation is related to breech presentation at term. *Clin Endocrinol.* 2010;72(6):820-4.
29. Gilbert RM, Hadlow NC, Walsh JP, Fletcher SJ, Brown SJ, Stuckey BG, et al. Assessment of thyroid function during pregnancy: first-trimester (weeks 9-13) reference intervals derived from Western Australian women. *MEDICAL JOURNAL OF AUSTRALIA.* 2008;189(5):250-3.
30. Panesar NS, Li CY, Rogers MS. Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Annals of Clinical Biochemistry.* 2001;38:329-32.
31. Yan Y-Q, Dong Z-L, Dong L, Wang F-R, Yang X-M, Jin X-Y, et al. Trimester- and method-specific reference intervals for thyroid tests in pregnant Chinese women: methodology, euthyroid definition and iodine status can influence the setting of reference intervals. *Clinical Endocrinology.* 2011;74(2):262-9.
32. Bocos-Terraz JP, Izquierdo-Alvarez S, Bancalero-Flores JL, Alvarez-Lahuerta R, Aznar-Sauca A, Real-López E, et al. Thyroid hormones according to gestational age in pregnant Spanish women. *BMC Research Notes.* 2009;2:237-.
33. Luis García de Gadiana R, Mercedes González M, María del Carmen Martín-Ondarza G, Elena Martín G, Juan Martínez U, Ana Blázquez A, et al. Original: Valoración de la función tiroidea durante la gestación: intervalos de referencia de tirotrópina y tiroxina no unida a proteína durante el primer trimestre. *Evaluation of thyroid function during pregnancy: First-trimester reference intervals for thyroid-stimulating hormone and free thyroxine (English).*57:290-5.
34. Marwaha RK, Chopra S, Gopalakrishnan S, Sharma B, Kanwar RS, Sastry A, et al. Establishment of reference range for thyroid hormones in normal pregnant Indian women. *BJOG: An International Journal Of Obstetrics And Gynaecology.* 2008;115(5):602-6.
35. Kurioka H, Takahashi K, Miyazaki K. Maternal Thyroid Function during Pregnancy and Puerperal Period. *Endocrine Journal.* 2005;52(5):587-91.
36. Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, McClain MR, Pulkkinen AJ. The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone (TSH) during the first and second trimesters of pregnancy. *JOURNAL OF MEDICAL SCREENING.* 2004;11(4):170-4.
37. Dashe JS, Casey BA, Wells EC, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham GF. Thyroid-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: Importance of gestational age-specific reference ranges - In reply. *Obstetrics and Gynecology.* 2006;107(1):206-.

Bibliografía

38. Stricker R, Echenard M, Eberhart R, Chcvailer MC, Perez V, Quinn FA. Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. *European Journal of Endocrinology*. 2007;157(4):509-14.
39. Yassa L Fau - Marqusee E, Marqusee E Fau - Fawcett R, Fawcett R Fau - Alexander EK, EK A. - Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(7):3234-41.
40. Karmisholt J Fau - Andersen S, Andersen S Fau - Laurberg P, P L. - Variation in thyroid function tests in patients with stable untreated subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2008;18(3):303-8.
41. Negro R Fau - Schwartz A, Schwartz A Fau - Gismondi R, Gismondi R Fau - Tinelli A, Tinelli A Fau - Mangieri T, Mangieri T Fau - Stagnaro-Green A, A S-G. - Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(4):1699-707.
42. Mannisto T Fau - Vaarasmaki M, Vaarasmaki M Fau - Pouta A, Pouta A Fau - Hartikainen A-L, Hartikainen AI Fau - Ruokonen A, Ruokonen A Fau - Surcel H-M, Surcel Hm Fau - Bloigu A, et al. - Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(3):1084-94.
43. de Escobar GM, Obregón MJ, del Rey FE. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;18(2):225-48.
44. Negro R Fau - Schwartz A, Schwartz A Fau - Gismondi R, Gismondi R Fau - Tinelli A, Tinelli A Fau - Mangieri T, Mangieri T Fau - Stagnaro-Green A, A S-G. - Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):2010-0340.
45. Sahu Mt Fau - Das V, Das V Fau - Mittal S, Mittal S Fau - Agarwal A, Agarwal A Fau - Sahu M, M S. - Overt and subclinical thyroid dysfunction among Indian pregnant women and its effect on maternal and fetal outcome. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;281(2):215-20.
46. Morreale de Escobar G Fau - Obregon MJ, Obregon Mj Fau - Escobar del Rey F, F EdR. - Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(11):3975-87.
47. Henrichs J Fau - Bongers-Schokking JJ, Bongers-Schokking Jj Fau - Schenk JJ, Schenk Jj Fau - Ghassabian A, Ghassabian A Fau - Schmidt HG, Schmidt Hg Fau - Visser TJ, Visser Tj Fau - Hooijkaas H, et al. - Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4227-34.
48. Vaidya B Fau - Anthony S, Anthony S Fau - Bilous M, Bilous M Fau - Shields B, Shields B Fau - Drury J, Drury J Fau - Hutchison S, Hutchison S Fau - Bilous R, et al. -
etection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(1):203-7.
49. Mannisto T, Surcel HM, Ruokonen A, Vaarasmaki M, Pouta A, Bloigu A, et al. Early Pregnancy Reference Intervals of Thyroid Hormone Concentrations in a Thyroid Antibody-Negative Pregnant Population. *Thyroid*. 2011;21(3):291-8.

ANEXOS



OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Nombre de la Variable	Definición	Codificación
Edad (Ed)	Numero de años cumplidos por individuo	#
Indice de masa corporal (IMC)	Medida de la cantidad de grasas en el organismo basada en la estatura y el peso al inicio de la gestación	0=normal (18,5-24,9) 1= desnutricion (<18,5) 2= sobrepeso (25-29,9) 3= obesidad (30 o mas)
Gravidad (G)	Numero de veces que una mujer ha estado embarazada	#
Partos (P)	Proceso fisiológico por el cual la mujer termina su gestación	#
Cesárea(C)	Intervención quirúrgica que permite la salida de un feto mediante incisión abdominal.	#



OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Nombre de la Variable	Definición	Codificación
Clasificación del hipotiroidismo (CH)	Según el momento de aparición del diagnóstico de patología en estudio "hipotiroidismo": previo al embarazo (pre-gestacional) lo cual constituye un antecedente patológico de la paciente ó durante el embarazo (Gestacional).	0= Gestacional 1= Pre-Gestacional
Tipo de hipotiroidismo (TH)	<p>Hipotiroidismo Controlado: niveles < 2,5 ml u/l y T4 0,9 - 1,9 ng/dL*</p> <p>Hipotiroidismo clínico: niveles TSH elevados con niveles bajos de T4. TSH 1er trimestre, 2do y 3er trimestre > 10 ml u/l.</p> <p>Hipotiroidismo subclínico: niveles TSH elevados con niveles normales de T4 TSH 1er trimestre TSH > 2,5-10 ml u/l TSH 2do y 3er trimestre > 3,0-10 ml u/l</p>	0=Controlado 1=No controlado
TSH	Nivel hormona tiroidea en sangre	mU/L



OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Nombre de la Variable	Definición	Codificación
Hipertensión Gestacional (HIG)	Hipertensión que aparece después de la semana 20 de gestación sin ninguna otra característica del desorden multisistémico de la preeclampsia.	0=No 1=Si
Preeclampsia (PL)	Hipertensión > o igual 160/110 y proteinuria (5 gr o mas de proteínas en 24horas) después de las 20 semanas de gestación	0=No 1=Si
Aborto espontaneo(AE)	OMS: perdida involuntaria del feto o embrión que pesa menos de 500 g correspondiendo a 20 a 22 semanas de gestación	0=No 1=Si

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Nombre de la Variable	Definición	Codificación
<i>Amenaza de aborto (AB)</i>	Presencia de hemorragia de origen intrauterino antes de la 20 semanas de gestacion, con o sin contraccioones uterinas, sin dilatacion cervical y sin expulsion de los productos de la concepcion. La ecografia debe revelar signos de viabilidad fetal.	0=No 1=Si
<i>Amenaza de Parto Pretermino (APP)</i>	Presencia de contracciones uterinas con una frecuencia de 1 cada 10 minutos, de 30 segundos de duración palpatoria, que se mantienen durante un lapso de 60 minutos con borramiento del cervix uterino del 50% o menos y una dilatación igual o menor a 3 cm, entre las 22 y 36,6 semanas de gestación	0=No 1=Si
<i>Obito (OBI)</i>	Muerte fetal ocurrida luego de las 20 semanas de gestacion y antes del nacimiento confirmado por ecografia (CDC). La muerte acaecida antes de la expulsión o extracción completa de la madre, del producto de la concepción, cualquiera haya sido la duración de la gestación (OMS)	0=No 1=Si

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Nombre de la Variable	Definición	Codificación
Abruptio de placenta (ABP)	Desprendimiento prematuro de placenta del utero/ Separación de la placenta de su sitio de implantación antes del nacimiento del feto	0=No 1=Si
Presentación Podalica (PP)	Situación del feto es longitudinal y el polo podalico entra en contacto con la pelvis materna.	0=No 1=Si
Edad gestacional al momento de parto (EG)	Tiempo transcurrido desde el primer día del último ciclo menstrual de la mujer o mediante el cálculo por ecografía hasta la fecha del parto	1=32-37 semanas (pretermino) 2=37-41 semanas (A termino)
Peso al nacer (PN)	Primera medida del peso del producto de la concepción (feto o recién nacido), hecha después del nacimiento	0= >2500 gr (Normal) 1= < o igual 2500 gr (Bajo peso al nacer): Anormal

Cronograma

Etapas y Actividades	MESES											
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Búsqueda y revisión de literatura												
Preparación y Aprobación Proyecto												
Recolección Información Etapa												
Depuración y Preparación de las Bases Datos.												
Análisis de base de datos (descriptiva e inferencial)												
Preparación de Informe Final												
Presentación Informe Final y Publicación												
Preparación Divulgación de los Resultados												

Presupuesto

RUBROS	PARTIDAS		TOTAL
	Financiado	Por financiar (U. Rosario)	
Investigadores (2)	6.240.000		6.240.000
Asesor (1)		10.000.000	10.000.000
Equipos: Computadores	2.000.000		2.000.000
Materiales:			
Papel	30.000		249.000
Esferos	25.000		
Cartuchos de impresora	120.000		
Fotocopias	18.000		
CD	10.000		
Carpetas	35.000		
Ganchos Legajadores	7.000		
Ganchos Coseadora	4000		
Desplazamientos:			
Gasolina	722.000		1,232.400
Parqueaderos	410.400		
Otros transportes	100.000		
Software (SPSS)		800.000	800.000
% de imprevistos (5%)	1,026.070		1,026.070
TOTAL	10,747.470	10,800.000	21,547.470