



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Función tiroidea y bocio en una población de mujeres embarazadas residentes en Bogotá, Colombia

**Nadia Melisa Palomino. MD.
Lina Marcela Marulanda. MD.**

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina Interna
Programa Endocrinología
Bogotá D.C., Colombia
2014

Función tiroidea y bocio en una población de mujeres embarazadas residentes en Bogotá, Colombia

**Nadia Melisa Palomino. MD.
Código: 272080**

**Lina Marcela Marulanda. MD.
Código: 05598714**

Estudiantes de Posgrado Especialidad Endocrinología

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Endocrinología

Director:
**Dr. Roberto Franco, MD.
Médico Endocrinólogo
Docente Unidad de Endocrinología
Facultad de Medicina
Universidad Nacional de Colombia**

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina Interna
Bogotá D.C., Colombia
2014

Resumen

La disfunción tiroidea materna se asocia a desenlaces adversos tanto para la madre como para el feto que se traducen en mayor morbilidad materna y morbimortalidad perinatal. El hipotiroidismo clínico ocurre en el 0,3-0,5% de las gestaciones, y el hipotiroidismo subclínico ocurre en 2-3%. Los anticuerpos tiroideos se encuentran en el 5-15% de mujeres en edad fértil, y la tiroiditis autoinmune es la principal causa de hipotiroidismo, aparte de la deficiencia de yodo. La prevalencia de hipertiroidismo en gestantes varía del 0,1-0,4%. Existe una asociación positiva entre presencia de anticuerpos anti tiroideos y pérdida de la gestación. Se desconoce el estado funcional y la prevalencia de bocio en la población de mujeres embarazadas en nuestro país, y considerando el impacto que tienen las alteraciones de la función tiroidea en la madre sobre la gestación, el desarrollo fetal, y a largo plazo en la capacidad intelectual y laboral del individuo, es pertinente realizar una evaluación de la función tiroidea y presencia de bocio en la población de mujeres embarazadas en nuestro país.

Metodología: Estudio piloto descriptivo transversal para establecer el estado funcional tiroideo y bocio, en un grupo de mujeres embarazadas residentes en un área con suplencia adecuada de yodo.

Palabras clave: Disfunción tiroidea, embarazo, bocio, hipotiroidismo, hipertiroidismo, autoinmunidad tiroidea

Abstract

Thyroid dysfunction during pregnancy has been related to adverse maternal and fetal outcomes, and increases peripartum mortality. Overt hypothyroidism affects 0,3 to 0,5 percent of pregnancies, whereas subclinical hypothyroidism occurs in 2 to 3 percent. Anti-thyroid peroxidase antibodies are found in 5 to 15 percent of women in childbearing age, and autoimmune thyroiditis is the main cause of hypothyroidism besides iodine deficiency. The prevalence of hyperthyroidism during pregnancy is between 0,1 to 0,4 percent. There is a correlation between the presence of anti-thyroid antibodies and miscarriage. The thyroid function and goiter prevalence during pregnancy in our country remains unknown. Considering the impact that thyroid dysfunction has on mother health, fetal growth and development and in long term cognitive and working skills in the individual, we conducted a descriptive study evaluating thyroid function and presence of goiter in a group of pregnant women in our country.

Key words: Thyroid dysfunction, pregnancy, goiter, hypothyroidism, hyperthyroidism, thyroid autoimmunity.

Contenido

	Pág.
Resumen y Abstract	V
Lista de figuras.....	VIII
Lista de tablas	IX
1. Justificación	1
2. Objetivos.....	3
2.1 Objetivo General	3
2.2 Objetivos Específicos.....	3
3. Planteamiento del problema.....	5
4. Formulación de hipótesis	7
5. Marco teórico.....	8
6. Metodología	15
6.1 Tipo y diseño general del estudio.....	15
6.2 Análisis estadístico	17
7. Aspectos éticos.....	19
8. Resultados.....	21
9. Discusión.....	29
Anexos:	33
Bibliografía	39

Lista de gráficas

	Pág.
Gráfica 1. Función tiroidea:	24
Gráfica 2. Función tiroidea: distribución por trimestres	24
Gráfica 3. Prevalencia de hipotiroidismo según puntos de corte de TSH sugeridos por la asociación americana de endocrinólogos clínicos	25
Gráfica 4. Función tiroidea y presencia de bocio	26
Gráfica 5. Función tiroidea y antecedente de aborto	27

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1. Clasificación del tamaño tiroideo por palpación	10
Tabla 2. Rangos de referencia pruebas de función tiroidea en embarazo y Postparto	13
Tabla 3. Características de las pacientes	22
Tabla 4. Distribución de TSH por trimestres	24
Tabla 5. Función tiroidea: valores de T4L	25
Tabla 6. Prevalencia de bocio según valores de TSH	26
Tabla 7. Prevalencia de aborto según valores de TSH	26

1. Justificación

El funcionamiento adecuado de la glándula tiroidea es esencial en todas las etapas de la vida, incluyendo la gestación y el desarrollo fetal, especialmente durante el primer trimestre, ya que hasta las semanas 10–12 el aporte de hormonas tiroideas es completamente dependiente de la madre (11). La disfunción tiroidea materna se asocia a mayor morbilidad materna y morbimortalidad perinatal (15). El tratamiento oportuno contribuye a disminuir su incidencia (16). Es necesario conocer estas enfermedades y su evolución durante el embarazo, con el propósito de establecer las acciones adecuadas de prevención y tratamiento preconcepcional y prenatal. No se cuenta en la actualidad con estos datos en la población de mujeres embarazadas en nuestro país, y considerando el impacto que tienen las alteraciones de la función tiroidea sobre la gestación, el desarrollo fetal, y a largo plazo en la capacidad intelectual y laboral del individuo, es pertinente realizar una evaluación de la función tiroidea y presencia de bocio en la población de mujeres embarazadas en nuestro país. Es además, desde 1960, recomendación de la OMS, incluir como grupos vulnerables a mujeres embarazadas en este tipo de estudios.

2. Objetivos

2.1 Objetivo General

Establecer la función tiroidea y presencia de bocio, en un grupo de mujeres embarazadas residentes en Bogotá, Colombia.

2.2 Objetivos Específicos

- Estimar la presencia de bocio en mujeres embarazadas mediante inspección y palpación
- Determinar la función tiroidea en mujeres embarazadas mediante la medición de los valores en sangre de hormona tirotrópica TSH, T4 libre y anticuerpos antitiroideos.
- Establecer la relación entre presencia de bocio y función tiroidea.
- Consolidar la información relacionada con las patologías tiroideas a nivel local para impactar sobre la política pública de yodación de la sal, control prenatal y el Bocio.
- Seguimiento de las enfermedades tiroideas más prevalentes en Colombia para la consolidación del centro de referencia.

3.Planteamiento del problema

Las enfermedades tiroideas son una de las endocrinopatías más frecuentes en mujeres en edad reproductiva (1) En los seres humanos, las hormonas tiroideas tienen efecto en casi todos los sistemas orgánicos (2). Aproximadamente del 5 al 10% de las mujeres pueden tener alguna alteración tiroidea y es de cuatro a cinco veces más probable que en los hombres (3). En condiciones normales el embarazo se acompaña de una serie de cambios en la función tiroidea, tanto en las concentraciones hormonales como en los requerimientos metabólicos, debido a una combinación de eventos que modifican su economía. Estos eventos se presentan en diferentes momentos durante el embarazo, pudiendo coexistir y/o actuar independiente, sinérgica o antagónicamente, dando lugar a cambios transitorios o persistentes durante todo el embarazo (4). Así, el incremento de tirotrópina (TSH) se asocia a un incremento del riesgo de parto prematuro, desprendimiento prematuro de la placenta, muerte fetal y a un deterioro del desarrollo neurológico del niño (5) (6), y la disminución de hormona tiroidea materna, tanto en las etapas precoces como en las etapas finales del embarazo, se asocia a alteraciones en el desarrollo psicomotor del niño (7)(8)(9). Menos frecuente, la forma clínica del hipertiroidismo en el embarazo, afecta al desarrollo de la gestación por incremento del riesgo de aborto, parto prematuro y preeclampsia (10) y se asocia a consecuencias adversas tanto para la madre (por riesgo de aumentado de falla cardíaca congestiva, tormenta tiroidea e incluso muerte) y para el feto (por riesgo de retraso del crecimiento, malformaciones congénitas e incluso muerte fetal) (11). La presencia de anticuerpos antitiroideos aumenta el riesgo de hipotiroidismo en gestantes eutiroideas (11), así como de aborto, parto prematuro y desarrollo de tiroiditis posparto (12) (13). Estos hallazgos son significativos, por que la evidencia bioquímica de disfunción tiroidea es común en mujeres en edad reproductiva, con prevalencia de TSH elevada entre 4-9% y prevalencia de anticuerpos antiperoxidasa entre 11,3 - 18% en esta población (57),(58).

La OMS ha clasificado a los países en 6 categorías según el estado nutricional de yodo: deficiencia leve, moderada o severa, ingesta adecuada, más de lo adecuado y exceso en la ingesta. Si bien no se cuenta con datos de suficiencia en mujeres embarazadas, de acuerdo al reporte de la OMS de Ginebra 2004, Colombia se encuentra clasificado dentro del grupo de ingesta por encima de lo normal y riesgo de hipertiroidismo inducido por yodo (14).

Es necesario conocer la magnitud de disfunción tiroidea en la población de mujeres embarazadas, con el propósito de emprender las acciones adecuadas de prevención y tratamiento preconcepcional y prenatal.

4. Formulación de hipótesis

Se parte de la base que Colombia se encuentra clasificado dentro del grupo de ingesta por encima de lo normal y riesgo de hipertiroidismo inducido por yodo (OMS, Ginebra 2004). En este contexto se podría considerar que la población de mujeres embarazadas residentes en Bogotá, Colombia; un área con suficiencia de yodo y posible ingesta mayor a los requerimientos; la prevalencia de disfunción tiroidea será más alta que la reportada en la literatura para mujeres embarazadas.

5. Marco teórico

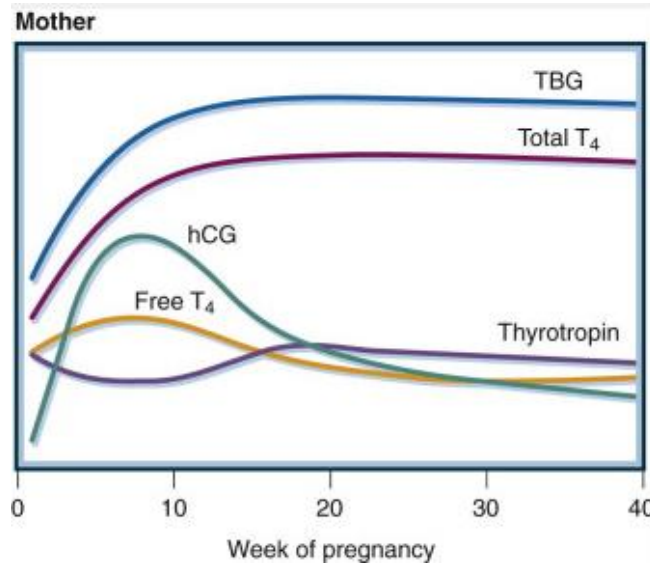
Las disfunciones tiroideas son más frecuentes en las mujeres que en los hombres (3). Los estados graves pueden producir alteraciones reproductivas, pero los leves o subclínicos no parecen afectar la fertilidad (16). Durante el embarazo son poco comunes y los cambios hormonales y metabólicos dificultan su diagnóstico y tratamiento; aun así el embarazo es considerado un estado eutiroideo (17). Los cambios en la función tiroidea materna en las mujeres sanas representan un equilibrio entre los requerimientos hormonales y la disponibilidad de yodo. En las pacientes con reservas limitadas de este elemento químico las demandas aumentadas son un reto para la glándula tiroides y puede tener repercusiones patológicas en la madre y en el feto (17).

El yodo es un micronutriente esencial para el cuerpo que debe administrarse regularmente a través de la alimentación. Se encuentra distribuido de forma irregular en el agua y en los alimentos. El pescado de mar, es la principal fuente de yodo. Los productos agrícolas así como los lácteos dependen de las características de los suelos y la alimentación de los animales, esto aunado a los hábitos alimentarios hace difícil cubrir las necesidades diarias de yodo de la población a través de la dieta, y en la práctica esta deficiencia se evita suplementando la dieta con sal yodada (18). El yodo es necesario para la síntesis de hormonas tiroideas que a su vez son necesarias para un crecimiento y desarrollo adecuado en la vida fetal y extra uterina, ya que regulan procesos metabólicos que involucran crecimiento somático, maduración cardíaca, pulmonar, ósea y de sistema nervioso central, consumo de oxígeno, metabolismo de lípidos, proteínas y carbohidratos, síntesis de surfactante y maduración pulmonar (19).

Durante la gestación temprana la producción materna de hormonas tiroideas aumenta aproximadamente en un 50%, como respuesta, por una parte a los niveles plasmáticos

elevados de la globulina ligadora de tiroxina (que a su vez es resultado de un aumento en los niveles de estrógenos), y por otra parte a la estimulación de los receptores de TSH por la gonadotropina coriónica humana (20). (Gráfica 1)

Figura1. Variaciones hormonales fisiológicas del eje tiroideo durante el embarazo



Burrow GN. y Cols. Mechanism of disease: maternal and fetal thyroid function. N Engl J Med. 1994; 331: 1072- 1078

La placenta produce desionidasa tipo III, que aumenta la degradación de tiroxina (T₄) a la forma biológicamente inactiva triiodotironina reversa (T₃R) (21). En consecuencia las demandas de hormona tiroidea aumentan, lo cual requiere una suplencia adecuada de yodo primariamente obtenida de la dieta o suplencia externa. En adición, la producción de hormona tiroidea fetal aumenta en la segunda mitad de la gestación, contribuyendo al aumento de los requerimientos maternos, dado que el yoduro atraviesa fácilmente la placenta (18).

Después de la ingestión oral, el yoduro es rápidamente absorbido en el estómago y en el duodeno; en su forma pura es 100% biodisponible y completamente absorbido (22). El yoduro inorgánico plasmático es transportado a través de la circulación para ser captado por la tiroides en cantidades variables (5-100% del absorbido), dependiendo de la suplencia de yodo y el estado funcional de la tiroides, o es excretado renalmente (22), (23). Iniciando la gestación, la tasa de filtración glomerular aumenta entre 30-50%,

disminuyendo el *pool* plasmático de yodo (24). La glándula tiroides normal contiene aproximadamente 15 gr de yodo (23). La incapacidad para compensar el aumento de demandas de yodo durante la gestación se asocia con bocio materno por estimulación de TSH (25). Debido al aumento en la producción de hormonas tiroideas, el aumento en las pérdidas renales de yodo y a los requerimientos fetales de yodo en el embarazo, los requerimientos de yodo son mayores en mujeres embarazadas comparadas con adultos en general (26). En 1989, varios estudios realizados por Gaitán y cols. en el occidente colombiano mostraron que la ingestión de yodo era adecuada en 185 mujeres embarazadas mediante la medición de yodo urinario (72) y de acuerdo a lo reportado por la OMS en Ginebra 2004, Colombia se encuentra clasificado dentro del grupo de ingesta por encima de lo normal y riesgo de hipertiroidismo inducido por yodo (37).

Se sabe que el tiroides aumenta de tamaño durante el embarazo y que es más evidente en áreas con deficiencia de yodo, la clasificación del bocio de acuerdo al tamaño de la glándula tiroides al examen físico recomendado por la OMS en 1960 y modificado en 1994 (*Tabla 1*) no se ha validado para mujeres embarazadas y no existe una clasificación del bocio clínico para este grupo poblacional.

Tabla 1. Clasificación del tamaño tiroideo por palpación

GRADO	CARACTERISTICAS
Grado 0	Tiroides no palpable, no visible, pero si es palpable no es mayor a lo normal (última falange del primer dedo del examinado)
Grado 1a	Tiroides palpable, mayor a lo normal (última falange del primer dedo del examinado), pero no visible con la cabeza extendida
Grado 1b	Tiroides palpable, visible con la cabeza extendida.
Grado 2	Tiroides palpable y visible cuando el cuello se encuentra en posición normal
Grado3	Tiroides visible a distancia (10 metros o más)

El uso de la ecografía para detección de bocio subclínico se ha dificultado dado que no se han establecido puntos de corte de volumen tiroideo en mujeres embarazadas (34).

Los síntomas hipermetabólicos del embarazo pueden ser semejantes a algún tipo de disfunción tiroidea; por lo tanto, establecer el diagnóstico oportuno suele ser especialmente difícil (46). A pesar de que las funciones tiroideas de la madre y el feto se regulan independientemente, existe una relación íntima entre ambas debido al paso transplacentario que afecta la función del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides fetal (47). Por lo tanto, la morbilidad y mortalidad perinatal en los embarazos complicados con estos cuadros clínicos se incrementa cuando no se tratan adecuadamente (48). El hipertiroidismo se relaciona con incremento de la morbilidad y mortalidad perinatales, principalmente en pacientes con tratamiento inadecuado (49). La presencia de anticuerpos antitiroideos incrementa el riesgo de hipotiroidismo en gestantes eutiroideas (11), así como de aborto, parto pretérmino y desarrollo de tiroiditis posparto (12), (13). En el hipotiroidismo clínico no tratado de manera adecuada incrementa la frecuencia de: abortos, malformaciones congénitas, mortinatos, hipertensión provocada por el embarazo, parto pretérmino, restricción del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer, muertes neonatales y desarrollo somático y mental alterado a largo plazo (cuyo grado extremo es el cretinismo). El tratamiento oportuno contribuye a disminuir su incidencia (50). Se ha demostrado que la hormona tiroidea juega un papel vital en el neurodesarrollo fetal y del niño dado que es necesaria para la diferenciación de oligodendrocitos y la distribución de la mielina (51). Estudios animales han demostrado que la disminución de los niveles de hormona tiroidea en la gestación temprana y más allá de la 2da mitad del embarazo alteran la migración radial de las neuronas de la corteza y el hipocampo y resultan en cambios comportamentales en la vida posnatal. (52). La prevalencia de trastorno por déficit de atención e hiperactividad es mayor en los hijos de mujeres que viven en poblaciones insuficientes en yodo (53). El coeficiente intelectual (IQ) de los niños que viven en áreas con insuficiencia de yodo es en promedio 12.4 puntos menor respecto a los que viven en áreas suficientes y mejora con la suplencia de yodo. (54)

El diagnóstico de la disfunción tiroidea se basa en la medida de los parámetros bioquímicos de laboratorio. Sin embargo, la interpretación de los biomarcadores de función tiroidea se dificulta durante la gestación, debido a los cambios fisiológicos antes descritos.

Aunque desde hace varios años se conocen los cambios tiroideos en el embarazo, en la actualidad no existen valores de referencia para las pruebas de laboratorio de la función tiroidea. Diferentes estudios han tratado de fijar un rango, que cambia según el momento del embarazo, la población estudiada, el laboratorio y el método usado. Por tanto, una evaluación correcta de la función tiroidea durante la gestación requiere de intervalos de referencia específicos para la gestación estratificados por trimestres (55) y obtenidos con la metodología habitualmente empleada en cada laboratorio (56). La medición de T4 total se hace con métodos más reproducibles y se debe interpretar a la luz de un rango diferente en el embarazo (se acepta un valor de 1,5 veces el informado por el laboratorio) (59). La medición de las hormonas libres es un método que busca reflejar el estado de la función tiroidea durante el embarazo, pero tiene como principal limitación el no contar con valores de referencia específicos poblacionales para los diferentes trimestres (60). La medición de la T3 libre rara vez es necesaria, por lo que la T4 libre y la TSH son las pruebas que se usan comúnmente para el diagnóstico de los trastornos tiroideos durante el embarazo (61). El hipertiroidismo ocurre en 0,2% de las mujeres embarazadas y el diagnóstico se hace usualmente mediante las mediciones de TSH y T4 libre (62). Las pacientes con enfermedad de Graves comúnmente tienen anticuerpos positivos para inmunoglobulinas estimulantes del tiroides (TSI); así, las mujeres con resultados positivos tienen mayor riesgo de tiroiditis posparto y de complicaciones ginecoobstétricas. Además, en pacientes con TSH suprimida y T4 normal es necesario medir la T3 libre la cual, si está alta, es diagnóstica de T3 toxicosis. (61).

Se debe tener en cuenta que durante el embarazo el nivel de TSH se encuentra inicialmente disminuido, lo cual puede llevar a un diagnóstico erróneo de hipertiroidismo; la TSH presenta un descenso hacia la mitad y el final del primer trimestre (63). El hipotiroidismo, según diferentes series, se ha reportado hasta en 2,5% de las mujeres gestantes; su diagnóstico suele hacerse con las mediciones de TSH y T4 libre. Se debe hacer el seguimiento con mediciones de TSH y T4 libre en el momento de confirmar el embarazo y como mínimo una medición por trimestre para un seguimiento adecuado y un ajuste óptimo de la dosis de levotiroxina. La meta de tratamiento de TSH durante el tratamiento es $>2,5$ mUI/L para el primer trimestre <3 mUI/L y para el segundo y tercer trimestre(60). Es importante determinar la presencia de anticuerpos dado que representan un marcador de eventos cruciales como abortos y tiroiditis posparto. Otros

métodos para la medición de hormonas tiroideas tales como la espectrometría de masas en tándem han mostrado mayor seguridad, precisión, rapidez y facilidad a la hora de hacer los cálculos respectivos, aunque actualmente la mayoría de los laboratorios usan técnicas de inmunoensayo (64) (65). En una revisión reciente hecha por Soldin (62) se reunió información acerca de los intervalos de TSH obtenidos por inmunoensayo, usados por artículos publicados en la literatura; se concluyeron los rangos de referencia para las pruebas de función tiroidea en el embarazo en un grupo de población con ingesta adecuada de yodo y sin anticuerpos tiroideos positivos (*tabla 2*).

Tabla 2. Rangos de referencia pruebas de función tiroidea en embarazo y postparto

Laboratorio	1 trimestre	2 trimestre	3 trimestre	1 año postparto
TSH	0,24-2,99 mIU/L	0,46-2,95 mIU/L	0,43- 2,78mIU/L	0,28-2,94 mIU/L
T4L	0,26-1,92 ng/dl	0,59-1,56 ng/dL	0,65-1,25 ng/dL	0,77-2,26 ng/dl

Soldin OP. Thyroid function testing in pregnancy and thyroid disease: trimester-specific reference intervals. *Ther Drug Monit.* 2006 Feb;28(1):8–11. (62)

En la actualidad hay controversia sobre las pruebas de tamización para trastornos tiroideos en la población femenina en edad reproductiva. La Asociación Americana de Endocrinología en 2012 (67) recomienda medición de TSH prenatal en pacientes de alto riesgo, y en pacientes embarazadas, algunos miembros recomiendan tamización universal a la semana 9 ó en su primer control prenatal, mientras que otros miembros favorecen la búsqueda agresiva de mujeres en riesgo. El american congress of obstetricians and gynecologists (ACOG) (2008) señala que no existe evidencia razonable para el screening universal (66) y en la actualidad sería sólo recomendable realizar TSH y T4L a las pacientes con factores de riesgo (enfermedades autoinmunes, diabetes Mellitus, historia familiar o personal de enfermedad tiroidea, antecedentes de infertilidad, o pacientes con signos y síntomas sugerentes de enfermedad tiroidea), haciendo hincapié en que la frecuencia sería aún mayor si no se consideran sólo la población con

riesgo. Vaidya y cols en un estudio efectuado en 1.560 embarazadas encontraron que 6,2% de mujeres presentaban concentraciones anormales de TSH durante la gestación temprana, sin tener factores de riesgo para disfunción tiroidea, y por lo tanto, no habrían sido reconocidas (68).

6. Metodología

6.1 Tipo y diseño general del estudio

Estudio piloto descriptivo transversal

Universo

Mujeres embarazadas residentes en Bogotá, Colombia.

Población blanco: Población de mujeres embarazadas que asisten a control prenatal en el Hospital de Engativá E.S.E. Bogotá, Colombia.

Población elegible

Población que cumpla con los criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión: Pacientes embarazadas, embarazo confirmado por gonadotropina corionica humana (β hCG) o ecografía obstétrica, y acepten voluntariamente participar en el estudio.

Criterios de exclusión

Pacientes con Insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión arterial, insuficiencia renal, o cualquier otra patología de base que obligue a mantener dieta hiposódica como parte del tratamiento.

Pacientes que hayan recibido suplemento de yodo, hormonas tiroideas, antimetabolitos tiroideos o drogas que contengan yodo.

Pacientes con antecedente de cirugía tiroidea.

Pacientes con diagnóstico previo de hipotiroidismo.

Pacientes con enfermedad de Graves.

Pacientes con cualquier tipo de enfermedad autoinmune.

Cálculo del tamaño de la muestra

Asumiendo una población de 10.000 mujeres embarazadas atendidas por nuestros hospitales, con frecuencia estimada del 5% y mínima de 3%, una significancia del 95% y un poder del 80% el tamaño poblacional estimado es de 436 mujeres embarazadas.

Métodos y procedimientos

Entre octubre de 2013 y marzo de 2014 se recolectaron las pacientes teniendo en cuenta los criterios de inclusión, previa explicación de los objetivos e implicaciones del estudio y firma del consentimiento informado (*anexo 1*).

A todas las pacientes se les realizó una evaluación clínica que incluyó el registro de datos de filiación, antropométricos, y encuesta sobre el estado nutricional de yodo (*Anexo 2*). Además se realizó un examen físico dirigido que incluía: peso, talla y exploración tiroidea por inspección y palpación por los investigadores. El peso y la talla se determinaron utilizando una balanza de precisión y un tallímetro calibrados respectivamente. La clasificación del bocio se realizó de acuerdo al sistema de graduación recomendado por la OMS en 1960 y modificado en 1994 (*Anexo 3*) (69). Una enfermera calificada realizó la toma de muestras de sangre de vena periférica 10cc por paciente. Cada paciente fue rotulada con un código conocido por los investigadores, las muestras se marcaron con el código de cada paciente y se almacenaron a -80°C hasta el momento del procesamiento. Los códigos asignados eran conocidos únicamente por los investigadores, los profesionales del laboratorio de bioquímica encargados del procesamiento de las muestras se mantuvieron ciegos de los datos de identificación e historia clínica de las pacientes.

Las muestras de sangre fueron procesadas en el laboratorio de bioquímica Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia en mayo de 2014.

6.2 Análisis estadístico

Se determinó la distribución de las variables cuantitativas usando medidas de tendencia central y dispersión apropiadas para la distribución de los datos cuantitativos y proporciones para las variables cualitativas. El análisis estadístico fue realizado utilizando el software SPSS (versión 14.5., SPSS, Inc., Cary, NJ, USA). Se presenta la matriz de variables en el anexo 3.

7.Aspectos éticos

Este es un estudio observacional considerado según la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia (73), como investigación de riesgo mínimo: “son estudios prospectivos que emplean el registro de datos a través de procedimientos comunes consistentes en: exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamientos rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, electrocardiogramas, pruebas de agudeza auditiva, termografías, colección de excretas, secreciones externas...extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud con frecuencia máxima de 2 veces a la semana y volumen máximo de 40 cc...”

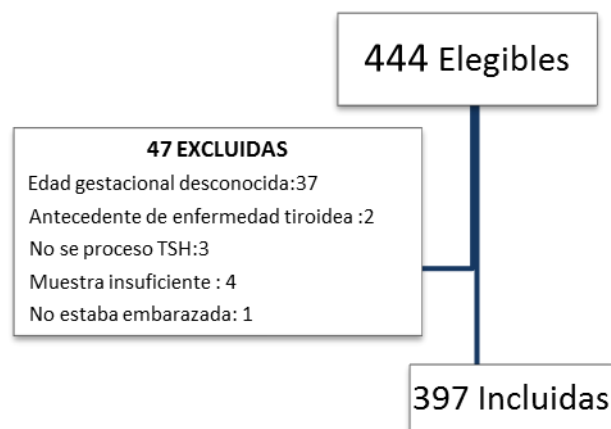
Todos los análisis y procesos de la investigación serán efectuados por personas calificadas y competentes desde el punto de vista clínico. La responsabilidad del estudio recae en el investigador principal. No se plantean dilemas irresolubles de conflicto de intereses para los investigadores.

Los resultados serán publicados en revistas de índole académica y científica, preservando la exactitud de los mismos y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes particulares.

8. Resultados

Durante el periodo de recolección de datos comprendido entre octubre de 2013 y marzo de 2014, se identificaron 444 pacientes embarazadas que acudían a su control prenatal en el Hospital de Engativá E.S.E. y deseaban participar en el estudio. De las 444 pacientes elegibles, se incluyeron en el estudio 397 pacientes que cumplían los criterios de inclusión, se obtuvo la información completa incluida en el anexo 2 y resultados completos de TSH, T4L y anticuerpos antiTPO; se excluyeron 47 pacientes del estudio: 37 por edad gestacional desconocida, 2 por antecedente de enfermedad tiroidea, 3 por no tener reporte de TSH, 4 por muestra insuficiente para el procesamiento de las muestras y 1 paciente fue excluida dado que tenía amenorrea pero la β hCG fue negativa. (Figura 2). Las características de las pacientes se presentan en la Tabla 3.

Figura 2. Diagrama de selección de pacientes



El promedio de edad de las participantes en el estudio fue de 23 años (14-42 años), de las cuales el 11.6% se encontraban cursando el primer trimestre del embarazo, el 45.2%

el segundo trimestre y el 44.1% cursaban 3 trimestre. El 50.6% cursaban con su primera gestación, y el 8.8% eran grandes multíparas (4 o más gestaciones). El 77% de las pacientes no tiene antecedente de aborto y el 23% tiene al menos 1 aborto previo. Solo 2 pacientes (0.5 %) refirieron tener un hijo con enfermedad tiroidea. El 3% refirió de manera subjetiva tener algún problema de audición. Todas las pacientes manifestaron tomar agua proveniente del acueducto, y el 99.5% consume sal yodada. El 99.5% manifestó no tener restricción en el consumo de sal.

Teniendo en cuenta la edad gestacional, el Índice de masa corporal (IMC) clasificó las pacientes como bajo (25.9%), normal (52.1%), sobrepeso(18.3%) y obesidad (3.5%). (clasificación U de Antioquia Escuela de Nutrición y Dietética) (79)

Con respecto al tamaño tiroideo el 74.3% tiene una tiroides grado 0, el 21.9% grado Ia, y el 3.8% grado Ib, ninguna paciente tiene tiroides grado II o III. (clasificación OMS 1994).

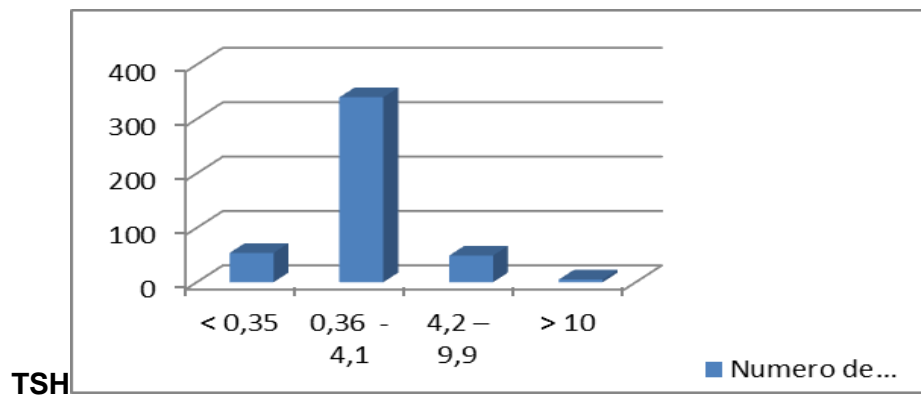
Tabla 3. Características de las pacientes

n=397		
Edad		
Media	23,02	
Mediana	21	
Desviación típica.	6,116	
Varianza	37,409	
Mínimo	14	
Máximo	42	
Percentiles	25	19
	50	21
	75	27
Trimestre (%)		
1	42 (10,6%)	
2	179 (44,1%)	
3	176 (43,1%)	
Número de partos		
Ninguno	254 (50,60%)	
Más de 4	5 (8,80%)	
Abortos		

NO		307 (77,30%)
SI		90 (22,70%)
Hijo con enfermedad tiroidea		
NO		395 (95%)
SI		2 (0,50%)
Problemas de audición		
NO		385 (97%)
SI		12 (3%)
Consumo de agua potable		
SI		397 (100%)
Consumo de sal yodada		
SI		395 (99,50%)
NO		2 (0,50%)
IMC/ edad gestacional		
Bajo peso		103 (25,9%)
Normal		207 (52,1%)
Sobrepeso		73 (18,3%)
Obesidad		14(3,5%)
Tamaño del tiroides		
0		295 (74,3%)
1a		87 (21,9%)
1b		15 (3,8%)
TSH		
< 0,35	54 (0,75%)	
0,36 - 4,1	340 (85,6%)	
4,2 – 9,9	49 (12,3%)	
> 10	5 (1,2%)	

El 0.75% de las pacientes tiene TSH baja (<0,35 mUI/L), el 85.6% TSH normal (0,36 – 4,1mUI/L), el 12.3% TSH elevada (4,2 – 9,9 mUI/L) y el 1.2% TSH en rango de hipotiroidismo franco (> 10 mUI/L). El 41% de las pacientes tiene Tiroxina libre (T4L) por debajo del valor de referencia del laboratorio (<0,8 ng/dl), el 51% tiene una T4L considerada normal (0,8-2,2 ng/dl) y el 1,3% tiene T4L por encima del rango de referencia (>2.2 ng/dl). El 98.2% de las pacientes tiene anticuerpos antitiroperoxidasa (antiTPO) negativos (<80 UI/mL), el 1% se encontraba en zona gris (80-150 UI/mL) y el 0.75% (3) tiene anticuerpos positivos (>150 UI/mL). (Gráfica 1)

Gráfica 1. Función tiroidea:

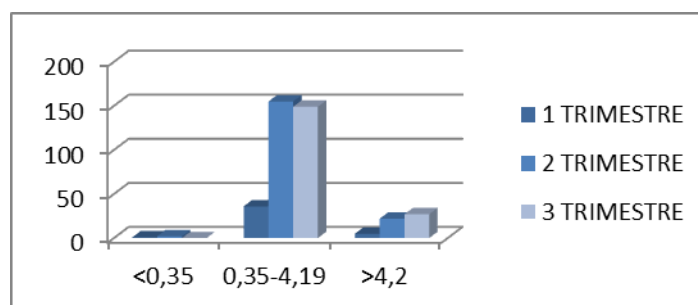


En el análisis de subgrupos por trimestre y función tiroidea, el 2,2%, 5,5% y 6.8% de las pacientes tiene una TSH elevada para el 1,2 y 3 trimestre de gestación respectivamente (Tabla 4) (Gráfica 2)

Tabla 4. Distribución de TSH por trimestres

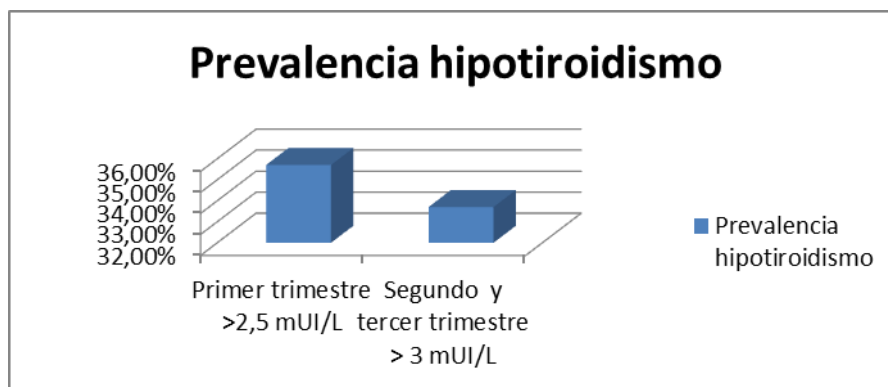
Trimestre	TSH		
	<0,35 n(%)	0,35-4,19 n(%)	>4,2 n(%)
1	1 (0,2%)	36 (9%)	5 (2,2%)
2	2 (0,5%)	155 (39%)	22 (5,5%)
3	0 (0%)	149 (37,5%)	27 (6,8%)

Gráfica 2. Función tiroidea: distribución por trimestres



Al emplear el punto de corte de TSH recomendado por la asociación americana de endocrinólogos clínicos por trimestre (2,5 para primer trimestre, y 3 para segundo y tercer trimestre) la prevalencia de hipotiroidismo aumenta a 35,7% (44 pacientes) para el total de la población en primer trimestre y a 33,7% (117 ptes) para segundo y tercer trimestre. (Gráfica 3)

Gráfica 3. Prevalencia de hipotiroidismo según puntos de corte de TSH sugeridos por la asociación americana de endocrinólogos clínicos



El 42,8% de las pacientes tiene valores de T4Lbaja (<0,8ng/dl), 30,2% normal (0,8-2,2 ng/dl) y el 27% alta (>2,2 ng/dl) (Tabla 5).

Tabla 5. Función tiroidea: valores de T4L

T4L ng/dl	n	%
<0,8	170	42,8
0,8-2,2	120	30,2
>2,2	107	27

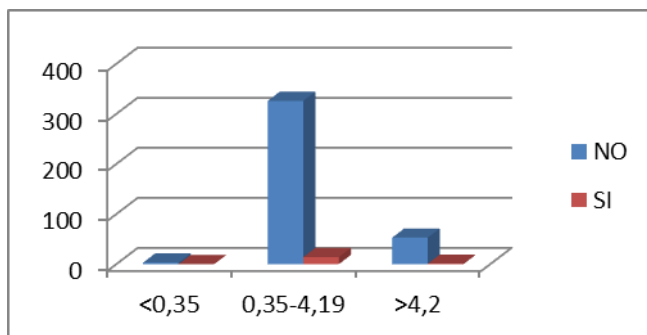
Con respecto al bocio solo 9 pacientes (2,2%) tienen un tiroides grado Ib, ninguna grado II o III, de estas pacientes solo 1 tiene TSH elevada y 1 paciente anticuerpos antiTPO positivos esta paciente tiene una TSH normal.

Al comparar el valor de TSH con la presencia de bocio, 14 de las pacientes eutiroides tiene bocio (3,5%) y solo 1 paciente (0.25%) con TSH elevada tiene bocio (Tabla 6), (Gráfica 4).

Tabla 6. Prevalencia de bocio según valores de TSH

TSH mUI/L	Bocio	
	No n(%)	Si n(%)
<0,35	3 (0,7%)	0 (0%)
0,35-4,19	326 (82%)	14 (3,5%)
>4,2	53 (13,3%)	1 (0,25%)

Gráfica 4. Función tiroidea y presencia de bocio

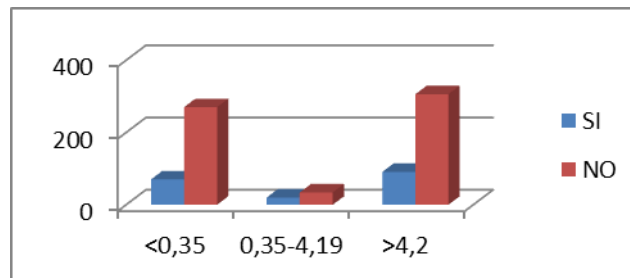


En el análisis de subgrupo por valor de TSH y antecedente de aborto previo el 17,6% de las pacientes con TSH < 0.35mUI/L tiene antecedente de aborto, el 5% de las eutiroideas y el 22.9% de las pacientes con TSH elevada (*Tabla 7*), (*Gráfica 5*)

Tabla 7. Prevalencia de aborto según valores de TSH

TSH mUI/L	Abortos	
	SI n(%)	NO n(%)
<0,35	70 (17,6%)	270 (68%)
0,35-4,19	20 (5%)	34 (8,5%)
>4,2	91 (22,9%)	306 (77%)

Gráfica 5. Función tiroidea y antecedente de aborto



De las 5 pacientes con TSH > 10, todas tienen T4L normal pero en el límite inferior, ninguna tiene bocio, y solo una tiene antecedente de aborto previo.

Tres pacientes tienen TSH menor a 0,35mUI/L, ninguna tiene t4L alta, por el contrario en las 3 pacientes la T4L está por debajo del rango de referencia.

Para las pacientes en primer trimestre con TSH >2,5 mUI/L el 66% (12 pacientes) tiene T4L baja. Esto equivale al 27% del total de pacientes que estaban en primer trimestre de embarazo.

Para las pacientes en segundo y tercer trimestre con TSH >3 mUI/L el 35,8% (42 pacientes) tiene T4L baja. Esto equivale al 12% del total de pacientes en segundo y tercer trimestre.

De las tres pacientes con antiTPO positivos, ninguna tiene alteración de la función tiroidea, solo una tiene bocio, y ninguna antecedente de abortos previos. Las 4 pacientes con antiTPO en zona gris tienen función tiroidea normal y no tienen bocio ni historia de abortos.

9. Discusión

A pesar de conocerse que los valores de TSH tienen una relación directa con desenlaces obstétricos adversos y que al parecer por encima de valores de TSH de 2,5 mUI/L es clínicamente significativa, las diferentes asociaciones de endocrinólogos no han sugerido modificar el punto de corte de TSH para el diagnóstico de hipotiroidismo en el embarazo. La recomendación es utilizar el valor de TSH considerado normal para cada trimestre y durante el tratamiento mantener TSH menor a 2,5 mUI/L en 1 trimestre y menor a 3 mUI/L en 2 y 3 trimestre (55), (74-76). No existe consenso en el punto de corte para establecer diagnóstico de hipotiroidismo en embarazo, y se sabe que si bien al disminuirlo se lograría diagnosticar más pacientes con hipotiroidismo también se sobrediagnosticaría esta patología.

Los puntos de corte utilizados por estudios de prevalencia varían. En nuestro estudio, utilizando un punto de corte de TSH de 4.2 mUI/L como límite superior normal y de 10 mUI/L para diagnóstico de hipotiroidismo franco hemos encontrado unas prevalencias mayores tanto de hipotiroidismo subclínico como de hipotiroidismo clínico 12,3% y 1,2% respectivamente vs 0,3- 0,5% y 3% reportados en la literatura. Con respecto a los anticuerpos anti TPO positivos, es llamativo que en nuestra población encontramos una prevalencia muy baja 0,75% comparado con la literatura tanto para población general como para mujeres embarazadas 5-15-% (mujeres en edad fértil) (12) (58). Según la OMS y estudios en población en edad escolar (81), Colombia se encuentra en un estado nutricional de posible exceso de yodo y este se asocia con incremento en la prevalencia de patología tiroidea de origen autoinmune (31), de manera contraria hemos encontrado que la prevalencia en nuestra muestra es incluso menor de la esperada para población general no gestante. Llama la atención que ninguna de nuestras pacientes con antiTPO positivos presentó alteración en las pruebas de función tiroidea, esto contrasta con estudios de prevalencia en otros países en los que la presencia de anticuerpos positivos

se relaciona de manera positiva con alteración en las pruebas de función tiroidea en mujeres embarazadas (12).

Si bien estos datos apoyan el aumento esperado de prevalencia de disfunción tiroidea en población colombiana, en relación posible con el exceso de ingesta de yodo; ya demostrada para esta misma región del país en escolares mediante aumento de niveles de yoduria (81); la baja prevalencia de anti TPO positivos no apoya el origen autoinmune como factor etiopatogénico principal. Este hallazgo podría ser explicado por otros factores que pueden estar implicados en la patogénesis de estas enfermedades, como son además de los hábitos nutricionales, y de acuerdo a lo reportado por Zimmerman y cols (80) el consumo de bociogénos y tiocinatos que impiden el adecuado atrapamiento de yodo, las deficiencia de elementos traza como zinc, cobre, manganeso, hierro y selenio; así como las deficiencias de Vitaminas A y E (82). Es necesario correlacionar nuestros resultados con el estado nutricional de yodo en esta misma población de mujeres embarazadas, así como estudios en otras regiones del país para aclarar este fenómeno.

La prevalencia baja de bocio encontrada en nuestro estudio (2.2% tiroides grado Ib - clasificación OMS) es la esperada si se tiene en cuenta que Colombia esta catalogado como suficiente en yodo (OMS ginebra 2004) y concordante con el hecho de que el 99,5% de las paciente incluidas consume sal yodada. Sin embargo la evaluación del tamaño de tiroides realizado por palpación no fue corroborada con valoración de volúmen tiroideo ecográfico lo que limita estos resultados. Adicionalmente, no se cuenta con estandarización para el tamaño normal de la tiroides en la gestación, por lo que se hace necesario la realización de estudios adicionales que confirmen estos hallazgos y permitan estandarizar el volumen tiroideo en el embarazo.

Teniendo en cuenta la variación fisiológica de la T4L durante el embarazo, la recomendación de la asociación americana de endocrinólogos clínicos, es obtener rangos de referencia normales para cada trimestre por cada laboratorio (55). En nuestro estudio el 41,8% de las pacientes tenían T4L baja según el valor tomado como referencia del laboratorio. No se realizó el análisis por trimestres por que no contamos con estudios en nuestra población para esta técnica de laboratorio que establezcan los rangos de normalidad. Dado que se ha planteado que las concentraciones de T4 total

son menos variables durante la gestación el no haber realizado esta medición puede ser una limitante en este estudio.

En la población estudiada encontramos que el 17,6% de las pacientes con TSH < 0,35mUI/L y el 22,9% de las pacientes con TSH elevada >4,2 mUI/L tiene antecedente de aborto. Si bien el diseño del estudio no permite hacer correlación de riesgo, estos datos no son discordantes con los reportados previamente por Stagnaro-Green A y cols (12); entre otros autores (13-15, 17); quienes han encontrado relación positiva entre valores anormales de TSH y abortos.

Igualmente se han reportado asociaciones entre la presencia de anticuerpos antiTPO y/o anti tiroglobulina positivos y aborto (58, 83). En nuestro estudio, de las tres pacientes con antiTPO positivos ninguna tiene antecedente de aborto. La baja prevalencia de autoinmunidad por medición de antiTPO no permite concluir al respecto.

Finalmente, el incremento de la prevalencia de hipotirodismo al modificar los puntos de corte de TSH por trimestre (2,5 para primer trimestre, y 3 para segundo y tercer trimestre) de acuerdo a lo sugerido por la sociedad americana de endocrinólogos clínicos (55), apoyaría el cribado universal en nuestra población. Se requiere realizar la evaluación de los desenlaces materno fetales para apoyar esta afirmación.

En conclusión, en el presente trabajo se encontró un aumento de prevalencia de hipotirodismo en las mujeres gestantes teniendo en cuenta valores de referencia de TSH por trimestre. Se demuestra baja prevalencia de autoinmunidad evaluada por medición de anti TPO y baja prevalencia de bocio evaluada por palpación. Estos hallazgos requieren correlación con evaluación de estado nutricional de yodo en la misma población.

Anexos:

Consentimiento Informado

El propósito de esta ficha de consentimiento es proveer a las participantes en esta investigación con una clara explicación de la naturaleza de la misma, así como de su rol en ella como participantes.

Apreciada Señora:

Se está realizando un estudio para conocer el estado nutricional de yodo, función tiroidea y bocio en las mujeres embarazadas de Bogotá. Para ello es necesario que nos autoricen a efectuar examen físico (palpación de cuello), toma de muestra sanguínea y recolección de muestra de orina.

Este estudio esta avalado por el servicio de Endocrinología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia y el Hospital de Engativá, y cuenta con la autorización de los respectivos comités de ética medica de cada institución.

Consideramos que este trabajo es muy importante, dado que el yodo es un nutriente necesario en la síntesis de hormonas tiroideas y en el desarrollo neurológico del feto, de igual manera la OMS recomienda evaluar el estado nutricional de yodo en grupos vulnerables, dentro de los que incluye mujeres embarazadas. Dado que la pobre ingesta de yodo se asocia con bocio, nos interesa conocer si consumen sal yodada.

Les mantendremos informadas siempre que lo deseen, de los resultados de este estudio, y en caso de documentar alteración en cualquiera de los parámetros evaluados se realizara derivación a medicina general para estudio. Agradecemos desde ya su participación.

Dr. Roberto Franco,

Jefe del servicio de Endocrinología Universidad Nacional de Colombia

Acepto participar voluntariamente en esta investigación, conducida por _____ He sido informada de que la meta de este estudio es

Me han indicado también que tendré que responder preguntas en una entrevista, que me examinaran, me tomaran una muestra de sangre y una de orina.

Reconozco que la información que yo provea en el curso de esta investigación es estrictamente confidencial y no será usada para ningún otro propósito fuera de los de este estudio sin mi consentimiento. He sido informado de que puedo hacer preguntas sobre el proyecto en cualquier momento y que puedo retirarme del mismo cuando así lo decida, sin que esto acarree perjuicio alguno para mi persona. De tener preguntas sobre mi participación en este estudio, puedo contactar a _____ al teléfono _____.

Entiendo que una copia de esta ficha de consentimiento me será entregada, y que puedo pedir información sobre los resultados de este estudio cuando éste haya concluido. Para esto, puedo contactar a _____ al teléfono anteriormente mencionado.

Nombre de la Participante

Firma

Fecha

(en letra imprenta)

CC de la participante.

ANEXO 2. Formato de recolección de datos

Fecha _____

1. Identificación

Nombre(s) _____ Apellidos _____

_____ C.C. _____ de _____

Edad _____ Dirección _____

Teléfono _____

fijo _____ Celular _____

Natural de _____ Procedente de _____

2. Antecedentes

Patología tiroidea: SI _____ NO _____ Cuál? _____

Hipertensión Arterial: SI _____ NO _____ Insuficiencia Cardíaca Congestiva:

SI _____ NO _____ Insuficiencia Renal: SI _____ NO _____ Enfermedad

Autoinmune: SI _____ NO _____ Cual? _____ Irradiación en cabeza y

cuello: SI _____ NO _____ Cuál? _____

Cirugía en cabeza y cuello: SI _____ NO _____

Cuál? _____

Uso actual o previo de medicamentos:

Metimazol SI _____ NO _____ Levotiroxina SI _____ NO _____

Amiodarona SI _____ NO _____ Yodo SI _____ NO _____ Litio SI _____ NO _____

Propiltiouracilo SI _____ NO _____ Anticonvulsivos SI _____ NO _____

Glucocorticoides SI _____ NO _____ Otros: SI _____ NO _____ Cuál? _____

Formula Obstétrica _____ Fecha de última

menstruación _____ Controles Prenatales: SI _____

NO _____

Alto Riesgo Obstétrico: SI _____ NO _____ Cuál? _____

Hijos previos con enfermedad tiroidea SI _____ NO _____ Cuál? _____

Audición (Autopercibida): ¿Tiene problemas de audición?

SI _____ NO _____

Procedencia agua consumida: Acueducto SI _____ NO _____

Consumo de sal yodada: SI _____ NO _____

¿Tiene usted indicación de restricción de consumo de sal? SI _____ NO _____

Cuál? _____ - _____

3. Examen Físico

Peso (kg) _____ Talla (cm) _____

Tiroides: 0 _____ Ia _____ Ib _____ II _____ III _____ Nodular? SI _____

NO _____

4. Laboratorios

Sangre: TSH (mUI/ml) _____ Anti TPO (UI/ml) _____

T4L (ng/dl) _____

Orina: Yoduria (mcg/L) _____

ANEXO 3. Matriz de variables

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable y Escala de Medición
Peso	Indicador de la de densidad corporal. Se correlaciona con la grasa corporal (tejido adiposo). Su relación varía con la edad y el género.	Kilogramos	Cuantitativa Continua Numérica
Talla	Indicador de longitud corporal, medida de planta de los pies a la parte superior del cráneo expresada en centímetros	Centímetros	Cuantitativa Continua Numérica
IMC	Se refiere a la medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo, para determinar su estado de nutrición. Se calcula mediante el cociente entre el peso (en kg) y la estatura en centímetros al cuadrado (cm^2) ($\text{peso}/\text{estatura}^2$), Se clasificó su estado nutricional según las tablas establecidas para suramérica por edad gestacional	Bajo peso Normal Sobrepeso Obesidad Restrepo-Mesa SL, Matínez-Soto M. Instructivo para la graficación y el análisis del indicador de índice de masa corporal en mujeres gestantes. U de Antioquia Escuela de Nutrición y Dietética. http://aprendeonline.udea.edu.co/lms/moodle/file.php/632/tema_2/lecturas/instructivolMC.pdf (79)	Cuantitativa numérica continua.
TSH	Determinación de los niveles de hormona estimulante de la tiroides (TSH, por sus siglas en inglés) o tirotropina en la sangre, procesamiento con mediante kits prueba por técnica de ELISA	VR Normal 0.35- 4.2 uUI/ml	Cuantitativa Continua Numérica
T4L (según presupuesto)	Determinación de los niveles de hormona tiroidea no unida a proteínas o tiroxina en la sangre, procesamiento con mediante kits prueba por técnica de ELISA	VR Normal 0,8-2,2 ng/dl	Cuantitativa continua Numérica
TPO	Determinar por medio de anticuerpos generados contra la peroxidasa tiroidea (TPO) en sangre la presencia o no tiroiditis autoinmune.	<80 OMS UI/mL negativos. 80-150 OMS UI/mL son equívocos >150 OMS UI/mL positivos	Cuantitativa continua Numérica
Edad	Duración de la existencia de un individuo medida en unidades de tiempo	Años	Cuantitativa continua Numérica

Bocio	Determinar por palpación la presencia de o no de aumento de tamaño de glándula tiroides	1. Si 2. No	Cualitativa Nominal (dicotómica)
Grado de Bocio	Graduación de severidad de bocio, según la OMS 1994, (69) así: Grado 0: no palpable, no visible, pero si es palpable no es mayor a lo normal (última falange del primer dedo del examinado) Grado 1a: palpable, mayor a lo normal pero no visible con la cabeza extendida. Grado 1b: palpable, visible con la cabeza extendida. Grado 2: palpable y visible cuando el cuello se encuentra en posición normal Grado3: visible a distancia (10 metros o más)	Ia,Ib,II,III	Cualitativa Ordinal Ordinal
Problemas de audición	Determinar de manera subjetiva existencia o no de alteraciones auditivas	1.Si 2. No	Cualitativa Binominal (dicotómica)
Procedencia de agua ingerida: Acueducto	Deteminar de manera subjetiva la fuente de procedencia de agua ingerida en la población a estudio	Agua proveniente del acueducto del municipio 1. Si 2. No	Cualitativa Binominal (dicotómica)

Bibliografía

1. Schroeder B. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician and gynecologists. *Obstet Gynecol* 2002;100:387-96.
2. Susana Ares et al, Iodine Balance, Iatrogenic Excess, and Thyroid Dysfunction in Premature Newborns. *Semin Perinatol* 2008; 32:407-412
3. Domenico Salvatore, Terry F. Davies, Martin-Jean Schlumberg et al. Thyroid Physiology and Diagnostic Evaluation of Patients with Thyroid Disorders. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2011: chap 11.
4. Leung et al. Iodine Nutrition in Pregnancy and Lactation *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011 December ; 40(4): 765–777
5. Hadow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N England J Med*. 1999;341:549–55.
6. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcome. *Obst Gynecol*. 2005;105:239–45
7. Pop VJ, Kuijpers JL, Van Baar AL, Verkerk G, Van Sons MM, De Vijlder JJ, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50:149–55.
8. Kooistra L, Crawford S, Van Baar AL, Brouwers EP, Pop VJ. Neonatal effects of hypothyroxinemia during early pregnancy. *Pediatrics*. 2006;117:161–7.
9. Suarez M, Azcona C, Alzina V. Influencia de la hipotiroxinemia materna durante la gestación sobre el desarrollo psicomotor. *An Pediatr (Barc)*. 2008;69:420–5
10. Davis LE, Lucas MJ, Hankins GD, Roark ML, Cunningham FG. Thyrotoxicosis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;160: 63-70
11. Galofre JC, Davies T. Thyroid dysfunction in pregnancy. *Endocrinol Nutr*. 2007;54:535–46.
12. Stagnaro-Green A, Gilnoer D. Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. *Best*

- Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2004;18: 167–81.
13. Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4042–7.
 14. de Benoist, B., Andersson, M., Egli, I., Takkouche, B., Allen, H., 2004. Iodine Status Worldwide: WHO Global Database on Iodine Deficiency. World Health Organization, Geneva.
 15. Glinoe D. Feto-maternal repercussion of iodine deficiency during pregnancy. An update. *Ann Endocrinol.* 2003;64:37–44.
 16. Carlos Briceño Pérez, Liliana Briceño Sanabria. Disfunciones tiroideas y embarazo. *Ginecol Obstet Mex* 2006;74:462-70
 17. Zárate A, Ruiz E, Vinuesa G, Canales E. Tiroidopatías y embarazo. *Ginecol Obstet Mex* 1982;50:127-32.
 18. Leung et al . Iodine Nutrition in Pregnancy and Lactation *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011 December ; 40(4): 765–777
 19. Glinoe D. The importance of iodine nutrition during pregnancy. *Public Health Nutr.* 2007;10(12A):1542–6
 20. Danijela Ristic-Medic et al Methods of assessment of iodine status in humans: a systematic review. *J Clin Nutr* 2009;89(suppl):2052S–69S.
 21. Roti E, Fang SL, Emerson CH, et al. Placental inner ring iodothyronine deiodination: a mechanism for decreased passage of T4 and T3 from mother to fetus. *Trans Assoc Am Physicians.* 1981;94:183–9.
 22. Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. Iodine-deficiency disorders. *Lancet.* 2008; 372(9645):1251–62.
 23. Fisher DA, Oddie TH. Thyroid iodine content and turnover in euthyroid subjects: validity of estimation of thyroid iodine accumulation from short-term clearance studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 1969; 29(5):721–7
 24. Dafnis E, Sabatini S. The effect of pregnancy on renal function: physiology and pathophysiology. *Am J Med Sci.* 1992; 303(3):184–205.
 25. Smyth PP, Hetherington AM, Smith DF, et al. Maternal iodine status and thyroid volume during pregnancy: correlation with neonatal iodine intake. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82(9):2840–3.
 26. Glinoe D. Pregnancy and iodine. *Thyroid.* 2001; 11(5):471–81.
 27. Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H, Laurberg P, Carlé A, Pedersen I, et al. Thyroglobulin as a marker of iodine nutrition status in the general population. *Eur J Endocrinol* 2009;161:475–81.

28. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev.* 2009; 30(4):376–408.
29. Vought RL, London WT. Iodine intake, excretion and thyroidal accumulation in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1967; 27(7):913–9.
30. Rasmussen LB, Ovesen L, Christiansen E. Day-to-day and within-day variation in urinary iodine excretion. *Eur J Clin Nutr.* 1999; 53(5):401–7.
31. WHO, UNICEF, ICCIDD. Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2007. WHO/NHD/01.1
32. Li M, Eastman CJ. Neonatal TSH screening: is it a sensitive and reliable tool for monitoring iodine status in populations? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010; 24(1):63–75.
33. Zimmermann MB, Hess SY, Molinari L, et al. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren: a World Health Organization/Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group report. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79(2):231–7.
34. S.A. Skeaff et al, Assessing iodine intakes in pregnancy and strategies for improvement *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 26 (2012) 141– 144
35. Danijela Ristic-Medic Am et al Methods of assessment of iodine status in humans: a systematic review. *J Clin Nutr* 2009;89(suppl):2052S–69S.
36. Chen ZP, Hetzel BS. Cretinism revisited. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010; 24(1):39–50.
37. de Benoist, B., Andersson, M., Egli, I., Takkouche, B., Allen, H., 2004. Iodine Status Worldwide: WHO Global Database on Iodine Deficiency. World Health Organization, Geneva.
38. Eng PH, Cardona GR, Fang SL, et al. Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinology* 1999;140:3404-10.
39. Wolff J, Chaikoff IL, Goldberg RC, et al . The temporary nature of the inhibitory action of excess iodine on organic iodine synthesis in the normal thyroid. *Endocrinology* 1949;45:504-13. illust.
40. Theodoropoulos T, Braverman LE, Vagenakis AG. Iodide-induced hypothyroidism: a potential hazard during perinatal life. *Science* 1979;205:502-3.
41. Nishiyama S, Mikeda T, Okada T, et al . Transient hypothyroidism or persistent hyperthyrotropinemia in neonates born to mothers with excessive iodine intake. *Thyroid*

2004;14:1077-83.

42. de Vasconcellos Thomas J, Collett-Solberg PF. Perinatal goiter with increased iodine uptake and hypothyroidism due to excess maternal iodine ingestion. *Horm Res* 2009;72:344-7.

43. Stagi S, Manoni C, Chiarelli F, de Martino M. Congenital hypothyroidism due to unexpected iodine sources. *Horm Res Paediatr* 2010;74:76.

44. Kara J, Connelly, Bruce A, Boston, Elizabeth N, Pearce et al. Congenital Hypothyroidism Caused by Excess Prenatal Maternal Iodine Ingestion *J Pediatr* 2012;161:760-2)

45. Otten J, Hellwig J, Meyers L. Dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements. Washington, DC: The National Academies Press; 2006.

46. Corredor A, Bossio B, P. de Velásquez R. Hipertiroidismo y embarazo. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1980;40:223-6.

47. Nachum Z, Rakover Y, Weiner E, Shalev E. Grave's disease in pregnancy: prospective evaluation of a selective invasive treatment protocol. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:159-65.

48. Sheffield J, Cunningham G. Thyrotoxicosis and heart failure that complicate pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:211-7.

49. Cooper D, Ladenson P. Diseases of the thyroid. *Clinical Updates in Women's Health Care ACOG* 2003;11:1-80.

50. Franco J. Hipotiroidismo y embarazo: actualización clínica. *Med Univ (México)* 2005;7:76-82.

51. Younes-Rapozo V, Berendonk J, Savignon T, et al. Thyroid hormone deficiency changes the distribution of oligodendrocyte/myelin markers during oligodendroglial differentiation in vitro. *Int J Dev Neurosci.* 2006; 24(7):445–53.

52. de Escobar GM, Obregon MJ, del Rey FE. Iodine deficiency and brain development in the first half of pregnancy. *Public Health Nutr.* 2007; 10(12A):1554–70.

53. Vermiglio F, Lo Presti VP, Moleti M, et al. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(12):6054–60.

54. Qian M, Wang D, Watkins WE, et al. The effects of iodine on intelligence in children: a metaanalysis of studies conducted in China. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2005; 14(1):32–42.

55. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, et al. Management of thyroid dysfunction during

pregnancy and postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:S1–47.

56. Aytakin M, Emerk K. An accurate reference intervals are required for accurate diagnosis and monitoring of patients. *EJIFCC* 2008;19:1–5. Disponible en: www.ifcc.org.

57. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G & Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Archives of Internal Medicine* 2000 160 526–534.

58. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA & Braverman LE. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002 87 489–499.

59. Leung A, Pearce E. Thyroid Disease in Pregnancy. *U.S. Endocrinology.* 2008;4(1):100–3.

60. Nathalia Córdoba Ramírez et al Cambios fisiológicos de la función tiroidea en el embarazo: bases para la interpretación de las pruebas tiroideas. *Iatreia* Vol. 26 (2): 185-196, abril-junio 2013

61. Fitzpatrick DL, Russell MA. Diagnosis and management of thyroid disease in pregnancy. *ObstetGynecol Clin North Am.* 2010 Jun;37(2):173–93.

62. Soldin OP. Thyroid function testing in pregnancy and thyroid disease: trimester-specific reference intervals. *Ther Drug Monit.* 2006 Feb;28(1):8–11.

63. Abalovich MS. Fisiología tiroidea y embarazo. Aspectos maternos, placentarios y fetales. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2003;40(1):23–31.

64. Soldin SJ, Soukhova N, Janicic N, Jonklaas J, Soldin OP. The measurement of free thyroxine by isotope dilution tandem mass spectrometry. *Clin Chim Acta.* 2. 2005 Aug;358(1-2):113–8.

65. Kahric-Janicic N, Soldin SJ, Soldin OP, West T, Gu J, Jonklaas J. Tandem mass spectrometry improves the accuracy of free thyroxine measurements during pregnancy. *Thyroid.* 2007 Apr;17(4):303–11.

66. 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 Aug;100(2):387–96.

67. De Groot LJ, Abalovich M, Alexander E , et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.*,97:2543-2565,2012.

68. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jan;92(1):203–7.
69. Organization WH, editor. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination : a guide for programme managers. – 3rd ed.2007.
70. Ladenson PW. Optimal laboratory testing for diagnosis and monitoring of thyroid nodules, goiter, and thyroid cancer. *Clin Chem*1996 Jan;42(1):1
71. UNICEF/Colombia. Situación de la infancia. Nutrición infantil y micronutrientes. [Consultado 2005, octubre 3]. Disponible en: <http://www.unicef.org.co/05-nut.htm>.
72. Gaitan E, Cooksey RC, Meydrech EF, Legan J, Gaitan GS, Astudillo J et al. Thyroid function in 83-7.
73. Normas Científicas, técnicas y Administrativas para la Investigación en Salud. Resolución No 008430 de 1993. Santafé de Bogotá DC 1993.
74. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, LiVosli VA, Niccoli-Sire P, John R, Ruf J, Smyth PP, Spencer CA, Stockigt JR 2003 Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 13:3–12675
75. Panesar NS, Li CY, Rogers MS 2001 Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Ann Clin Biochem* 38:329–332
76. Mandel SJ 2004 Hypothyroidism and chronic autoimmune thyroiditis in the pregnant state: maternal aspects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 18:213–224
79. Restrepo-Mesa SL, Matínez-Soto M. Instructivo para la graficación y el análisis del indicador de índice de masa corporal en mujeres gestantes. U de Antioquia Escuela de Nutrición y Dietética. http://aprendeenlinea.udea.edu.co/lms/moodle/file.php/632/tema_2/lecturas/instructivoIMC.pdf
- 80 . Zimmermann MB, Kohrle J. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health. *Thyroid*2002 Oct;12(10):867-78.
81. Cuellar A. Desordenes por deficiencia de yodo: Bocio endémico correlacion entre la presencia de bocio y factores de crecimiento, Tesis de grado; UNAL, 2011
82. Geraldo Medeiros-Neto, Rosalinda Y. Camargo, Eduardo K. Tomimori, Approach to

and Treatment of Goiters *Med Clin N Am* 96 (2012) 351–368

83. Polyxeni Karakosta, Dimitris Alegakis, Vaggelis Georgiou, Thyroid Dysfunction and Autoantibodies in Early Pregnancy Are Associated with Increased Risk of Gestational Diabetes and Adverse Birth Outcomes (*J Clin Endocrinol Metab* 97: 4464–4472, 2012)