



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

AUTORES:

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

**Universidad del Rosario y Universidad CES
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud- Facultad de Medicina
Especialización en Epidemiología
Mayo de 2013**

Autores

Estudiantes Especialización Epidemiología:

Lina Paola Fajardo Latorre MD.

fajardo.lina@ur.edu.co

Medica egresada de la Universidad de la sabana en el 2009. Estudiante de Epidemiología de la Universidad del Rosario.

Experiencia laboral: Médica interna en la Fundación Cardioinfantil 2008-2009. Medica rural en el servicio de urgencias de la Cruz Roja Colombia seccional Cundinamarca Bogotá 2009-2010. Médica de consulta externa en la Clínica El Lago Colsubsidio y en soporte a la especialidad de Medicina Interna en consulta compartida 2011-2012. Actualmente como residente de primer año de Medicina Interna con la Universidad de la Sabana.

María Isabel Duran Sánchez MD.

durans.maria@ur.edu.co

Medica cirujana egresada de la Universidad del Rosario en el 2009. Estudiante de Epidemiología de la Universidad del Rosario.

Experiencia laboral: Medica interna Fundación Santafé de Bogotá 2008-2009. Medica rural en servicio de consulta externa y urgencias de la Fuerza Aérea Colombia 2009-2010. Desde el 2011 como monitora de estudios clínicos en la Unidad de Investigación Clínica de laboratorios Pfizer y Amgen.

Asesor Temático:

Martha Patricia Matiz Rodríguez MD.

mpmatiz@gmail.com

Medica cirujana egresada de la universidad Militar Nueva Granada en 1992. Ginecóloga y Obstetra de la Universidad Militar Nueva Granada 2000.

Experiencia Laboral: Medica Interna Hospital regional de Villavicencio y Hospital Militar 1991-1992. Medica Rural Hospital Naval de Bahía Málaga 1992-1993, Jefe de Servicio Complementarios y salas de Cirugía Hospital naval de Bahía Málaga 1993-1994. Jefe de sanidad Apostadero Naval N-11.San Andrés Islas 1994-1996 Desde 2000 Medica Ginecóloga IPS Colsubsidio y Líder Programa AMAR.

TABLA CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN.....	6
2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	7
3. MARCO TEÓRICO.....	8
3.1 Epidemiología.....	8
3.2.Fisiopatología.....	9
3.3 Hipotiroidismo.....	11
3.3.1 Hipotiroidismo Primario.....	11
3.3.2 Hipotiroidismo Secundario y Terciario.....	14
3.4.Efectos maternos en el feto y en el neonato del hipotiroidismo.....	14
3.5.Prevenición.....	16
4. PROPÓSITO.....	16
5. OBJETIVOS.....	17
5.1.Objetivo General.....	177
5.2.Objetivos Específicos.....	177
6. METODOLOGÍA.....	188
6.1.Diseño.....	188
6.2.Población y muestra.....	188
6.3.Criterios de selección.....	19
6.3.1 Criterios de Inclusión.....	19
6.3.2 Criterios de Exclusión.....	19
6.4. Recolección de datos.....	19
6.5. Variables.....	20
6.6. Control de sesgos y error.....	21
6.7. Análisis estadístico.....	21
6.8. Aspectos éticos.....	22
7. RESULTADOS.....	23
8. DISCUSIÓN.....	29
9. CONCLUSIÓN.....	32
10. BIBLIOGRAFÍA.....	33
11. ANEXO.....	38

RESUMEN

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. Es importante conocer las diferencias en estos desenlaces en mujeres con hipotiroidismo pregestacional (HPG) y gestacional (HG).

Metodología: Cohorte retrospectiva en una institución prestadora de salud (IPS) con HPG y HG, con registro de TSH en la historia clínica prenatal. Desenlaces maternos y perinatales: Amenaza de aborto, aborto espontáneo, hipertensión inducida por el embarazo, preeclamsia, abrupcio placenta, amenaza de parto pretérmino, óbito fetal, presentación podálica, cesárea, hemorragia posparto y bajo peso al nacer. Se compararon desenlaces entre pacientes con HPG versus HG y el tipo de hipotiroidismo (clínico, sub-clínico y controlado).

Resultados: 337 gestantes entre Junio de 2009 y Diciembre de 2011, 67 con HPG. La TSH disminuyó del primero al tercer trimestre de embarazo en ambos grupos. El IMC en pacientes con HPG es mayor significativamente que en HG ($p=0,04$). Existe diferencia estadísticamente significativa entre tipo de hipotiroidismo clínico, subclínico y controlado en pacientes con HG y HPG en el primero y segundo trimestre ($p<0.05$). Con relación a desenlaces maternos y perinatales ninguno mostró asociación estadísticamente significativa, $p>0.05$.

Conclusión: No se observaron diferencias significativas en los desenlaces materno-perinatales de pacientes con HG versus HPG, ambos grupos con suplencia hormonal tiroidea. Esto sugiere que independientemente del momento del diagnóstico, lo importante es tratar la enfermedad tempranamente para disminuir o evitar complicaciones.

Palabras claves: Hipotiroidismo, hipotiroidismo subclínico, embarazo, desenlaces, complicaciones.

ABSTRACT

Introduction: With a prevalence of 2.5-5% in the United States, thyroid disease is the second most frequent endocrinopathy that complicates pregnancy. Furthermore, little and controversial evidence relates hypothyroidism during pregnancy with deleterious maternal and perinatal effects. Thus, it is important to recognise the outcome differences in women with pregestational hypothyroidism (PGH) and gestational hypothyroidism (GH).

Methods: We used a retrospective cohort in a Health Provider Institution (HPI) with PGH, GH and TSH results noted in the clinical charts. The following maternal and perinatal outcomes were examined: threatened miscarriage, miscarriage, gestational hypertension, preeclampsia, placental abruption, premature labour, fetal obitus, breech presentation, C-section, postpartum haemorrhage and low birth weight. We compared outcomes between patients with PGH vs GH and the subtype of hypothyroidism (clinical, subclinical and controlled).

Results: Out of 337 women pregnant between June 2009 and December 2011, 67 had PGH. TSH lowered during the first and third trimester in both groups. The BMI in patients with PGH is significantly higher than in GH ($p=0.04$). There is a statistically significant difference between the hypothyroidism subtypes (clinical, subclinical and controlled) in patients with GH and PGH in the first and second trimester ($p<0.05$). Regarding maternal and perinatal outcomes none of them showed a statistically significant difference ($p>0.05$).

Conclusion: There were no significant differences in the maternal-perinatal outcomes in patients with GH versus PGH, with both groups on thyroid hormonal replacement therapy. These results suggest that independently of the time of diagnosis, it is imperative to treat the disease early to prevent or reduce complications.

Keywords: Hypothyroidism, pregnancy, subclinical hypothyroidism, outcomes, complications.

1. INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo en el embarazo se ha relacionado en diferentes estudios con efectos deletéreos maternos y perinatales, tales como aborto espontáneo, hipertensión, pre-eclampsia, abrupcio de placenta, parto pretérmino, hemorragia postparto, presentación podálica, bajo peso al nacer y disminución desarrollo intelectual (1, 5, 7-10), lo cual se ve relacionado con el aumento de la mortalidad materno – fetal.

En Colombia, la razón de mortalidad materna (RMM) en el periodo de 1996 a 2000 estuvo entre 60 y 105 por 100.000 nacidos vivos. Del 2000 al 2004, las muertes han venido disminuyendo en 3,85 muertes maternas por cada 100.000 nacidos vivos anualmente, permaneciendo estable del 2004 al 2007. Entre el año 2003, cuando se presentó una RMM de 77,8 y el año 2007 con una RMM de 75 muertes maternas por cada 100.000 nacidos vivos, no se observó el descenso anual esperado de 5,5 muertes maternas requerido para el cumplimiento de la meta del milenio, incluso se presentaron zonas del país donde dichas cifras estuvieron por encima del promedio nacional.(1)

Evolución de la razón de mortalidad en Colombia. 1990-2007



Fuente: Cálculos con base en la información de Estadísticas Vitales - DANE

Modificado del Protocolo de Vigilancia y Control de Mortalidad Materna. PROCESO R-02 Vigilancia y Control en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud. 25 Julio de 2011. <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Protocolos%20SIVIGILA/MORTALIDAD%20MATERNA.pdf>

La prevalencia de hipotiroidismo durante el embarazo es de 2.5 a 5% en Estados Unidos (2-5). En Colombia, no existen estudios que hayan evaluado la prevalencia de hipotiroidismo en el embarazo y las complicaciones asociadas. En consecuencia, es primordial conocer si existe diferencia en los desenlaces maternos y perinatales entre las mujeres a quienes se les diagnostica hipotiroidismo en la etapa pre-gestacional y durante la gestación; y de esta

manera conocer el momento ideal para realizar mayor énfasis en la detección de esta enfermedad evitando desenlaces no satisfactorios. Hasta el momento la información de estas diferencias es escasa, encontrando únicamente evidencia que muestra una tendencia en el aumento de peso en el grupo que se diagnostica durante la gestación (6), sin encontrar diferencias respecto a los desenlaces maternos y perinatales lo cual es nuestro objetivo en el presente estudio.

En la comunidad internacional existe gran controversia sobre la utilidad de realizar tamizaje de función tiroidea a toda mujer con deseos de embarazo y al inicio de la gestación. Por tal motivo y debido a la falta de evidencia sobre la posible utilidad la Sociedad Americana de Endocrinología (7) y la Sociedad Americana de Ginecología y Obstetricia (ACOG) (8) definió criterios para realizar un perfil tiroideo solo en pacientes con antecedente de hipotiroidismo previo y/o factores de riesgo para enfermedad tiroidea como: historia personal o familiar de diabetes mellitus tipo 1 u otras enfermedades autoinmunes, presencia de bocio o antecedente de anticuerpos antimicrosomales positivos, síntomas de hipotiroidismo o antecedente de infertilidad o de parto prematuro y antecedente de cirugía de tiroides o de irradiación cervical (4).

De igual forma, la guía para la detección temprana de las alteraciones del embarazo del ministerio de protección social en Colombia, incluyó el hipotiroidismo como factor de riesgo en la gestación, pero no consideró dentro de los laboratorios básicos del control prenatal los niveles TSH y/o T4I ni abordó el tema de tamizaje para hipotiroidismo en el embarazo. (9)

2. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

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

2.1 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)?

3. MARCO TEÓRICO

Mediante una búsqueda de literatura en las bases de datos PUBMED, EMBASE, COCHRANE, SCIELO y MEDLINE utilizando los términos MESH *Hypothyroidism, pregnancy, subclinical hypothyroidism, outcomes, complications* y límites de búsqueda como artículos de los últimos 20 años, idioma inglés y español y género femenino, se seleccionaron los artículos de revisión y guías con la evidencia más reciente y los estudios analíticos fueron tomados en su totalidad si cumplían con los criterios de la búsqueda.

3.1 Epidemiología

El embarazo tiene un importante impacto sobre la glándula tiroidea y su función. La enfermedad tiroidea es la segunda endocrinopatía más frecuente que complica el embarazo (8, 10). La prevalencia de hipotiroidismo durante el embarazo es de 2.5 a 5% en Estados Unidos (2-5).

El hipotiroidismo clínico (11-13) y en el hipotiroidismo subclínico (5, 10, 14) han sido relacionados con un aumento en la morbilidad en las gestantes y en el feto. No obstante, en este último tipo de hipotiroidismo existe mayor controversia en relación directa con los desenlaces materno-fetales. (2, 8).

En el 2006, Builles y col. (15), realizaron un estudio prospectivo con 807 pacientes en la población general de Bogotá, Colombia para evaluar la prevalencia de hipotiroidismo. Se encontró un promedio de 52 años de edad conformado por 68,3% mujeres encontrándose prevalencia de 24,4% en el rango de TSH 4-10 $\mu\text{UI/mL}$ y 7,4% para mayor a 10 $\mu\text{UI/mL}$. La prevalencia de hipotiroidismo subclínico en el rango de 30 a 40 años fue de 9%. A pesar que este estudio presentó una elevada prevalencia de hipotiroidismo, cabe resaltar como limitante que no se tomaron en cuenta las comorbilidades asociadas, ni el predominio de la población mayor de 60 años, y la no inclusión de población gestante, lo cual no permite que estos datos sean extrapolables a la población de Colombia.

Posterior a la búsqueda de literatura, no se encontraron estudios que evalúen la prevalencia del hipotiroidismo en gestantes ni la caracterización de los desenlaces materno-fetales de esta enfermedad en Colombia.

3.2 Fisiopatología

Cambios morfofisiológicos en la función tiroidea durante la gestación

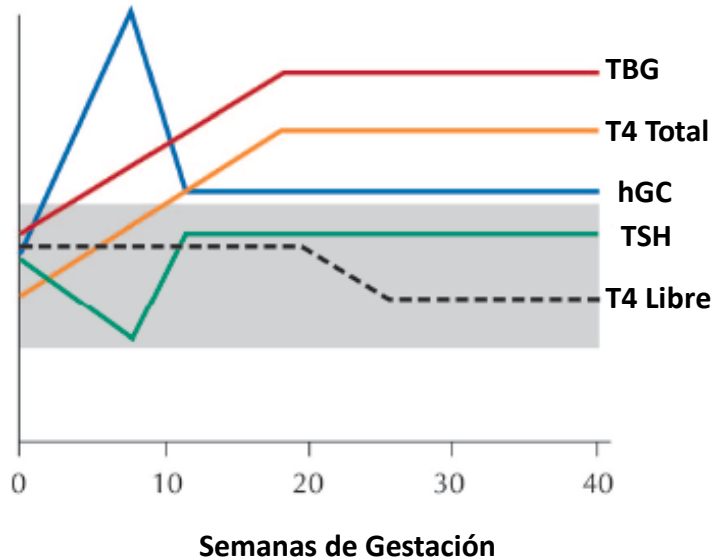
Durante el embarazo la fisiología del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides y la morfología de la glándula tiroides experimentan diferentes cambios:

1. La sub unidad alfa de la *hormona gonadotropina coriónica* (hGC) tiene afinidad por los receptores de la *hormona estimulante de tiroides* (TSH) en la glándula tiroides, generando una actividad tirotrópica y aumento en el tamaño de la glándula a consecuencia de una hiperplasia e incremento de la vascularidad. Esta estimulación de los receptores permite un aumento de las hormonas tiroideas tanto de la *tiroxina total* (T4t) y como la *triyodotironina total* (T3t). Mediante el mecanismo de retroalimentación negativa hace que los niveles de TSH se supriman predominantemente durante en el primer trimestre de la gestación. (8, 10, 16).
2. Los niveles de la *globulina transportadora de hormonas tiroideas* (TBG) aumentan su síntesis a causa de los estrógenos y por la disminución en la depuración hepática. Esto permite la elevación de la T4t y una disminución subsecuente de la *tiroxina libre* (T4l). (8, 10, 16)
3. Los niveles de yodo (I) disminuyen por el aumento de la depuración renal y las pérdidas secundarias por el aporte al feto y a la placenta. Este mecanismo también contribuye al aumento del tamaño de la glándula (8, 10). Se considera que en la glándula aumenta un 10% en países donde el aporte de yodo es adecuado y de un 20-40% en países donde hay deficiencia de yodo (17).

Todo lo anterior explica que los valores de referencia normales en las mujeres embarazadas sean diferentes a la población general. Estudios recientes, recomiendan que los límites normales de la TSH son: primer trimestre, 0,1 – 2,5 mUI/L; segundo trimestre, 0,2 - 3,0mUI/L; tercer trimestre son 0,3 – 3,0 mUI/L (10, 11, 17, 18).

Las referencias de los intervalos específicos por trimestre de T4l no han sido bien establecidas en la población gestante, debido a que la medición de la T4l en presencia de elevadas concentraciones de T4t, estado que ocurre durante el embarazo es compleja. Para realizar este procedimiento es necesario realizar diálisis de equilibrio y ultrafiltración para lograr la separación sérica de T4l y T4t. Estos 2 métodos no están disponibles en la mayoría de los laboratorios a nivel mundial incluyendo nuestro medio por la alta complejidad del instrumental y los costos de operación (17, 19).

Grafica 1. Cambios fisiológicos en la función tiroidea durante la gestación



* Modificado de Casey BM, Leveno KJ. Thyroid disease in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 2006;108(5):1283-92.

Los anticuerpos antiperoxidasa (TPO) toman un lugar importante durante el embarazo puesto que aproximadamente del 10-20% de todas las mujeres embarazadas los tienen positivos siendo eutiroideas y el 16% de estas mujeres elevan la TSH por encima de 4mIU/L durante el primer trimestre. Del 33 al 50% de las mujeres que tienen TPO positivos en el 1 trimestre desarrollan una tiroiditis postparto (17).

Función tiroidea en el feto

Desde el punto de vista de la ontogenia de la tiroides fetal en la semana 7 esta alcanza la posición definitiva en el cuello, en la semana 10 a 12 inicia la concentración de I y la producción de hormonas inactivas, durante la semana 20 inicia la producción de hormonas tiroideas activas y se va haciendo progresiva hasta la semana 36 de gestación cuando la producción de TSH, TGB y T4t es similar a la de un adulto. El proceso de elaboración de las hormonas tiroideas fetales se realiza dependiente de las hormonas tiroideas maternas para el desarrollo del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, en la secreción de hormona de crecimiento hipofisiaria, respuesta vascular, maduración de los diferentes órganos y la homeostasis cardiovascular in-útero.(8, 20)

3.3 Hipotiroidismo

El hipotiroidismo se clasifica en: *Primario*, causado por una disminución en la producción de las hormonas tiroideas y se divide en clínico o subclínico dependiendo de los niveles hormonales. El *secundario*, causado por una disminución en la producción TSH sintetizada por la hipófisis y *terciario* que se caracteriza por una deficiencia en la producción de la hormona liberadora de tirotrópina (TRH).

3.3.1 Hipotiroidismo primario

La causa más frecuente en la población general es deficiencia de yodo, pero en los países donde la ingesta de yodo es adecuada, la tiroiditis autoinmune es la principal causa en el hipotiroidismo clínico en un 80% y en el subclínico 50%(21). Dentro de otras etiologías esta la tiroidectomía, yodo-radioterapia, hipotiroidismo congénito y consumo de algunos medicamentos como la amiodarona y litio. (11).

A. Hipotiroidismo clínico

El hipotiroidismo clínico (HC) está definido por niveles de TSH elevados con niveles de T4I bajos según los valores de referencia durante la gestación (11, 18) o niveles de TSH mayores de 10 mIU/L independientemente de los valores de T4I . En mujeres en edad fértil la prevalencia del HC es del 0,3-0,5% (5, 22).

Debido al impacto de la hGC en el receptor de TSH como se explicó anteriormente, en el embarazo se recomienda el ajuste de la dosis de levotiroxina según los niveles de la TSH: primer trimestre, 0,1 – 2,5 mUI/L; segundo trimestre, 0,2 - 3,0mUI/L; tercer trimestre son 0,3 – 3,0 mUI/L.(10, 11, 17, 18) (*Ver tabla 1*). Existen estudios que relacionan el hipotiroidismo clínico gestacional con aborto espontáneo(23), parto pretérmino, bajo peso al nacer (11, 18), disminución en el desarrollo intelectual (12), óbito (21, 24), hipertensión inducida por el embarazo (25, 26) presentación podálica (27, 28).

Tabla 1. Cambios fisiológicos en los niveles de TSH durante la gestación.

Autor	País	N	Primer Trimestre	Secundo Trimestre	Tercer Trimestre
Gilbert y col(29)	Australia	1817	0,02-2,15	NA	NA
Panesar y col(30)	China	342	0,03-2,8	0,08-3,5	0.13-3,4
Yan y col(31)	China	505	0,03-4.51	0,05-4,5	0,47-4,54
Bocos-Terraz y col(32)	España	1198	0,03-2,57	0,12-2,64	0,23-3,56
Guadiana y col (33)	España	441	0,13-3,71	NA	NA
Marwaha y col(34)	India	331	0,14-10,8	0,03-10,85	0,2-9,55
Kurioka y col(35)	Japón	522	0,04-3,39	0,17-3,72	0,04-3,3
Haddow et al(36)	USA	1126	0,10-3,06	0,39-3,17	NA
Dashe y col(37)	USA	13599	0,01-3,7	0,36-2,8	0,23-4,33
Stricker y col(38)	USA	2272	0,07-2,8	0,33-2,9	0,33-2,9

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

En un estudio prospectivo realizado por Yassa L Fau y col. (39), 60 mujeres con antecedente de hipotiroidismo diagnosticado previo al embarazo, de manera aleatoria se aumentó la dosis de levotiroxina acorde a la concentración de TSH comparando 2 vs 3 tabletas por semana una vez confirmada la gestación. Se encontró que el esquema de tratamiento con 2 tabletas adicionales por semana reduce significativamente el riesgo de hipotiroidismo materno a través del embarazo, previniendo la elevación de TSH sobre 2.5 mIU/l y 5.0 mIU/l en un 85 y 100%, respectivamente. Sin embargo, para este estudio se tomó como valor de TSH normal menor a 5 mIU/L, por lo que se hizo necesario un re-análisis con corte en 2.5mIU/L en el primer trimestre y 3 mIU/l en el segundo y en el tercer trimestre, demostrando que el 40% de las pacientes que se aumentó a 2 tabletas por semana presentaban TSH elevadas, mientras que solo el 17 % de las pacientes que recibieron 3 tabletas por semana tenían la TSH elevada. Concluyendo que era más efectivo aumentar 3 tabletas por semana salvo en

aquellos casos donde había riesgo de supresión de TSH (pacientes con TSH pre-gestacional menor de 1.5, o aquellas pacientes con $> 100\text{mcg}$ diario). El propósito del tratamiento es normalizar el estado del hipotiroidismo durante el primer trimestre reajustando las dosis de levotiroxina de manera temprana.

B. Hipotiroidismo Subclínico

El hipotiroidismo subclínico (HSC) se define como TSH entre 2.5 – 10 mUI/L en el primer trimestre y durante el segundo y tercer trimestre de 3 a 10 mUI/L con niveles de T4l normales (10, 17). La progresión del HSC al HC está supeditada a diferentes factores dentro de los cuales se destacan la presencia de anticuerpos anti-tiroideos, diabetes mellitus, edad, entre otros (40).

El hipotiroidismo subclínico se ha relacionado con complicaciones en gestantes como hipertensión gestacional, pre-eclampsia (26), muerte fetal (23, 41), parto pre-término(14), abrupcio de placenta (5), disminución desarrollo intelectual (12), bajo peso al nacer, y hemorragia postparto (10, 11). Sin embargo, existen otros estudios donde no se ha mostrado de manera significativa un aumento en las complicaciones maternas como pre-eclampsia, diabetes y abrupcio de placenta (2, 42), ni en los efectos adversos fetales neurocognitivos (43).

Estudio prospectivo desarrollado en la India (2012) (6) con 1020 pacientes reclutadas desde la primera visita prenatal en cualquier periodo de la gestación y seguidas hasta el parto o algún desenlace. El objetivo fue determinar la prevalencia del hipotiroidismo y factores de riesgo asociados y estudiar desenlaces maternos y perinatales de esta patología. 3 grupos fueron tenidos en cuenta: (i) *Grupo hipotiroideas conocidas*: pacientes diagnosticadas antes del embarazo. (ii) *Grupo nuevas hipotiroideas*: gestantes con niveles de TSH altos comparados con el rango normal en su primera visita y se les adiciona T4l y anticuerpos tiroideos peroxidasa para determinar causalidad. A este grupo se les inicio tratamiento con levotiroxina 0.15 mg/kg/día (iii) *Grupo control*: gestantes sin hipotiroidismo posterior a la medición de TSH.

En el estudio anteriormente descrito, 1005 sujetos lo completaron y el resto fueron pérdidas de seguimiento o abortos. La prevalencia del hipotiroidismo en este estudio fue de 6.3%, 2.9% con antecedente previo y 3, 7% de nuevos casos identificados con el tamizaje cuando el corte en los niveles de TSH de 0,3-5.5 IU/ml en todos los trimestres. La incidencia de hipotiroidismo disminuyo a 3.4% al tomar rangos específicos para cada trimestre de la gestación. 94% (32) casos nuevos fueron hipotiroidismo subclínico. Los factores de riesgo para disfunción tiroidea, síntomas y signos de hipotiroidismo no tuvieron diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (hipotiroideas nuevas vs controles) con excepción de la ganancia excesiva de peso (17.6 vs 2.7 % $p= 0.00$). La hipertensión gestacional fue mayor para el grupo de hipotiroidismo clínico y

subclínico comparado con el grupo control pero este fue estadísticamente significativo solamente para el hipotiroidismo clínico ($p=0.007$); para el resto de desenlaces evaluados no hubo diferencia significativa.

3.3.2 Hipotiroidismo Secundario y Terciario

Existe el hipotiroidismo secundario por déficit de TSH hipofisiaria y un hipotiroidismo terciario o hipotalámico por déficit de TRH; usualmente se utiliza el término de hipotiroidismo central para englobar a los hipotiroidismos hipotálamo-hipofisarios. Algunas de las causas son defectos congénitos (hipoplasia hipofisiaria, displasia basal septo-óptica), fármacos (dopamina y glucocorticoides), tumores (adenoma hipofisiario, craneofaringiomas, meningiomas, gliomas), metástasis, postquirúrgico, irradiación, traumas craneoencefálicos, vascular (necrosis isquémica hipofisiaria postparto y aneurismas) e infecciosas como toxoplasmosis, tuberculosis, sífilis, entre otros.

Dichas patologías deben ser tenidas en cuenta como diagnóstico diferencial considerando los antecedentes médicos e identificando la posible etiología de la hipofunción tiroidea.

3.4 Efectos maternos perinatales y neonatales del hipotiroidismo

El primer estudio que se realizó para evaluar el impacto de los niveles de TSH y T4l durante la gestación y en el feto, fue realizado por Leung y col, en una cohorte con 68 mujeres en 1993 (25), divididos en 2 grupos acorde al test de función tiroidea inicial. Se tomaron como valores de referencia TSH > 5 mUI/L como el límite superior normal y el índice de T4l de 4,5ug/dL como el límite inferior normal (determinado como el producto de la recaptación de T3 y T4t). Se demostró que hipertensión gestacional y el bajo peso al nacer fue significativamente más común en el grupo con hipotiroidismo clínico y subclínico que en la población general, con una tasa de 22% en hipotiroidismo clínico y 15% en subclínico versus 7.6% en la población general. El 67% de las gestantes con hipertensión gestacional estuvieron hipotiroideas en el parto, con niveles de TSH estadísticamente significativos (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% $P < 0.02$) esto en consecuencia al parto prematuro por hipertensión gestacional(25).

En el 2000 Leung y col. (21), realizaron un estudio retrospectivo en EEUU con 9403 pacientes a quienes durante el control prenatal de rutina, se les realizó tamizaje con TSH durante el segundo trimestre de la gestación, los análisis fueron realizados basados en niveles de TSH mayor 6 mIU/L, el cual correspondió al 2.2% de todas las pacientes vs mujeres con adecuado control de los niveles de

TSH. 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% 1,9 - 9,5) y este riesgo aumentó aún más en mujeres con TSH mayor o igual a 10 mIU/L comparados con niveles de TSH entre 6 - 9.99 mIU/L (8.1% -2,9%, respectivamente $p=0.001$). Otros desenlaces fueron evaluados como amenaza de aborto, parto pre-término, bajo peso al nacer, abrupcio de placenta, hipertensión gestacional, tasa de cesárea, bajo APGAR en los cuales no se encontraron resultados estadísticamente significativos(21).

En el 2002 Allan y col. (24), desarrollaron un estudio retrospectivo en Argentina con 150 pacientes gestantes evaluando 3 grupos de acuerdo a los niveles de TSH y T4I, definiéndolos de la siguiente manera: hipotiroidismo clínico (TSH > 4,5mIU/L, T4I < 4,5mcg/dL) hipotiroidismo subclínico-HS (TSH >4,5mIU/L, T4I normal) y eutiroides. Cuando el control con levotiroxina fue inadecuado se obtuvo una tasa de aborto en mujeres con hipotiroidismo clínico vs subclínico del 60 vs 71.4%, en parto prematuro 20 vs 7,2% y parto a término 20 vs 21,4%, respectivamente. Al evaluar a las mujeres con un manejo adecuado, el 100% del Hipotiroidismo clínico vs el 90,5% en el subclínico tuvieron parto a término.

En el año 2008 Cleary-Goldman y col (2) realizaron una cohorte en EEUU con 10,990 gestantes, encontrando 2,2% de hipotiroidismo subclínico y menos 1% hipotiroidismo clínico para primer y segundo trimestre, no se encontró asociación entre efectos deletéreos materno-perinatales y el hipotiroidismo subclínico (definido como niveles de TSH por encima del percentil 97,5 y T4I entre los percentiles 2,5 a 97,5) durante primer y segundo trimestre. Con anticuerpos anti-tiroideos (anti-TG- anti-TPO) positivos mostró aumento significativo en ruptura prematura de membranas comparado con anticuerpo negativos para primer y segundo trimestre ($p < 0,002$ y $p < 0,001$, respectivamente). Como limitante los datos de este estudio, fueron extraídos de un subgrupo de la cohorte del estudio de FASTER y se excluyeron a todas las pacientes a quienes no se logró tomar una muestra de suero durante el segundo trimestre por inviabilidad del embarazo.

En un estudio con 4123 pacientes realizado en Italia en el año 2010 por Negro y col (44) demostró una tasa de aborto espontáneo en mujeres gestantes con niveles de TSH < 2,5 mIU/L de 3,6% comparado con los niveles de TSH entre 2,5 - 5mIU/L de 6.1% ($p=0,006$).

En la India Abalovich y col.(2010) (45), efectuaron un estudio prospectivo con 633 mujeres durante la semana 13 y 26, se les realizó examen de TSH (límite superior normal 5.5 mIU/L) y T4I, se encontró una mayor relación en las pacientes con hipotiroidismo que en los controles eutiroides respecto a la hipertensión gestacional (RR 3,6 IC 95% 1,5-8.7), restricción del crecimiento intra-uterino (RR 3,5 IC 95% 1.1 - 11) y la muerte fetal (RR 7,6 IC 95% 2,7 A 21,6). Las complicaciones neonatales ($p=0.03$) y la diabetes gestacional ($p=0.04$) fueron

estadísticamente superiores en el grupo con hipotiroidismo clínico. La tasa de cesárea fue estadísticamente significativa en el grupo de hipotiroidismo subclínico vs las pacientes eutiroideas ($p=0.04$).

En EEUU en el año 2010 Ashoor y col (23), evaluaron los niveles de TSH, T4I, anticuerpos anti-tiroideos en gestantes entre las semanas 11 y 13, se logró demostrar que las pacientes que tuvieron muerte fetal ($n=202$) tenían los niveles de TSH por encima del percentil 97,5 (5,9% vs 2,5%, $p=0,05$) y T4I por debajo del percentil 2,5 (5% vs 2,5%, $p=0,05$).

Una deficiencia de hormonas tiroideas en la etapa temprana fetal resulta en daño cerebral irreversible, aumento de la incidencia de disminución del coeficiente intelectual y un desorden de déficit de atención e hiperactividad.(11) La T4I baja se ha visto relacionada con alteraciones en el desarrollo cerebral fetal(13, 46). En un estudio Henrichs J y Col, 2010 con una cohorte de 3659 niños de Países Bajos y madres con niveles de T4I bajos y TSH normal, mostró alto riesgo de retraso en el lenguaje en los niños de 18 a 30 meses de madres con hipotiroxinemia leve (OR 1.44, IC 1.09-1.91; P 0.010) y severa (OR 1.80, IC 1.24-2.61; P 0.002) y en madres con hipotiroxinemia severa se demostró alto riesgo un retardo cognitivo no verbal (OR 2.03, IC 1.22-3.39; P 0.007) (47).

3.5 Prevención

Existen criterios establecidos por la Sociedad Americana de Endocrinología (7) y la ACOG (8) para realizar el tamizaje a las embarazadas que consisten en; pacientes con antecedente de hipotiroidismo previo y/o factores de riesgo para enfermedad tiroidea como; historia personal o familiar de diabetes mellitus tipo 1 o con otras enfermedades autoinmunes, presencia de bocio o antecedente de antiTPO positivos, pacientes con síntomas de hipotiroidismo (fatiga constipación, intolerancia al frío, calambres musculares, caída de pelo, piel seca, prolongación de la fase de relajación de reflejos musculotendinosos profundos y síndrome de túnel del carpo) o antecedente de infertilidad o parto prematuro y antecedente de cirugía de tiroides o de irradiación cervical (4).

4. PROPÓSITO

Se conoce que la enfermedad tiroidea es la segunda endocrinopatía más común que afecta a las mujeres en edad reproductiva y se ha asociado con desenlaces adversos en el embarazo (8, 10) con una prevalencia del hipotiroidismo en el embarazo de 2.5 a 5% en Estados Unidos (2-5). Dado la insuficiente evidencia del comportamiento del hipotiroidismo en el embarazo (pre-gestacional y gestacional) en nuestra población con respecto a los desenlaces materno-perinatales, nos

motivó a desarrollar una investigación donde se muestre si existen diferencias relacionadas con las complicaciones materno-perinatales entre las gestantes con diagnóstico de hipotiroidismo previo al embarazo (controladas o no con hormona tiroidea) comparadas con aquellas que son diagnosticadas durante el embarazo (de forma temprana o tardía).

Lo anterior desde la práctica clínica generará bases para estudios analíticos a mayor escala, donde se evalúe la posibilidad de la implementación del tamizaje de TSH para gestantes y/o en población en edad reproductiva con deseo de embarazo de acuerdo a los resultados del estudio. Así mismo, considerar la necesidad de estandarizar regímenes de reajuste de dosis para la suplementación con hormona tiroidea en población gestante en nuestro medio, basados en factores de riesgos y cambios fisiológicos del embarazo, si el hipotiroidismo pre-gestacional evidenciara mayor prevalencia de desenlaces adversos.

Por otro lado es necesario documentar al personal médico de evidencia científica de calidad que soporte el impacto de educar a las gestantes y demás personal en salud sobre la importancia de identificar oportunamente de forma pre-concepcional o durante el primer trimestre el hipotiroidismo, monitorizar, tratar y garantizar la adherencia a la suplementación de la hormona tiroidea, lo cual disminuiría la tasa de complicaciones y costos en salud. La investigación producirá conocimiento para nuevos estudios que soporten recomendaciones para el sistema de salud actual.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo 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.

5.2 Objetivos Específicos:

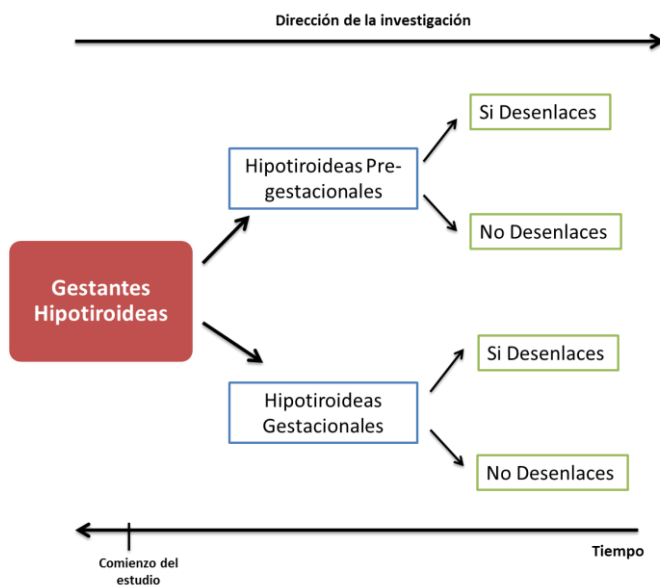
- Caracterizar la población gestante con diagnóstico de hipotiroidismo pre-gestacional y gestacional.
- Describir y comparar los tipos de hipotiroidismo en la población gestante de acuerdo a los niveles de TSH para cada uno de los trimestres.
- Identificar la incidencia de los desenlaces maternos y perinatales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

6. METODOLOGÍA

6.1 Diseño

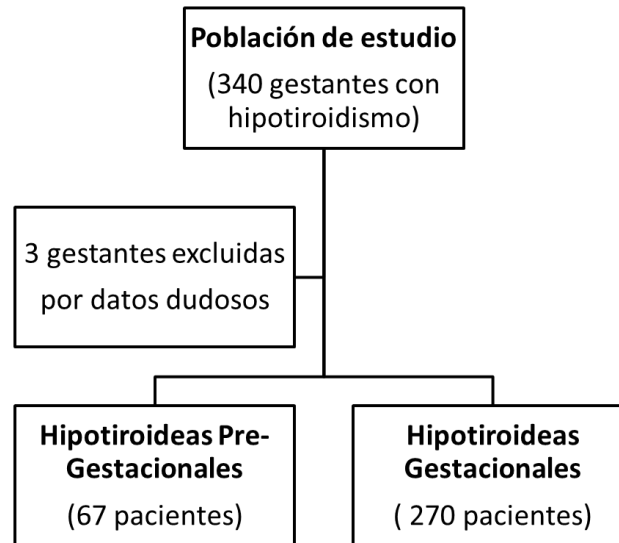
Estudio de cohorte retrospectiva



6.2 Población y muestra

Población: Grupo de pacientes entre 12 a 45 años de edad de todos los estratos socioeconómicos, 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.

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.



6.3 Criterios de selección:

6.3.1. Criterios de Inclusión:

- Gestantes entre 12 a 45 años de edad
- Diagnóstico de hipotiroidismo gestacional o pre gestacional

6.3.2. 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.

6.4 Recolección de datos

La IPS aportó la base de datos de las pacientes embarazadas con diagnóstico de hipotiroidismo en el mes de junio, la cual se complementó con las variables en estudio. Previo a la recolección de los datos se elaboró una plantilla en Excel con las variables a evaluar, posteriormente se inició el ingreso de los datos mediante la búsqueda de las variables en las fuentes secundarias de registro. Esta información fue recolectada durante 3 meses utilizando los computadores en uno de los centros de atención de la IPS una vez el estudio fue aprobado por el comité de ética institucional.

Fuentes de información e Instrumentos:

- Base de datos en Excel de todas gestantes con diagnóstico de hipotiroidismo.
- Fuentes secundarias de información:
 - Historia clínica electrónica de la IPS de cada una de las gestantes registradas en la base de datos.
 - Reportes de laboratorio de TSH en línea. La técnica utilizada en el laboratorio de esta IPS fue sensibilidad analítica, técnica ECLIA 0,005 UI/mL.
- Instrumento: Plantilla en Excel con la lista de variables evaluadas en el estudio.

6.5 Variables (Ver anexos)

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

6.6 Control de sesgos y error

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 gestantes durante el periodo de tiempo establecido para el estudio. • Se realizó prueba piloto. • Se establecieron los criterios de selección previa recolección de datos.
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 secundaria fue tomada de una historia clínica de alta calidad debido a que estaba en formato electrónico, diligenciado por personal médico entrenado en controles prenatales o ginecólogos y cumple con los estándares regulatorios locales.

6.7 Análisis estadístico

Se realizó un análisis univariado para todos los datos disponibles en cada una de las cohortes (pre-gestacional y gestacional), las variables categóricas de la formula gineco-obstétrica fueron expresadas en frecuencias y porcentajes; el IMC y edad con promedios y desviación estándar y los niveles TSH analizadas en percentiles 25, 50 y 75. Los datos fueron resumidos en una tabla descriptiva.

La diferencia entre variables categóricas (amenaza de aborto, aborto espontaneo, HTA inducida en el embarazo, preeclamsia, APP, abrupcio de placenta, óbito fetal,

presentación podálica, hemorragia postparto, cesárea) fueron comparados usando chi cuadrado o test exacto de Fisher, cuando el valor esperado fue < 5 .

Se evaluó normalidad utilizando Shapiro- Wilk (muestra menor o igual a 2000) tomando valores significativos por encima de un valor de P de 0,05 ($p > 0,05$). Se realizó Prueba T student para IMC y el resto de variable continuas (edad gestacional y peso al nacer) fueron comparadas con el test de U de Mann-Whitney y prueba de Kruskal-Wallis en las comparaciones con K muestras independientes (tipo de hipotiroidismo). Los datos de comparación se expresaron a un intervalo de confianza al 95%.

Los datos fueron analizados usando el sistema estadístico SPSS (versión 19, Universidad del Rosario, Bogota-Colombia).

6.8 Aspectos éticos

- 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.
- Se tuvo en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “*De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos*”:
 - En la investigación prevaleció el criterio del respeto a la dignidad y protección de los derechos y bienestar de los pacientes participantes.
 - La presente investigación fue clasificada dentro de la categoría **investigación sin riesgo**, dado que el estudio emplea un método de investigación documental retrospectivo a través de la revisión de historias clínicas, sin realizar ningún tipo de intervención en los pacientes.
 - 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.
- Se remitió los documentos solicitados por parte del Comité de Ética Institucional en Investigación quienes revisaron y aprobaron la metodología del estudio, criterios de inclusión y exclusión e información teórica del tema a investigar.
- Apropiación social del conocimiento: Los resultados del estudio serán presentados en un evento de carácter académico en la institución educativa y en la IPS.
 - Todos los integrantes del grupo de investigación estarán prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados aprobados e interesados en conocerlo, igualmente asumirán todas las responsabilidades del grupo investigador.
 - La información estará disponible para ser valorada por entes competentes y legalmente aprobados.

- Se mantendrá absoluta confidencialidad y se preservara el buen nombre institucional profesional.
- El estudio se realizó con un manejo estadístico imparcial y responsable.
- No hubo ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba de declararse.

7. RESULTADOS

Caracterización de la población

Las características demográficas y perfil gineco-obstetrico de 337 mujeres gestantes incluidas en el estudio entre Junio de 2009 a Diciembre de 2011 se muestran en la *Tabla 1* para cada uno de los grupos, hipotiroidismo pre-gestacional (HPG) y gestacional (HG). El 20.1% fueron pacientes diagnosticadas con HPG y el resto de pacientes resultaron de la toma de TSH durante la gestación. El promedio de edad para las gestantes con HPG fue 30,3 (DE 5,6) y 27,2 (DE 6,16) en HG. El IMC fue $25,2 \pm 4,6$ en pacientes con HPG y $23,4 \pm 3,1$ en HG. Cerca de la mitad de las pacientes tenían antecedente de una gestación previa para ambos grupos (41,8% y 47,8%, respectivamente), sin partos previos 53,7% en HPG y 54,4% en HG y en su mayoría ningún aborto previo con 71,6% (pre-gestacional) y 80,7% (gestacional).

Tabla 1. Caracterización demográfica y perfil gineco-obstétrico hipotiroidismo en el embarazo IPS de Bogotá 2009-2011

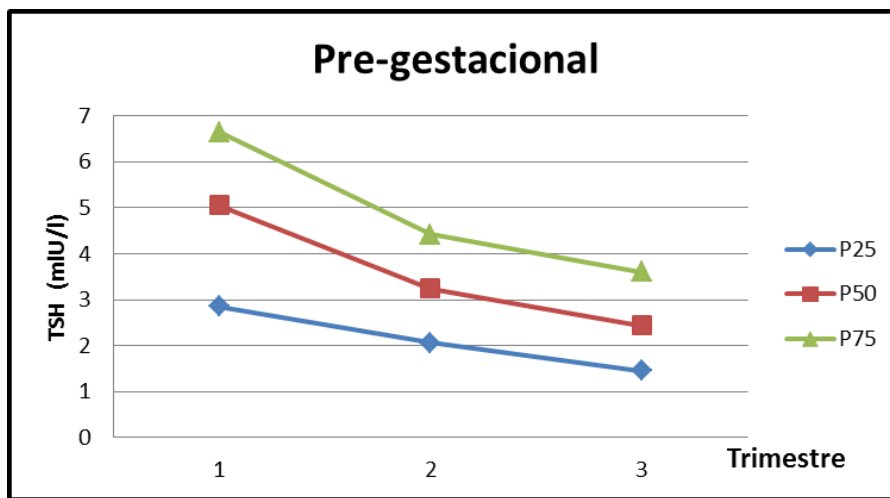
	Pre-gestacional	Gestacional
N	67	270
Edad	30,3± 5,6	27,2 ± 6,16
IMC	25,2 ± 4,6	23,4 ± 3,1
Gestaciones		
1	28 (41,8%)	129 (47,8%)
2	24 (35,8%)	85 (31,5%)
3	9 (13,4%)	34 (12,6%)
>4	6 (9%)	22 (8,2%)
Partos		
0	36 (53,7%)	147 (54,4%)
1	25 (37,3%)	88 (32,6%)
>2	6 (9%)	35 (13%)
Cesáreas		
0	58 (86,6%)	240 (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 *Tabla 2* muestra los percentiles de TSH acorde al trimestre de gestación, la mediana de la concentración sérica de TSH disminuyó del primer al tercer trimestre de embarazo en ambos grupos HPG e HG. La misma tendencia se observa para todas las categorías de percentiles. La tendencia del comportamiento para cada uno de los grupos se muestra en la *Grafica 1 y 2*.

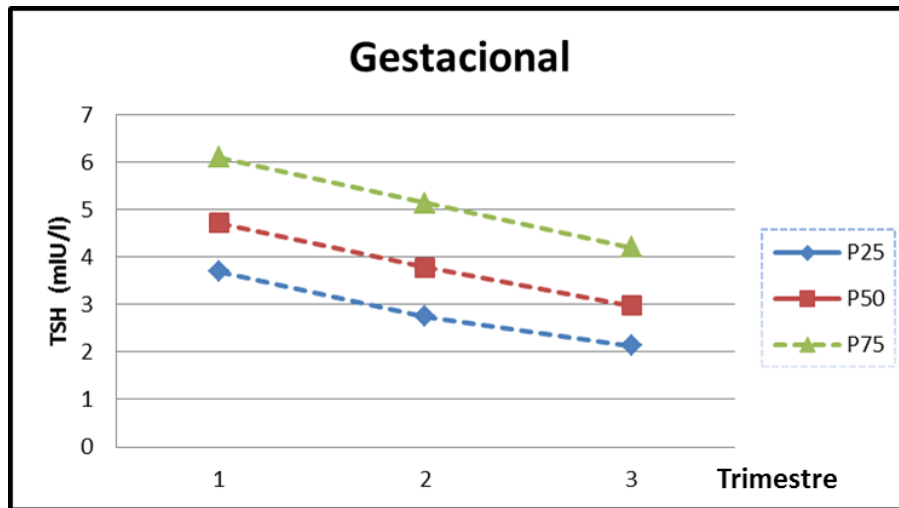
Tabla 2. Percentiles de Tirotropina en Mujeres Embarazadas de una IPS en Bogotá 2009-2011, Categorizado por Trimestre de Gestación.

Trimestre de Gestación	TSH percentiles (mIU/l)					
	Pre-Gestacional			Gestacional		
	P25	P50	P75	P25	P50	P75
1	2,85	5,05	6,65	3,69	4,72	6,1
2	2,06	3,24	4,42	2,75	3,79	5,14
3	1,45	2,44	3,6	2,13	2,98	4,21

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



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



Comparación de desenlaces maternos y perinatales

Los antecedentes obstétricos fueron similares en los 2 grupos en cuanto al número de gestaciones, partos, abortos y cesáreas, sin encontrarse diferencias significativas, mientras que el promedio del IMC de las pacientes con HPG es mayor significativamente que en HG ($p = 0,04$).

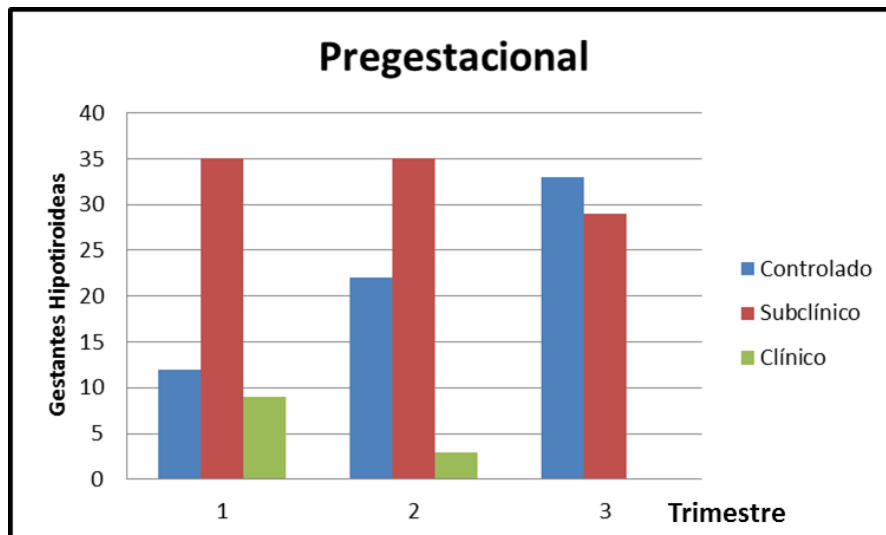
Para la población con HPG tratadas con suplencia hormonal previo a la gestación dado su condición, se evidenció predominantemente un hipotiroidismo subclínico en el primer y segundo trimestre (62.5 y 58.3%), aumentado el número de pacientes controladas para el último trimestre de la gestación (53,2%). En el HG se muestra un comportamiento similar al HPG para el primer y segundo trimestre; sin embargo, en el tercer trimestre la mayoría de gestantes tienen un estatus de hipotiroidismo no controlado (subclínico 59.8% y clínico 1.7%). Lo anterior se representa en la Grafica 3 y 4. Existe diferencia estadísticamente significativa entre el tipo de hipotiroidismo (clínico, subclínico y controlado) en pacientes con hipotiroidismo gestacional y pre-gestacional en el primer y segundo trimestre ($P < 0.05$). (Tabla 3)

Tabla 3. Comparación del control del hipotiroidismo según momento de presentación en una IPS de Bogotá 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%)	0,0001	0,005	0,093
Subclínico	35 (62.5%)	35 (58.3%)	29 (46.8%)	181 (89.2%)	191 (78.6%)	143 (59.8%)			
Clínico	9 (16.1%)	3 (5.0%)	-----	17 (8.4%)	8 (3.3%)	4 (1.7%)			

*Prueba exacta de Fisher

Grafica 3. Control de la patología en gestantes con Hipotiroidismo Pre-gestacional en una IPS de Bogotá 2009-2011.



Grafica 4. Control de la patología en gestantes con Hipotiroidismo Gestacional en una IPS de Bogotá 2009-2011.

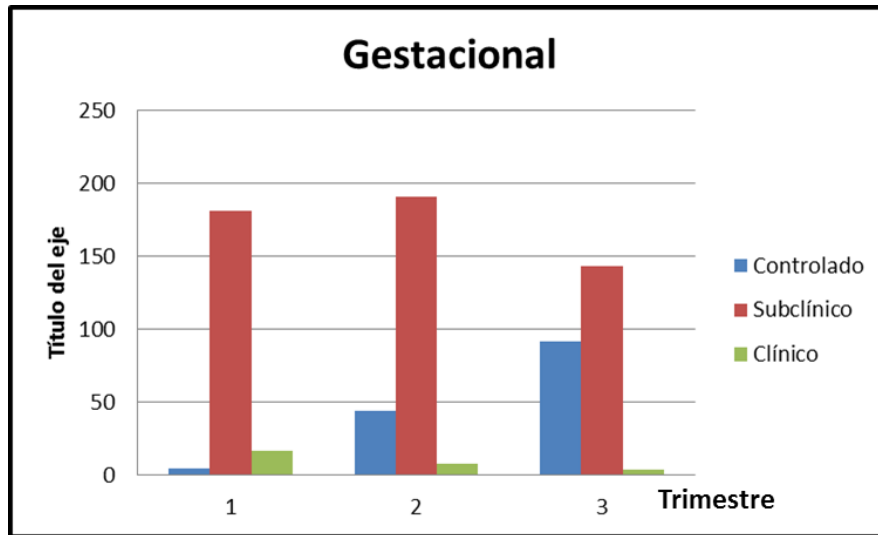


Tabla 4. Comparación de edad gestacional y peso al nacer en pacientes con hipotiroidismo pre-gestacional y gestacional en una IPS Bogotá 2009-2011.

	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

Los desenlaces maternos de mayor incidencia en ambos grupos fueron la amenaza de aborto, hipertensión inducida por el embarazo, amenaza de parto pretérmino y preeclamsia, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas para algunos de los desenlaces en pacientes con HPG versus HG. No se presentó ningún caso de abrupcio de placenta por lo que no se incluyó en el análisis. (Tabla 5). En el análisis de los desenlaces por tipo de hipotiroidismo (clínico, subclínico y controlado) no se encontró diferencias significativas para ninguno de ellos entre ambos grupos.

Tabla 5. Desenlaces maternos acorde al momento de aparición de hipotiroidismo en una IPS de Bogotá 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

8. DISCUSIÓN

La enfermedad tiroidea constituye un desorden endocrinológico común durante el embarazo, donde el hipotiroidismo se ha relacionado con complicaciones maternas y efectos deletéreos fetales principalmente cuando este no es adecuadamente controlado (2).

En este estudio, el 20.1% (67) fueron pacientes con hipotiroidismo pre-gestacional, definido esto como el diagnóstico de la patología previo al inicio del embarazo y considerándolo un antecedente médico; mientras el resto de las pacientes (270) resultaron diagnosticadas posteriormente con la toma de TSH durante la gestación como un procedimiento estandarizado de rutina en la institución durante los años 2009-2011 en todas las gestantes, lo cual se opone a lo establecido por la ACOG y Sociedad Americana de Endocrinología, quienes establecen criterios específicos para el tamizaje en embarazadas (2-5, 7, 8). De acuerdo a lo anterior, *Goel et al* (6) establecieron en su estudio una 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, aunque dicha prevalencia mostro variabilidad dependiendo el punto de corte de la TSH y los criterios de tamizaje para disfunción de tiroides durante el embarazo establecidos por la *US Preventive Task Force*, recomendándolo solo en mujeres de alto riesgo. En consecuencia a lo anterior cerca de un tercio de las pacientes diagnosticadas de hipotiroidismo como resultado del tamizaje en este estudio no tenían ningún factor de riesgo acorde a las guías. Otro estudio de *Vaidya et al*

(48), mostró que el tamizaje solo en población gestante de riesgo perdería un tercio de las mujeres con hipotiroidismo clínico o subclínico.

La tendencia de la TSH para ambos grupos estudiados (pre-gestacional y gestacional) mostró una disminución progresiva de los niveles desde el primer al tercer trimestre de la gestación. Aunque las pacientes con HPG ingresaron bajo tratamiento de suplencia hormonal con levotiroxina a los controles prenatales, esto no marco la diferencia respecto al comportamiento de la TSH con relación al grupo con HG, a quienes se les inicio tratamiento en el trimestre en el cual fueron diagnosticadas. Sin embargo, se debe tener en cuenta que el embarazo induce cambios en la función tiroidea, al igual que la edad, genero, cigarrillo, etnia y autoanticuerpos tiroideos positivos afectando las concentraciones de la hormona tiroidea; así mismo el IMC, 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).

La incidencia del hipotiroidismo subclínico en el primer y segundo trimestre de la gestación para ambos grupos fue predominante en este estudio. Mientras que en el tercer trimestre para las pacientes con HG se evidenció mayor hipotiroidismo no controlado (clínico y subclínico), lo cual fue no significativo comparándolo con HPG donde la mayoría de las gestantes estaban bajo un estatus controlado. Casey *et al* (5), reporto un 2.3% de hipotiroidismo subclínico en la población estudiada, con mayor incidencia en la raza blanca y de mayor edad (> 35 años) comparado con el grupo control ($p=0,009$). Resultados similares fueron mostrados por Cleary *et al* en el 2008, donde 2.2% de las gestantes evidenciaron hipotiroidismo subclínico y menos 1% hipotiroidismo clínico durante primer y segundo trimestre, con un 91% de gestantes eutiroideas. Dicha incidencia se puede ver impactada acorde a los intervalos de referencia utilizados en cada estudio y la población estudiada, para lo cual Stagnaro *et al*, mencionó un rango de hipotiroidismo clínico de 0.2 a 1.0%, promediando la prevalencia de 6 estudios, aunque inusualmente un estudio de la India (45) reportó una prevalencia de 4.6%.

Varios son los factores que influyen en el hipotiroidismo no controlado en las gestantes como las comorbilidades, baja adherencia al tratamiento, falta acceso temprano a controles prenatales por el sistema social de salud local, creencias socioculturales, subdiagnóstico por sintomatología inespecífica y no estandarización del tamizaje con TSH para todas las embarazadas y la falta de la optimización del tratamiento de suplencia hormonal con levotiroxina al momento del diagnóstico o confirmación de la gestación.

Con relación a este último factor, Yassa *et al* (39) encontró que el aumentó la dosis de levotiroxina 2 tabletas adicionales por semana una vez confirmada la gestación reduce significativamente el riesgo de hipotiroidismo materno a través

del embarazo, previniendo la elevación de TSH sobre 2.5 mIU/l y 5.0 mIU/l en un 85 y 100%, respectivamente; sin embargo, realizó un reanálisis con ajuste de los niveles de TSH con corte en 2.5mIU/L en el primer trimestre y 3 mIU/l en el segundo y en el tercer trimestre, evidenciando que solo el 17 % de las pacientes que recibieron 3 tabletas por semana tenían la TSH elevada, concluyendo que era más efectivo aumentar 3 tabletas por semana salvo en aquellos casos donde había riesgo de supresión de TSH y que el propósito del tratamiento es normalizar el estado del hipotiroidismo durante el primer trimestre reajustando las dosis de levotiroxina de manera óptima y temprana.

La asociación entre el hipotiroidismo en el embarazo con las complicaciones gestacionales y desenlaces adversos neonatales y perinatales no se ha mostrado en todos los estudios; esta diferencia en resultados podría deberse a diferentes definiciones de la disfunción tiroidea materna, variación en la población y variabilidad método-específica. Este 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.

El peso al nacer, como único desenlace neonatal evaluado no evidenció diferencias en su promedio con peso adecuado al nacer para ambos grupos, lo cual se considera consistente con el promedio edad gestacional a término al momento del parto de las gestantes (HPG y HG). Los resultados de este estudio difieren de lo reportado *Leung et al* (25) en 1993, encontrando en una muestra pequeña de 68 gestantes que la hipertensión gestacional fue significativamente más común en pacientes hipotiroideas que en la población general (clínico $p < 0.0001$ y subclínico $p < 0.0002$). De igual forma las gestantes con hipotiroidismo clínico estaban más predispuestas a tener infantes con bajo peso al nacer que la población general (22 vs 6.8% $P < 0.02$), esto posiblemente en consecuencia al parto prematuro por el aumento de incidencia de hipertensión gestación en estas pacientes. El mismo autor en el 2000 (21), realizó otro estudio donde solo se 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), sin embargo ningún desenlace adicional como amenaza de aborto, parto pre-término, bajo peso al nacer, abruptio de placenta, hipertensión gestacional, tasa de cesárea, bajo APGAR encontraron resultados significativos. Con relación a la hipertensión gestación, en el 2012 *Goel et al* (6) con una población más grande de 1,005 pacientes reportó que la hipertensión gestacional fue el único desenlace con mayor diferencia estadísticamente significativa para el grupo de hipotiroidismo clínico comparado con el grupo control ($p=0.007$). Congruente con los reportado en este estudio, *Cleary-Goldman et al* (2) en una cohorte de 10,990 gestantes no encontró asociación entre efectos deletéreos materno-perinatales y el hipotiroidismo clínico y sub-clínico.

Cabe aclarar que ningún estudio al momento ha evaluado estos desenlaces en términos del momento del diagnóstico (gestacional y pre-gestacional), tal como se realizó en nuestro estudio.

Como limitantes para este estudio las pacientes diagnosticadas con HG no tenían un test de niveles de TSH previo que nos hubiese permitido descartar que su patología no fuera clasificada como HPG, esto debido a la estandarización de la toma de TSH solo en población de alto riesgo; lo anterior se intentó controlar con una revisión sistemática de cada una de fuentes secundarias del dato en búsqueda de todos los posibles antecedentes médicos, teniendo en cuenta que la historia clínica de la institución es electrónica con altos estándares de calidad. Así mismo, dado el contexto socio cultural de las gestantes y la asistencia tardía a controles prenatales no permitió un diagnóstico temprano de esta patología en caso que esta estuviera presente previamente.

9. CONCLUSIÓN

El estudio no mostró que existe diferencia significativa en los desenlaces materno-perinatales de pacientes con hipotiroidismo gestacional versus pre-gestacionales, ambos grupos tratados con suplencia hormonal tiroidea. Esto sugiere que independientemente del momento donde se diagnostique el hipotiroidismo en el embarazo (pre-gestacional o gestacional), lo importante es tratar la enfermedad tempranamente para disminuir o evitar complicaciones. Por lo tanto, nuestro estudio es un incentivo para realizar estudios a mayor escala, que soporten el tamizaje con niveles de TSH y estandarización de regímenes de dosificación para la suplencia tiroidea. Con el objetivo de evaluar las implicaciones de esta enfermedad en la salud pública de Colombia y generar recomendaciones basadas en evidencia científica de calidad.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Antequera DV. Protocolo de Vigilancia y Control de Mortalidad Materna. Proceso R-02 Vigilancia y Control en Salud Pública 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 - Glinooer D, Glinooer 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.
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 Jl 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 - Vulmsa 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. Milanesi 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-Janjic 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 Ml 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.

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 Hl 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 Hl 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-.

38. Stricker R, Echenard M, Eberhart R, Chcvailier 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 Al Fau - Ruukonen A, Ruukonen 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. -

Detection 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, Ruukonen 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.

11. ANEXOS

VARIABLES

Nombre de la Variable	Definición	Naturaleza	Tipo	Escala	Codificación	Referencias
<i>Edad (Edad)</i>	Número de años cumplidos por individuo	Cuantitativa	Razón	Años	#	
<i>Índice de masa corporal (IMC)</i>	Medida de la cantidad de grasas en el organismo basada en la estatura y el peso al inicio de la gestación	Cuantitativa	Intervalo	Kg/mt ²	0=normal (18,5-24,9) 1= desnutrición (<18,5) 2= sobrepeso (25-29,9) 3= obesidad (30 o más)	Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. Washington, DC: National Academies Press; 2009.
<i>Gravidad (G)</i>	Número de veces que una mujer ha estado embarazada	Cuantitativa	Razón	Embarazos	#	
<i>Partos(P)</i>	Proceso fisiológico por el cual la mujer termina su gestación	Cuantitativa	Razón	Partos	#	
<i>Cesárea(C)</i>	Intervención quirúrgica que permite la salida de un feto mediante incisión abdominal.	Cuantitativa	Razón	cesáreas	#	
<i>Aborto Previo (AP)</i>	Antecedente gineco-obstétrico de terminación espontánea o provocada de una gestación antes de la vigésima semana	Cuantitativa	Razón	Abortos	#	

Nombre de la Variable	Definición	Naturaleza	Tipo	Escala	Codificación	Referencias
Clasificación del hipotiroidismo (CH)	Según el momento en que se realiza el 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).	Cualitativa	Nominal	Binomial	0= Gestacional 1= Pre-Gestacional	
Tipo de hipotiroidismo (TH)	<p>Hipotiroidismo Controlado: niveles < 2, 5 ml u/l y T4I 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>	Cualitativa	Nominal	Polinomial	0=Controlado 1=Clinico 2=Subclinico	<ul style="list-style-type: none"> Casey BM. Subclinical Thyroid Dysfunction During Pregnancy. Clinical Obstetrics and Gynecology. 2011;54(3):493-8. Negro R, Mestman JH. Thyroid disease in pregnancy. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2011;25(6):927-43. Stagnaro-Green A. Overt Hyperthyroidism and Hypothyroidism During Pregnancy. Clinical Obstetrics and Gynecology. 2011;54(3):478-87. Karen L.Wilson, MD,Brian M.Casey, et al. Subclinical Thyroid Disease and the Incidence of Hypertension in Pregnancy. 2012
TSH	Nivel de hormona estimulante de la tiroides en la sangre	Cuantitativa	Razón	ml u/l	#	

Nombre de la Variable	Definición	Naturaleza	Tipo	Escala	Codificación	Referencias
<i>Hipertensión Gestacional (HIG)</i>	Hipertensión que aparece después de la semana 20 de gestación sin ninguna otra característica del desorden multisistémico de la preeclampsia (como proteinuria) y la TA retorna a su normalidad en el postparto	Cualitativa	Nominal	Binomial	0=No 1=Si	<ul style="list-style-type: none"> • Guía de atención de las complicaciones hipertensivas asociadas con el embarazo. Ministerio de protección social. • Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. ACOG Practice Bulletin No. 33 January 2002
<i>Preeclampsia (PREE)</i>	Síndrome caracterizado por hipertensión > o igual 140/90 y proteinuria (0,3 gr o más de proteínas en 24horas) después de las 20 semanas de gestación. Quizás asociado a oliguria, edema pulmonar o cianosis, Trastorno de la función hepática, alteraciones visuales o cerebrales, epigastralgia, trombocitopenia, RCIU.	Cualitativa	Nominal	Binomial	0=No 1=Si	Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. ACOG Practice Bulletin No. 33 January 2002
<i>Amenaza de aborto (AB)</i>	Presencia de hemorragia de origen intrauterino antes de la 20 semanas de gestación, con o sin contracciones uterinas, sin dilatación cervical y sin expulsión de los productos de la concepción. La ecografía debe revelar signos de viabilidad fetal.	Cualitativa	Nominal	Binomial	0=No 1=Si	OMS

Nombre de la Variable	Definición	Naturaleza	Tipo	Escala	Codificación	Referencias
<i>Amenaza de Parto Pretérmino (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 cérvix uterino del 50% o menos y una dilatación igual o menor a 3 cm, entre las 22 y 36,6 semanas de gestación	Cualitativa	Nominal	Binomial	0=No 1=Si	
<i>Óbito (OBI)</i>	Muerte fetal ocurrida luego de las 20 semanas de gestación y antes del nacimiento confirmado por ecografía (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)	Cualitativa	Nominal	Binomial	0=No 1=Si	Gran variabilidad en las definiciones de muerte fetal Organización Mundial de la Salud. Organización Panamericana de la Salud. Mortalidad fetal, neonatal y perinatal. Situación de Salud en las Américas. [on line] Sep. 2006.
<i>Aborto espontaneo(AE)</i>	OMS: pérdida involuntaria del feto o embrión que pesa menos de 500 g correspondiendo a 20 a 22 semanas de gestación	Cualitativa	Nominal	Binomial	0=No 1=Si	http://www.mayoclinic.com/health/miscarriage/DS01105 OMS
<i>Abruptio de placenta (ABP)</i>	Desprendimiento prematuro de placenta del útero/ Separación de la placenta de su sitio de implantación antes del nacimiento del feto	Cualitativa	Nominal	Binomial	0=No 1=Si	Shad H Deering, MD. Abruptio Placentae. http://emedicine.medscape.com/article/252810-overview
<i>Presentación Podálica (PP)</i>	Situación del feto es longitudinal y el polo podálico entra en contacto con la pelvis materna.	Cualitativa	Nominal	Binomial	0=No 1=Si	

Nombre de la Variable	Definición	Naturaleza	Tipo	Escala	Codificación	Referencias
<i>Edad gestacional al momento de parto (EG)</i>	Tiempo transcurrido desde el primer día del último ciclo menstrual de la mujer o mediante el cálculo por ecografía hasta la fecha del parto	Cuantitativa	Intervalo	Semanas	1=32-37 semanas (pretermino) 2=37-41 semanas (A termino)	Rethinking the definition of "term pregnancy". Fleischman AR, Oinuma M, Clark SL. Obstet Gynecol. 2010 Jul;116(1):136-9. http://www.acog.org/~media/For%20Patients/faq173.pdf?dmc=1&ts=20120323T0025148706
<i>Peso al nacer (PN)</i>	Primera medida del peso del producto de la concepción (feto o recién nacido), hecha después del nacimiento	Cuantitativa	Intervalo	gr(gramos)	0= > o igual 2500 gr (Normal) 1= < 2500 gr (Bajo peso al nacer): Anormal	http://www.who.int/nutrition/publications/fetal_dev_report_ES.pdf

ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

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:			2.000.000
Computadores	2.000.000		
Materiales:			
Papel	30.000		
Esferos	25.000		
Cartuchos de impresora	120.000		
Fotocopias	18.000		
CD	10.000		
Carpetas	35.000		
Ganchos Legajadores	7.000		
Ganchos Coseadora	4000		
			249.000
Desplazamientos:			
Gasolina	722.000		
Parqueaderos	410.400		
Otros transportes	100.000		
			1.232.400
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

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												



Permisos institucionales

A través de una presentación del proyecto al Centro de Investigación y Docencia de la IPS y al comité de Ética, se aprobó la utilización las bases de datos de la población gestante de Junio de 2009 a Diciembre de 2011.