



**Universidad Nacional de Misiones. Facultad de Ciencias Exactas,
Químicas y Naturales. Secretaría de Investigación y Postgrado.
Especialización en Bioquímica Clínica**

Especializanda
Bioq. Claudia Nora Mir

Perfil tiroideo en embarazadas de la ciudad de Posadas-Misiones

**Trabajo final de Especialización presentada para obtener el
título de “Especialista en Bioquímica Clínica Área
Endocrinología”**

“Este documento es resultado del financiamiento otorgado por el Estado Nacional, por lo tanto
queda sujeto al cumplimiento de la Ley N° 26.899”.

Directora
Bioq. Esp. Miryan Susana López
Co-Directora
Bioq. Esp. Estela Lucia Bollati

Posadas, Misiones 2016



Esta obra está licenciado bajo Licencia Creative Commons (CC) Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS, QUÍMICAS Y
NATURALES**

UNIVERSIDAD NACIONAL DE MISIONES

Carrera de Posgrado

ESPECIALIDAD BIOQUÍMICA CLÍNICA ÁREA ENDOCRINOLOGÍA

TRABAJO FINAL

**PERFIL TIROIDEO EN EMBARAZADAS DE LA CIUDAD DE
POSADAS-MISIONES**

Autor/a: BIOQ. CLAUDIA NORA MIR

Director/a: BIOQ. ESP. MIRYAN SUSANA LÓPEZ

Co-director/a: BIOQ. ESP. ESTELA LUCIA BOLLATI

**Lugar de ejecución: LABORATORIO DE ALTA COMPLEJIDAD DE
MISIONES (LACMI)**

Año: 2016

A mi padre , siempre presente.

A mi familia, por el apoyo constante

A Miryan , por su paciencia, estímulo y conocimientos.

A todas las personas que colaboraron en la realización de este trabajo.

RESUMEN

Las sociedades científicas recalcan la importancia de establecer valores propios de tirotrópina y hormonas tiroideas en el embarazo para cada trimestre de gestación. En Misiones no se encontraron investigaciones previas sobre el tema, por lo que se utilizan los valores propuestos por la Sociedad Americana de Tiroides, quienes también sugieren realizar tirotrópina y tiroxina libre a toda mujer embarazada con factores de riesgo de disfunción tiroidea. El objetivo general del presente trabajo fue identificar variaciones en los niveles de hormonas tiroideas durante la gestación y describir factores de riesgo durante el primer trimestre asociados al estado tiroideo en embarazadas de la ciudad de Posadas. Para cumplir con lo expuesto, se plantearon los siguientes objetivos específicos: a) determinar variaciones en los niveles de hormonas tiroideas durante la gestación; b) describir y analizar la asociación entre el estado tiroideo de embarazadas en el primer trimestre de gestación y factores de riesgo de enfermedad tiroidea como historia familiar de disfunción tiroidea, edad mayor a 30 años, hipertensión arterial, hábito de fumar, obesidad mórbida, diabetes mellitus, partos pretérminos y abortos previos; c) establecer los factores de riesgo de enfermedad tiroidea más prevalentes en la muestra poblacional estudiada. Investigación de tipo transversal y descriptiva en la que se estudiaron 340 embarazadas entre 18 y 40 años; 149 cursando el primer trimestre, 103 el segundo y 88 el tercer trimestre, que concurren a realizarse control prenatal al Servicio de Maternidad del Hospital Dr. Ramón Madariaga o Centros de Atención Primaria de la Salud durante el periodo Enero-Diciembre del 2015. Se realizó la determinación de tirotrópina, hormonas tiroideas, anticuerpos antitiroideos y un cuestionario para determinar factores de riesgo de alteraciones tiroideas. El análisis estadístico incluyó regresión múltiple y regresión logística, ensayos de Anova paramétrico y no paramétrico. Los resultados obtenidos en el primero, segundo y tercer trimestre respectivamente fueron: tirotrópina: $1,78 \pm 0,97$ uUI/mL, $2,46 \pm 1,09$ uUI/mL y $2,83 \pm 1,31$ uUI/mL; tiroxina libre: $0,98 \pm 0,13$ ng/dL, $0,97 \pm 0,14$ ng/dL y $0,96 \pm 0,14$ ng/dL; tiroxina total: $10,55 \pm 2,03$ ng/dL, $11,77 \pm 2,28$ ng/dL y $11,65 \pm 2,00$ ug/dL ; triyodotironina total: 140,25 (119,50 - 167,04) ng/dL, 189,62 (162,85 - 203,42) ng/dL y 184,87(165,08 - 212,71) ng/dL. El percentilo 97,5 de tirotrópina correspondió a 4,10 uUI/dL; la frecuencia de alteraciones tiroideas considerando dicho valor fue de 3,4%, de hipotiroidismo 2,0% y 1,4% de hipertiroidismo; al aplicar el punto de corte recomendado de 2,5 uUI/dL, la frecuencia de alteraciones tiroideas fue 23,4%, con 22,6% de hipotiroidismo y 1,4%

de hipertiroidismo. Tener antecedentes familiares de enfermedad tiroidea fue el factor de riesgo con mejor asociación a la predisposición a presentar alteraciones tiroideas. Se concluye que: 1) los valores de tirotrópina y hormonas tiroideas en la muestra poblacional estudiada se encontraron dentro de los rangos de referencia para cada trimestre reportados en la bibliografía; 2) La utilización del punto de corte de tirotrópina de 2,5 uUI/mL recomendado lleva a realizar un sobrediagnóstico en las embarazadas estudiadas ; 3) el hipotiroidismo subclínico y el autoinmune fueron las alteraciones tiroideas más frecuentes en el primer trimestre de gestación. La prevalencia de hipotiroidismo fue similar a lo reportado por otros autores; 4) el factor de riesgo más prevalente fue la edad materna mayor a 30 años, pero no se encontró que pudiera predecir desórdenes tiroideos; 5) En este estudio, el factor de riesgo que mejor se relacionó con la predisposición de presentar alteración tiroidea fue antecedentes familiares de enfermedades tiroideas.

Palabras clave: Embarazo. Hormonas tiroideas. Factores de riesgo. Hipertiroidismo. Hipotiroidismo.

INDICE

1. INTRODUCCION.....	7
1.1 Cambios tiroideos normales en el embarazo	8
1.2 Eventos secundarios al aumento de estrógenos.....	8
1.3 Eventos secundarios al aumento de hCG	10
1.4 Cambios en el metabolismo periférico de las hormonas tiroideas.....	11
1.5 Factores de riesgo de alteraciones tiroideas	11
1.6 Hipotiroidismo.....	13
1.7 Hipertiroidismo	14
2. OBJETIVOS.....	15
2.1 Objetivo General:	16
2.2 Objetivos Específicos:	16
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	17
3.1 Diseño	18
3.2 Población.....	18
3.3 Análisis Estadístico	19
3.4 Recaudos éticos.....	20
4. RESULTADOS	21
5. DISCUSIÓN.....	29
6. CONCLUSIONES	36
7. BIBLIOGRAFÍA.....	38
8. ANEXO	44

1. INTRODUCCION

1.1 Cambios tiroideos normales en el embarazo

Durante el embarazo ocurren normalmente cambios que estimulan a la glándula tiroidea hacia una mayor producción hormonal: aumento de globulina transportadora de hormonas tiroideas (TBG), estímulo por gonadotropina coriónica humana (hCG) y aumento del metabolismo hormonal y del yodo^{1,2}.

Los cambios en la función tiroidea materna son regulados por distintos eventos que compensan el incremento de requerimientos de hormonas tiroideas (HT) y aseguran la provisión de éstas al feto en la etapa previa al establecimiento de la función tiroidea fetal, alrededor de la 11^a a 12^a semana de gestación^{3,4}.

Es probable que los cambios en las HT durante la gestación se relacionen con la necesidad de entrega de tiroxina (T4) a las células fetales, particularmente a las células neuronales^{3,4}. Adecuadas concentraciones de T4 son esenciales para el desarrollo neural y ésta hormona solo puede provenir de la madre, al menos durante el primer trimestre. La placenta juega un importante rol en su transporte, aunque los detalles no están todavía claros^{4,5}.

En la tabla 1 se resumen los cambios fisiológicos que ocurren en la función tiroidea durante la gestación.

Tabla 1: Cambios en la función tiroidea materna durante el embarazo

Eventos secundarios al aumento de estrógenos	⇒	Aumento en la concentración de TBG
Eventos secundarios al aumento de hCG	⇒	Efecto tirotrófico.
Cambios en el metabolismo periférico de hormonas tiroideas.	⇒	Aumentan los requerimientos de hormonas.

Fuente: Rosillo I. Función tiroidea durante el embarazo. 2009

A continuación se detallan cada uno de los cambios, a través de los cuales la tiroidea normal trata de compensar el requerimiento hormonal.

1.2 Eventos secundarios al aumento de estrógenos

La primera secuencia de eventos es secundaria al aumento de estrógenos que ocurre durante el embarazo. Estos cambios, que son más marcados en la primera mitad del embarazo, continúan hasta el término y resultan del aumento en la concentración de TBG por influencia de los estrógenos^{4,5}.

El aumento en la concentración circulante de TBG de las primeras semanas de gestación llega a duplicar el valor basal, es prácticamente lineal en las primeras semanas, alcanza un plateau alrededor de las 12 a 14 semanas y sigue alta hasta el final de la gestación; después del parto la concentración en sangre materna disminuye y retorna al valor pre-embarazo aproximadamente a las 4-6 semanas post-nacimiento⁴⁻⁷.

Este cambio en TBG se relaciona, en gran parte, al aumento en el grado de glicosilación de TBG⁸ que modifica su velocidad de remoción o clearance y así se produce un aumento en su vida media en circulación (no se ha podido confirmar ni descartar aumento en la síntesis hepática de esta proteína), lo que aumenta las concentraciones séricas de tiroxina total (T4T) y triyodotironina (T3) haciendo no confiable su estimación⁵. Pero triyodotironina libre (T3L) y tiroxina libre (T4L) permanecen sin afectarse, y son la alternativa de elección para la estimación de la función tiroidea durante el embarazo. Las otras proteínas de transporte hormonal tiroideo (transtiretina y albúmina) no cambian o sólo se ven ligeramente disminuidas por el efecto de hemodilución propia del embarazo⁴⁻⁷.

Respecto a los niveles de hormonas libres durante el embarazo, han existido ciertas controversias en los últimos años producto de las diversas metodologías empleadas, habiéndose descrito niveles normales⁹, descendidos¹⁰ o incrementados¹¹ a lo largo de la gesta⁵. Sin embargo hoy se admite que los niveles de T4L y T3L alcanzan sus picos más altos durante el primer trimestre, particularmente entre la 8ª y 12ª semana, sin superar, por lo general, el límite superior de lo normal y luego descienden a lo largo de la gesta entre 15 y 35 % en el tercer trimestre¹². Los incrementos mencionados en las hormonas libres en el 1er trimestre parecen vincularse a la acción de estimulantes tiroideos placentarios⁵.

Los datos concernientes a los niveles de TSH durante el embarazo han sido controvertidos: algunos autores no encontraron cambios y otros hallaron un incremento variable a lo largo del mismo, aún en mujeres sin iodo deficiencia⁴. Sin embargo, la introducción hace algunos años de los ensayos ultrasensibles de TSH permitió gran precisión en las determinaciones de esta hormona y definir más claramente sus cambios a lo largo de la gesta. En base a ello, hoy se admite que luego de un pequeño ascenso inicial producto del aumento de TBG y el transitorio descenso en la T4L, la TSH sufre una caída hacia el fin del primer trimestre pudiendo llegar a niveles no detectables en un 13% a 15% de los casos y luego

suele ascender progresivamente durante la segunda mitad. Aunque dentro de límites normales, la diferencia en los niveles de TSH entre el 1er. y 3er. trimestre se hace especialmente notable en áreas iododeficientes^{4-7,13}.

1.3 Eventos secundarios al aumento de hCG

La segunda serie de eventos ocurre transitoriamente durante el primer trimestre y resultan de un estímulo directo de la glándula por la acción de gonadotrofina coriónica humana (hCG), una hormona propia del embarazo que tiene una acción agonista débil de TSH (por la homología estructural entre ambas hormonas y sus respectivos receptores)⁴⁻⁷.

Durante el embarazo normal la hCG presenta dos picos de secreción: uno entre la 8ª y 18ª semana y otro, más tardío, entre la 32 y 39 semanas, en base a esto puede postularse que el pico de hCG origina un aumento en la producción de hormonas tiroideas durante el 1er. trimestre con T4L en el límite superior, la cual por retroalimentación negativa sobre el eje hipotálamo hipofisiario determina la caída transitoria en los niveles de TSH dando lugar a un falso hipertiroidismo^{4-7,13}. La acción de hCG aseguraría una provisión adecuada de hormonas tiroideas maternas al feto, cuando el desarrollo fetal y particularmente la organogénesis dependen exclusivamente de las hormonas tiroideas de la madre⁴⁻⁶, por lo tanto, la hCG interviene en el sostén de la función tiroidea materna durante el primer trimestre de embarazo; es un regulador tiroideo alternativo del embarazo temprano, pudiendo cumplir un rol protector para asegurar la provisión de hormonas tiroideas en este periodo⁴⁻⁷.

Relacionada con el aumento de hCG hay una condición clínica, la hiperémesis gravídica, que ocurre en 1.5 % de los embarazos y se caracteriza por severas náuseas y vómitos que llevan a pérdida de peso, deshidratación y cetosis; su etiología no es clara pero podría involucrar altos niveles de hCG¹⁴. Aunque hay trabajos que sugieren que en hiperémesis gravídica hay una asociación entre altas hormonas tiroideas libres y hCG. Un elevado porcentaje de embarazadas hipereméticas tiene evidencias de alta actividad tiroidea pero sólo una pequeña fracción son clínicamente hipertiroideas o sufren tirotoxicosis gestacional^{4,14}.

1.4 Cambios en el metabolismo periférico de las hormonas tiroideas

La tercera serie de eventos se relaciona a la modificación del metabolismo periférico de las hormonas tiroideas maternas que ocurre a todo lo largo del embarazo pero es más marcado en la segunda mitad del mismo y está relacionado por uno de los tres sistemas deiodinantes : desyodasa 1, desyodasa 2 y desyodasa 3^{4,5}.

La actividad de la desyodasa 3 es alta en placenta y aumenta en el transcurso de la gestación como consecuencia del aumento en la masa placentaria, este sistema enzimático promueve una acelerada inactivación de T3 y T4⁴⁻⁶.

Es así que los cambios en el metabolismo periférico de las hormonas tiroideas determinan un incrementado recambio de T4 y T3 maternas, presumiblemente por influencia mayormente de la elevada actividad de la desyodasa 3 placentaria⁴⁻⁷.

En el embarazo también hay un aumento en el flujo sanguíneo renal y filtración glomerular que lleva a un aumento en el clearance renal de yoduro del plasma y mayor pérdida renal de yodo⁴⁻⁷.

1.5 Factores de riesgo de alteraciones tiroideas

Existe controversia mundial acerca de la necesidad de realizar estudio hormonal tiroideo como rutina en las embarazadas¹⁵⁻¹⁷. En las últimas guías clínicas entregadas por la Sociedad Americana de Tiroides (ATA)¹⁸ y la Guía de consenso para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad tiroidea¹⁹ los expertos sugieren realizar TSH y T4L a toda mujer embarazada con factores de riesgo de disfunción tiroidea como los que a continuación se mencionan :

Edad: el riesgo de desarrollar enfermedad tiroidea se incrementa en mujeres mayores de 30 años²⁰.

Antecedentes familiares: los pacientes con antecedentes familiares de enfermedad tiroidea tienen mayor riesgo de desarrollar una afección autoinmunitaria de la glándula tiroides²⁰.

Hipertensión: En el hipertiroidismo, la hipertensión es un síntoma frecuente, siendo de predominio sistólico. Su origen se debe al aumento del gasto cardíaco y a la disminución de las resistencias periféricas junto a la potenciación de las catecolaminas²¹. En el hipotiroidismo puede existir una hipertensión, de preferencia diastólica. Su patogenia, aunque no del todo aclarada, se basa en un aumento de

las resistencias vasculares y al descenso del volumen minuto cardíaco, con un gasto cardíaco bajo y reducción del volumen plasmático²¹.

Hábito de fumar: El tabaquismo se asocia con cambios en la función tiroidea de la madre durante todo el embarazo, el tiocianato presente en el humo del cigarrillo inhibe el transporte del yodo a la tiroides, impidiendo su incorporación a la tiroglobulina y en consecuencia la formación de hormonas tiroideas^{20,22}.

Las mujeres fumadoras, por lo tanto, tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunitarias de la glándula tiroides, y el hábito tabáquico puede aumentar los síntomas de la enfermedad tiroidea^{20,22,23}

Obesidad mórbida : El eje hipotálamo-hipófisis-tiroides es un potente regulador de la termogénesis y del consumo de energía basal²¹, pero aún es controversial la relación entre las alteraciones tiroideas presentes en los pacientes con obesidad; por lo que se continúa estudiando si la obesidad misma puede influir en la función tiroidea, o si las leves alteraciones en la función tiroidea de los pacientes con obesidad pueden explicar el aumento de peso, se ha encontrado que la TSH y el índice de masa corporal se correlacionan de manera positiva, sin embargo la elevación en los niveles de TSH en los pacientes con obesidad podría indicar una falla tiroidea de fondo, que en la mayoría de los casos sería de etiología autoinmune^{24,25}.

Diabetes mellitus: Los desórdenes tiroideos y la diabetes mellitus son las dos endocrinopatías más comunes, ambas condiciones frecuentemente coexisten y la prevalencia de disfunción tiroidea en pacientes con diabetes es más alta (10 al 24%) que en la población general (6,6% a 13,4%)²⁶.

Las personas con diabetes tipo 1 tienen más probabilidades de desarrollar un trastorno tiroideo autoinmune y el vínculo con la diabetes tipo 2 es menos clara, pero algunos expertos creen que estaría relacionada con el envejecimiento, otra posible asociación podría estar relacionada con el peso: el hipotiroidismo puede provocar aumento de peso, que a su vez está asociado con la diabetes tipo 2^{27,28}.

Abortos previos o partos pretérminos : En las mujeres con función normal de la glándula tiroides existe una estrecha asociación entre la presencia de anticuerpos antitiroideos y los malos resultados obstétricos, tanto nacimientos prematuros como abortos involuntarios²⁹.

En mujeres con anticuerpos antitiroideos se comprobó la triplicación de las probabilidades de aborto involuntario y la duplicación de las probabilidades de parto

premature. Dada la elevada prevalencia de anticuerpos antitiroideos en las mujeres en edad reproductiva, este aumento de nacimientos prematuros y abortos involuntarios es clínicamente muy importante, tanto en el nivel individual como en el poblacional²⁹⁻³¹.

Para garantizar una función tiroidea normal durante la gestación y la lactancia, la mejor prevención es una adecuada ingesta de yodo desde mucho antes del embarazo. Ello puede reducir el riesgo de disfunción tiroidea durante la gestación. La sal yodada y también la leche contribuyen a alcanzar una buena nutrición de yodo¹⁵. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la ingestión diaria de 150 mg de Yodo en adultos, 220 mg en embarazadas, y 290 mg durante la lactancia³².

En la República Argentina, la ley 17259 del año 1967 establece que en todo el Territorio Nacional, la sal para uso alimentario humano o para uso alimentario animal deberá ser enriquecida con yodo; el Código Alimentario Argentino recomienda adicionar ioduro en la relación 1 parte por 30.000 a la sal³³.

Estudio realizado en nuestra provincia³⁴ ha demostrado que la ingesta de yodo es normal, por lo cual, la yododeficiencia no sería un factor de riesgo a considerar en este estudio.

La evaluación de la función tiroidea durante el embarazo se realiza mediante determinaciones de laboratorio para el control de disfunciones tiroideas preexistentes o para su detección.

Recordemos que las afecciones más frecuentes de la morfo-función tiroidea se pueden clasificar en:

- a. Según la alteración de la función :
 - Hipotiroidismo (hipofunción tiroidea)
 - Hipertiroidismo (hiperfunción tiroideal)
- b. Según las alteraciones del tamaño :
 - Bocio
 - Nódulo tiroideo

1.6 Hipotiroidismo

El hipotiroidismo consiste en una disminución de la función o actividad hormonal tiroidea. Según la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y

Reproductiva (SAEGRE), de acuerdo con los últimos consensos, se acepta que en el primer trimestre de embarazo la TSH debe ser menor a 2,5 mUI/l y en el segundo y tercer trimestre, menor a 3. Cuando la TSH se encuentra elevada ($> 2,5$ mUI/l), la paciente presenta un hipotiroidismo^{18,19}.

Los datos del laboratorio nos podrán orientar para definir qué tipo de hipotiroidismo presenta la paciente: clínico o subclínico.

- **Hipotiroidismo clínico:** generalmente sintomático, TSH elevado ($> 2,5$ mUI/l) y T4L disminuida o cuando la TSH es mayor a 10 mIU/L, independientemente del nivel de T4.
- **Hipotiroidismo subclínico:** asintomático, TSH es alta (2,5 a 10 mUI/l) y la T4L normal. En este caso, el siguiente paso es verificar si hay anticuerpos antitiroideos antitiroperoxidasa (ATPO) y/o antitiroglobulina (ATG). Las mujeres que son anticuerpos positivos deben ser tratadas. El efecto de hipotiroidismo subclínico en el desarrollo neurocognitivo fetal no está claro. Pero un estudio realizado mostró coeficientes intelectuales menores en los hijos de mujeres no tratadas.
- **Hipotiroxinemia:** Si la TSH es normal pero están disminuidas las T4L y T4T.

Además, TSH debe controlarse cada 4 semanas durante las primeras 20 semanas de gestación y luego una vez más entre las semanas 26 y 32.

1.7 Hipertiroidismo

Se define “hipertiroidismo” al exceso de hormonas tiroideas, procedentes de una mayor síntesis y secreción hormonal por parte de la glándula tiroides.

Toda condición clínica y bioquímica que se presenta con exceso de hormonas tiroideas circulantes, independientemente de su origen, se la denomina “tirotoxicosis”

Los datos de relevancia para establecer el diagnóstico son: niveles de TSH suprimidas por debajo de 0,4 mIU/L con valores de T4L aumentados o T3L elevados y presencia de anticuerpos antiperoxidasa (ATPO), antitiroglobulina (ATG) y estimulantes del receptor de TSH (TRAb)³⁵.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo General:

Identificar variaciones en los niveles de hormonas tiroideas durante la gestación y describir factores de riesgo durante el primer trimestre asociados al estado tiroideo en embarazadas de la ciudad de Posadas.

2.2 Objetivos Específicos:

- Determinar variaciones en los niveles de hormonas tiroideas durante la gestación.

- Describir y analizar la asociación entre el estado tiroideo de embarazadas en el primer trimestre de gestación y factores de riesgo de enfermedad tiroidea como historia familiar de disfunción tiroidea, edad mayor a 30 años , hipertensión arterial, hábito de fumar, obesidad mórbida, diabetes mellitus , partos pretérminos y abortos previos.

- Establecer los factores de riesgo de enfermedad tiroidea más prevalentes en la muestra poblacional estudiada.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Diseño

Se realizó un estudio de tipo transversal y descriptivo.

3.2 Población

Se estudiaron 340 mujeres entre 18 y 40 años que estaban cursando el primer, segundo o tercer trimestre de embarazo, cuyo control prenatal se realizaron en forma ambulatoria en el Servicio de Maternidad del Hospital de Autogestión Dr. Ramón Madariaga o Centros de Atención Primaria de la Salud durante el periodo Enero-Diciembre del 2015. A todas ellas se les determinó el nivel de TSH, hormonas tiroideas y anticuerpos antitiroideos y se le realizó un cuestionario para determinar factores de riesgo de alteraciones tiroideas a aquellas que estaban cursando el primer trimestre de embarazo. Los perfiles tiroideos de las embarazadas fueron procesados en el Sector de Endocrinología del laboratorio de Alta Complejidad de Misiones (LACMI).

Fueron excluidas embarazadas con medicación que pudiera afectar la función tiroidea, con historia personal de disfunción tiroidea, bocio o cirugía de tiroides, con enfermedades autoinmunes, aquellas que en algún momento del embarazo presentaron valores de hormonas tiroideas que requirieron tratamiento inmediato y gestantes que no hayan dado su consentimiento informado para participar en el estudio.

Para la recolección de los datos se diseñó una planilla (ANEXO) .

La edad gestacional se expresó en semanas completas desde la última fecha de menstruación (FUM) , considerándose el primer trimestre entre 1 – 12 semanas, el segundo trimestre entre 13 – 28 semanas y el tercer trimestre desde 29 a 40 semanas de gestación.

Las muestras de suero fueron obtenidas por punción venosa, con ayuno de 8 – 10 horas. La determinación de TSH, hormonas tiroideas y anticuerpos antitiroideos se realizó por el método de Quimioluminiscencia, utilizando el equipo ADVIA Centaur (Siemens).

Todas las muestras se procesaron con calibradores SIEMENS CE (alto y bajo) y controles de calidad interno BIO-RAD.

Los intervalos de referencia de hormonas tiroideas y anticuerpos antitiroideos para identificar el estado tiroideo considerados fueron: ¹² T4T: 4,5 – 12,6 ug/dl ; T3T: 80 – 180 ng/dl; T4L: 0,7 – 1,8 ng/dl ; ATG : hasta 40 UI/ml y ATPO : hasta 35 UI/ml.

Las mujeres fueron clasificadas en dos grupos según la edad considerada como factor de riesgo de desarrollar desórdenes tiroideos: sin riesgo de 18 a 29 años y con riesgo de 30 a 40 años.

Se interrogó a las pacientes con respecto a antecedentes familiares de enfermedades tiroideas, hábito de fumar, historia de aborto o parto pretérmino, diabetes mellitus e hipertensión arterial (HTA); se categorizó cada una de las variables mencionadas según las respuestas fueran afirmativas o negativas.

Se midió la presión arterial a aquellas mujeres que desconocían su condición de hipertensa. La medición se realizó por un mismo operador, utilizando el método auscultatorio, en el brazo derecho, con esfigmomanómetro aneroide y manguito adecuado al tamaño del brazo, se utilizó el promedio de dos mediciones con un intervalo de 5 minutos; se consideró criterio de HTA en embarazadas $PA \geq 140/90$ mmHg (JNC-VII)³⁶.

El diagnóstico de obesidad se realizó con el cálculo del Índice de Masa Corporal (IMC) según edad gestacional. Para calcular el IMC se usó la fórmula: $\text{peso}/\text{talla}^2(\text{Kg}/\text{m}^2)$. El peso se determinó en kilogramos (Kg) con la paciente de pie y descalza utilizando báscula de pie tipo CAM precisión III con resolución de 0,100 Kg. La talla (en metros) se midió con la paciente de pie, descalza en posición en plano de Frankfurt, utilizando cinta métrica adosada a la pared.

La definición más aceptada de obesidad en el embarazo se basa en las recomendaciones de la OMS: $IMC \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ según edad gestacional, en la 1ra consulta prenatal o preconcepcional, aunque el factor de riesgo para desarrollar desorden tiroideo es un $IMC \geq 40,0 \text{ Kg}/\text{m}^2$, denominada obesidad mórbida.

3.3 Análisis Estadístico

Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico Statgraphics Centurión XV y para la elaboración de los cuadros y gráficas, el programa Excel 2010.

Las variables cuantitativas con distribución normal se evaluaron con el test de Student y se expresaron como media \pm desvío standard. Para las variables que no presentaron distribución normal se empleó el test no paramétrico de Mann-Whitney y los datos se expresaron en mediana y percentiles 25 y 75.

Para la detección de diferencias de las variables entre grupos se emplearon los tests paramétricos (ANOVA) o no paramétricos (Kruskal-Wallis) en función del tipo de distribución a comparar.

Para detectar valores atípicos moderados, se utilizaron las siguientes fórmulas: $LímInf = Q1 - 1,5(Q3 - Q1)$ y $LímSup = Q3 + 1,5(Q3 - Q1)$.

Se realizó análisis multifactorial mediante regresión logística con la finalidad de identificar a las variables que explicaban de manera independiente la alteración tiroidea.

Se consideró que no hay diferencia estadísticamente significativa con un 95,0% de confianza cuando el valor-P es mayor ó igual que 0,05.

3.4 Recaudos éticos

Todos las embarazadas del estudio fueron debidamente informadas acerca de sus derechos como pacientes, así como de la confidencialidad de los datos y firmaron su consentimiento antes de iniciar el estudio, según los preceptos éticos de la Declaración de Helsinki.

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética y por el Departamento de Docencia e Investigación del Hospital Dr. Ramón Madariaga-Parque de la Salud de Misiones.

4. RESULTADOS

La muestra de embarazadas estudiadas quedó constituida de la siguiente manera: 149 cursando el primer trimestre (4-12 semanas, mediana 10); 103 el segundo trimestre (13-28 semanas, mediana 21) y 88 cursando el tercer trimestre(29-39 semanas, mediana 35). Las diferencias encontradas en semanas de gestación se corresponden con la evolución normal del embarazo. La mediana de edad de las embarazadas estudiadas fue 24 años con un rango de 18-40 años y para el IMC corregido según semana gestacional se obtuvo una mediana de 25,5 Kg/m² con un rango comprendido entre (15,7- 42,9) Kg/m². Las embarazadas estudiadas en cada trimestre no se diferenciaron en sus características generales como edad, peso, talla, índice de masa corporal presumiéndose una población homogénea. En la tabla 2 se presentan los factores de riesgo de disfunción tiroidea identificados en las embarazadas participantes .

Tabla 2. Factores de riesgo de la muestra de embarazadas estudiadas

Factor de riesgo	Total n=340		
	n	%	IC95%
Edad > 30 años	72	21,1	17,2 - 25,8
Antecedentes familiares de enferm. tiroidea	17	5,0	3,0 - 7,6
Historia de aborto o parto pretérmino	59	17,3	13,9 - 21,9
Hábito de fumar	39	11,4	8,3 - 15,1
HTA	17	5,0	3,1 - 8,0
Diabetes mellitus	4	1,1	0,3 - 3,1
Obesidad mórbida	1	0,3	NC

Referencias: Enferm.: enfermedad; HTA: hipertensión arterial; IC 95 % : intervalo de confianza del 95 %; NC : no corresponde.

Se encontró que 157 pacientes (46,1%) presentaron uno o más factores de riesgo; el factor de riesgo encontrado con mayor frecuencia fue la edad materna > 30 años seguido de historia personal de aborto o parto pretérmino. El tercer factor de riesgo reportado fue el hábito de fumar.

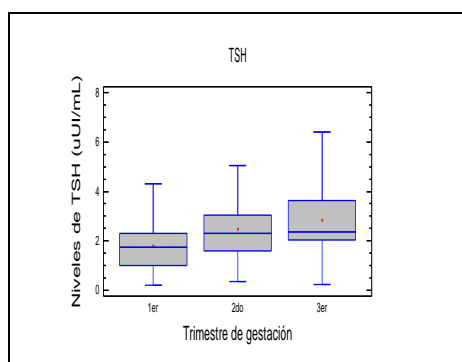
Para determinar el comportamiento del perfil tiroideo (TSH, T4T, T4L y T3T) en los diferentes trimestres de la gestación se evaluaron mujeres sin factores de riesgo, la muestra poblacional quedó conformada por 174 embarazadas, luego de rechazar los valores atípicos. La tabla 3 muestra los valores hormonales obtenidos.

Tabla 3. Niveles de TSH y hormonas tiroideas según trimestre de embarazo

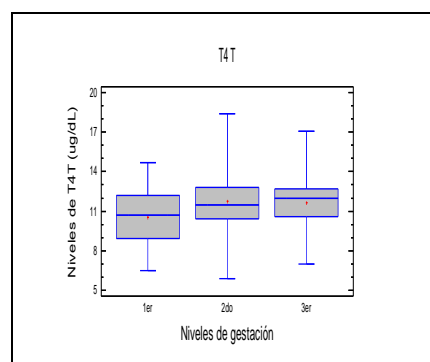
Variables	1er Trimestre (n=67)	2do Trimestre (n=58)	3er Trimestre (n=49)
TSH uUI/ml ^a	1,78 ± 0,97	2,46 ± 1,09	2,83 ± 1,31
T4T ug/dl ^a	10,55 ± 2,03	11,72 ± 2,28	11,65 ± 2,00
T4L ng/dl ^a	0,98 ± 0,13	0,97 ± 0,14	0,96 ± 0,14
T3T ng/dl ^b	140,25 (119,50 - 167,04)	189,62 (162,85 - 203,42)	184,87 (165,08 - 212,71)

Referencias: ^aResultados expresados en media ± desvío estándar; ^b Resultados expresados en mediana y percentilos 25 y 75 ; TSH:tirotropina; T4T:tiroxina total; T3T:triyoditironina total; T4L: tiroxina libre.

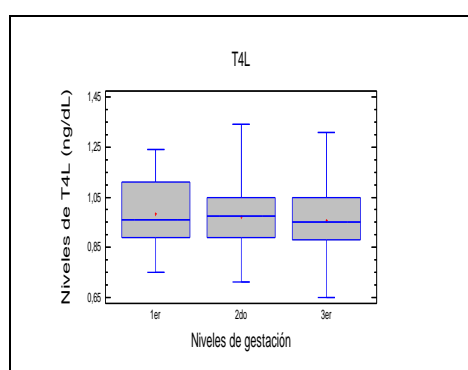
La figura 1 muestra los cambios observados en los niveles hormonales y significancia estadística.



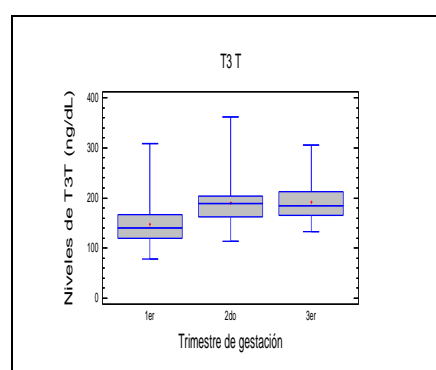
p < 0,0001*



p=0,0028*



p= 0,5964*



p < 0,0001**

Figura 1. Diagrama de caja y bigotes representando los valores de TSH, T4T, T4L y T3T en cada trimestre de gestación

*ANOVA –Test de Fisher –Prueba de múltiples rangos . ** Test no paramétrico de Kruskall – Wallis

Las hormonas TSH, T4T y T3T presentaron diferencias significativas en el segundo y tercer trimestre respecto al primer trimestre de gestación.

No se encontró diferencia significativa en la concentración de T4L entre los distintos trimestres de gestación.

Para describir y analizar la asociación entre el estado tiroideo de las embarazadas y factores de riesgo de presentar enfermedad tiroidea, se estudiaron mujeres que cursaban el primer trimestre de embarazo, correspondiente a las semanas de gestación 3 - 12, no obstante predominaron las gestantes cursando el tercer mes.

De las 145 pacientes evaluadas, 32 (22,0%) presentaron valores de TSH elevados, 2 (1,4%) disminuidos y 111 (76,6%) dentro de los valores recomendados (Figura 2) , el 100% de los pacientes presentó valores de T4L dentro de los rangos normales.

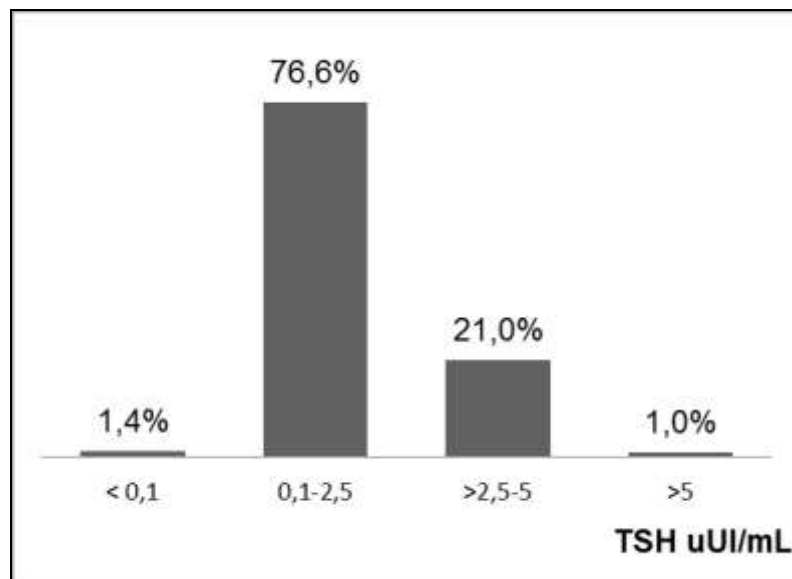


Figura 2. Valores de TSH obtenidos en mujeres cursando primer trimestre de embarazo (n=145)

Referencia : TSH : tirotropina

Se realizó la determinación de ATPO Y ATG para detectar enfermedad tiroidea autoinmune encontrándose que el 15,8% de la población analizada presentó uno o ambos anticuerpos positivos (Figura 3).

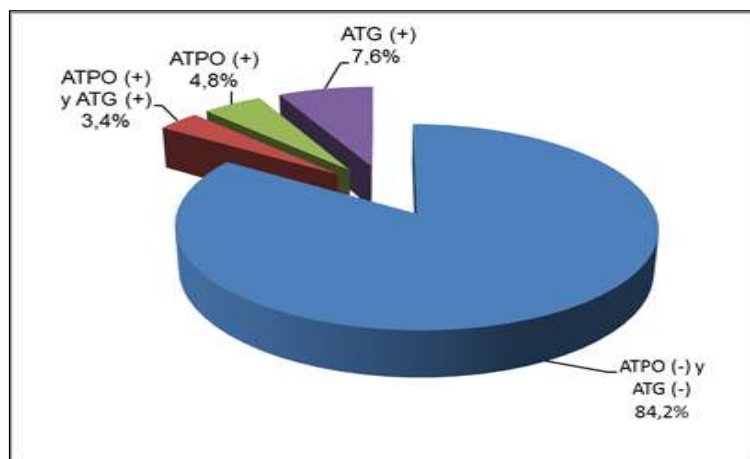


Figura 3 . Distribución de anticuerpos antitiroideos ATPO y ATG en la población estudiada (n=145)
Referencias: ATPO : Anticuerpos antitiroperoxidasa;
 ATG: Anticuerpos antirogluina.

En la tabla 4 se muestran los valores de anticuerpos antitiroideos en las embarazadas estudiadas, divididas en dos grupos según hayan presentado o no desórdenes tiroideos (Embarazadas sin DT y con DT) .

Tabla 4. Valores de anticuerpos antitiroideos en embarazadas con y sin desórdenes tiroideos

Variables	Embarazadas sin DT (n= 111)	Embarazadas con DT (n=34)	p-value
ATPO (UI/ml) ^a	28,00 (28,00 - 33,20)	30,20 (28,00 - 38,40)	0,0183*
ATG (UI/ml) ^a	15,00 (15,00 - 20,90)	20,40 (15,00 - 47,90)	0,0041*

Referencias: ATPO : Anticuerpos antitiroperoxidasa; ATG: Anticuerpo antirogluina ; DT: desorden tiroideo; ^a Resultados expresados en mediana y percentilos 25 y 75 ; * Prueba U de Mann Whitney .

Se encontró diferencia significativa entre los grupos para ambos anticuerpos.

En las 34 embarazadas con alteración tiroidea se encontraron 5 casos con positividad para ambos anticuerpos ATG y ATPO (14,7%) y 4 casos positivos para ATG (11,7%). Entre las 111 embarazadas sin alteración de la función tiroidea, los anticuerpos fueron positivos en 17 casos (15,3%), distribuidos de la siguiente manera: 7 positivos para ATPO (4,8%) y 10 para ATG (9,0%) .

En el grupo de embarazadas con desórdenes tiroideos, 32 participantes presentaron hipotiroidismo, 27 subclínicos y 5 autoinmune; y 2 participantes hipertiroidismo subclínico (figura 4).

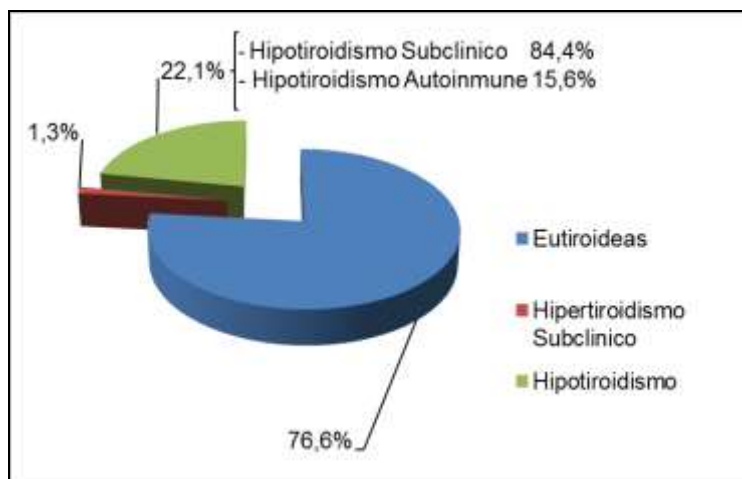


Figura 4. Frecuencia de alteraciones tiroideas en embarazadas del primer trimestre de gestación (n=145)

El valor de la mediana de TSH y la media de T4L en el conjunto de gestantes evaluadas se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 5. Distribución de TSH y T4L en el primer trimestre en el conjunto de gestantes en estudio

Variables	Embarazadas sin DT (n=111)	Embarazadas con DT (n=34)	p-value
TSH uUI/ml ^a	1,44 ± 0,62	3,02 ± 1,09	< 0,0001*
T4L ng/dl ^a	0,96 ± 0,13	1,00 ± 0,13	0,0700*

Referencias: TSH:tirotropina; T4L: tiroxina libre; ^a Resultados expresados en media ± desvío estándar; *: Prueba t de Student.

Las mujeres con alteraciones tiroideas presentaron una media de TSH mayor que las mujeres eutiroides ($p < 0,0001$), no encontrándose diferencia entre medias de T4L entre ambos grupos ($p = 0,0700$) por lo que se analizaron los factores de riesgo que podrían influir en los resultados observados.

Los factores de riesgo (FR) analizados fueron edad >30 años, antecedentes familiares de enfermedades tiroideas, hábito de fumar, historia de aborto o parto pretérmino, diabetes mellitus, hipertensión arterial e IMC ≥ 40 Kg/m² (Figura 5).

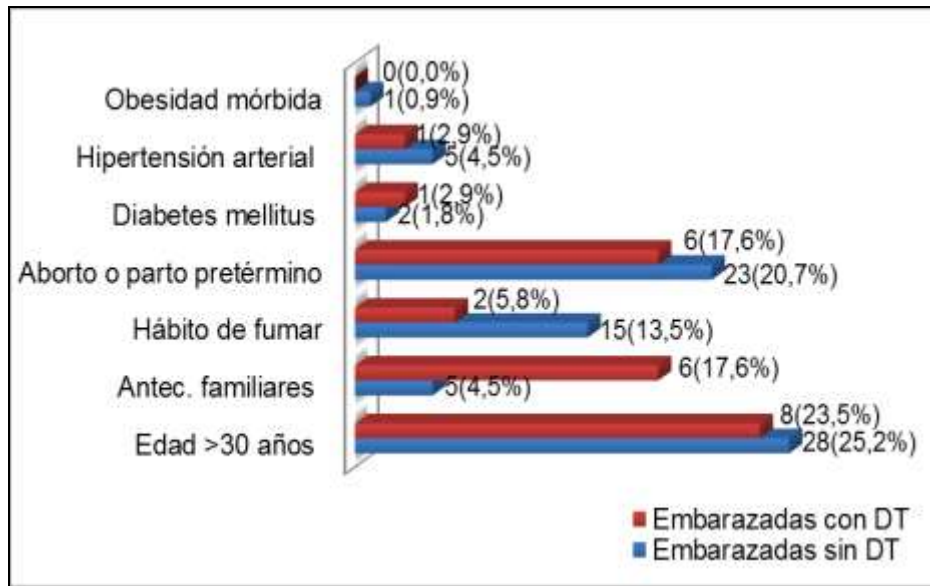


Figura 5. Número y frecuencia de factores de riesgo en las embarazadas según presencia o ausencia de DT

Referencias: Antec.: antecedentes; DT : desorden tiroideo

Para estudiar la influencia de los factores de riesgo sobre la variabilidad de TSH se aplicó un modelo de regresión lineal múltiple (Tabla 6).

Las variables independientes $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ y presencia de diabetes mellitus no fueron incluidas en el análisis puesto que sus frecuencias de aparición fueron muy bajas.

Tabla 6. Regresión lineal múltiple de los valores de TSH en función de los factores de riesgo analizados

Parámetro	Coeficientes	Error típico	Estadístico T	Valor-P
CONSTANTE	1,81	0,114	15,92	0,0000
Antec. familiares de enf.tiroidea	0,53	0,321	1,66	0,0985
Edad>30 años	-0,01	0,202	-0,03	0,9416
Habito de fumar	-0,34	0,265	-1,31	0,1896
HTA	0,51	0,430	1,19	0,2328
Parto pretérmino o aborto previo	-0,08	0,217	-0,39	0,6934

Referencias : Antec.: antecedentes; Enf.: enfermedad; HTA : hipertensión arterial.

En el análisis de varianza , al considerar todas las variables predictoras, el valor del coeficiente de determinación R^2 explicó 4,5% de la variabilidad de TSH, el cual una vez corregido por el efecto de la muestra y de las variables independientes resultó

ser R^2 corregido 1,1%. Por otro lado, el error típico de la estimación tuvo un valor de 1,01. El valor del estadístico F obtenido es 1,33 con una probabilidad asociada de 0,2570, mostrando que la variable respuesta no está influenciada por las variables independientes consideradas.

Al intentar mejorar el modelo eliminando las variables menos significativas, el valor de R^2 no se modificó, indicando que ninguna de las variables analizadas pudo explicar o predecir la variación de TSH .

Usando el modelo de regresión logística para valorar la contribución de todas las variables independientes en la ocurrencia o no de un desorden tiroideo y cual tenía una mayor predicción del evento , se encontró que solo se vinculaba con los antecedentes familiares de enfermedad tiroidea (Tabla 7).

Tabla 7. Predictores de alteración tiroidea hallados por análisis de regresión logística en embarazadas del primer trimestre de gestación (n=145)

Parámetro	B	DS	OR(IC95%)	χ^2	Valor -p
Constante	-0,98	1,602			
Antec. familiares de enf. tiroidea	-1,40	0,649	0,24(0,06 - 0,88)	4,620	0,0315
Edad>30 años	0,06	0,486	1,06(0,40 - 2,79)	0,017	0,8946
Habito de fumar	0,76	0,789	2,15(0,45 - 10,23)	1,096	0,2956
HTA	0,26	1,138	1,30(0,13 - 12,39)	0,057	0,8101
Parto prematuro o aborto previo	0,09	0,532	1,09(0,38 - 3,14)	0,029	0,8647

a. Variable dependiente : alteración tiroidea ; b. Variables independientes: edad, antec.

familiares de enf. tiroidea, edad >30 años, hábito de fumar, HTA, parto prematuro o aborto previo.

Referencias: Antec.: antecedentes; Enf.: enfermedad; HTA : hipertensión arterial; OR : razón de momios; IC95% : intervalo de confianza del 95%; χ^2 : Estadístico Chi cuadrado.

La prueba χ^2 de bondad de ajuste es 1,940 y $p= 0,3798$, por lo que se considera que el modelo calculado es adecuado para establecer el riesgo de ocurrencia de la alteración tiroidea .

La regresión logística por pasos hacia atrás, para reevaluar los predictores incluidos, indicó que el mejor modelo posible fue el que incluyó únicamente al factor de riesgo antecedentes familiares de enfermedades tiroideas, con una bondad de ajuste $\chi^2 = 5,417$ y $p= 0,019$.

5. DISCUSIÓN

Los trastornos tiroideos ocupan el segundo lugar, después de la diabetes mellitus, entre las alteraciones endócrinas del embarazo, siendo uno de los trastornos más interesantes y mejor conocidos entre los que pueden poner en riesgo la evolución normal del mismo, ocasionando complicaciones obstétricas y fetales³⁷.

El presente estudio, realizado en el ámbito de la Salud Pública de la provincia de Misiones, pretendió definir valores propios de TSH y hormonas tiroideas en mujeres gestantes sanas entre 18 y 40 años, ya que actualmente se utilizan los valores de corte de las Guías de la Asociación Americana de Tiroides¹⁸ para embarazadas. La falta de rangos de referencia locales, específicos para cada trimestre, impacta en la posibilidad de definir completamente el estado funcional tiroideo y la correcta interpretación de las pruebas de la función tiroidea durante el embarazo. Dada la alta variabilidad de las metodologías utilizadas en el dosaje de estas hormonas, constituye un desafío establecer valores propios durante la gestación.

Los valores de TSH, T4T, T4L y T3T hallados para cada trimestre de gestación fueron similares a los datos aportados por autores nacionales como Mereshian y col.³⁸, en un estudio realizado en el Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología de la ciudad de Córdoba y Rodríguez y col.³⁹ en embarazadas de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires ambas regiones consideradas zonas yodo suficiente como la ciudad de Posadas³⁴; estos resultados también son semejantes a estudios internacionales realizados en embarazadas españolas¹⁷, norteamericanas^{40,41} y chinas⁴² lo que indica que la fisiología tiroidea en nuestras gestantes tiene un comportamiento acorde al ya descrito en estudios publicados^{3,4,5}.

Las pequeñas variaciones observadas en los rangos, especialmente en el corte superior de TSH, T4T y T3T podrían deberse a las diferencias entre las poblaciones estudiadas tanto en raza como edad media de las gestantes y consideraciones respecto a la selección de pacientes, diferentes métodos de análisis o estado de yodación del área geográfica en estudio⁴²⁻⁴⁴.

Los resultados obtenidos, nos muestran los cambios significativos que suceden en la gestación; particularmente en el primer trimestre. Es muy importante entender que los valores normales de TSH en la embarazada son diferentes a los del resto de la población, ya que la madre aporta las necesidades de hormonas tiroideas que el feto necesita durante el desarrollo.

La TSH es el indicador más sensible y adecuado para detectar anomalías de la glándula tiroidea. La Guía de Consenso para el Diagnóstico y Seguimiento de la

Enfermedad Tiroidea¹⁹ en la recomendación N°4: Ensayos para evaluar la función tiroidea en pacientes embarazadas, indica realizar un screening para disfunción tiroidea determinando TSH y ATPO, antes del embarazo o durante el primer trimestre.

Esta Guía, basándose en estudios poblacionales previos que describen un p97,5 aproximado o discretamente superior a 2,5 uUI/ml para TSH, considera normales las concentraciones menores de 2,5 uUI/ml en el primer trimestre y menores de 3 uUI/ml en el segundo y tercer trimestre^{18,19}. Sin embargo, los estudios realizados en distintas áreas geográficas arrojan resultados para p97,5 de TSH más elevados^{15,17}. Determinar este nivel de corte es primordial para el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico, siendo fundamental su detección precoz y correcto tratamiento^{17,45}; el hipertiroidismo subclínico no va acompañado de un impacto adverso y es incluso fisiológico en el primer trimestre de la gestación¹³.

El p97,5 de TSH en nuestra población correspondió a una concentración de 4,10 uUI/dL; la frecuencia de alteraciones tiroideas considerando dicho valor en la población estudiada fue de 3,4%, de hipotiroidismo 2,0% y 1,4% de hipertiroidismo; sin embargo al aplicar el punto de corte recomendado de 2,5 uUI/dL se estaría sobreestimando la frecuencia de alteraciones tiroideas (23,4%) y de hipotiroidismo (22,6%) poniendo en evidencia la importancia de contar con valores propios para cada población. Rodriguez y col.⁴⁵ en embarazadas de la ciudad de Buenos Aires, encontraron hipotiroidismo clínico en 0,5% y subclínico en 11% usando los valores de las Guías de la Asociación Americana de Tiroides que descendieron a 6,5% al utilizar valores propios.

Usando el criterio de p97,5, Casey y col.⁴⁶ identificaron hipotiroidismo subclínico en 2,3% de la población analizada, Abalovich y col.⁴⁷ determinaron que la frecuencia de hipotiroidismo en el embarazo fue de 2,5% y de alteraciones tiroideas en general del 10%. De manera semejante, Vaidya y col.¹⁶ encontraron que el hipotiroidismo subclínico en etapas tempranas del embarazo afecta cerca del 2,5% de mujeres, mientras que Serrano Berrones³⁷ detectó una prevalencia de hipertiroidismo de 1,2% y de hipotiroidismo en 2,4% en embarazadas con riesgo obstétrico elevado.

En el presente trabajo se encontró 14,7% de embarazadas con alteración tiroidea y ATPO y ATG positivos; no obstante debe señalarse que un 10,2% de la población sin desorden tiroideo también presentó ATPO positivos. En la revisión bibliográfica se describe que la enfermedad tiroidea autoinmune, con o sin disfunción tiroidea,

se observa en 8 a 15 % de las embarazadas sin que eso tenga significado clínico inmediato, coincidiendo con los resultados encontrados^{48,49}. La presencia de ATPO indica la existencia de autoinmunidad y confirma el origen autoinmune de la disfunción tiroidea que en la mujer embarazada señala un mayor riesgo de aborto y parto prematuro, por lo que deben ser evaluadas a través del tiempo³⁵.

La utilidad clínica de los ATG es menor que la de los ATPO; en este estudio 11,7% de las embarazadas con desorden tiroideo presentaron ATG ligeramente elevados. Hollowell y col.⁵⁰, en un estudio poblacional realizado en Estados Unidos, encontró que los ATG solos en ausencia de ATPO no se asociaron significativamente con la enfermedad de tiroides.

Las guías clínicas entregadas por la ATA sugieren estudiar la función tiroidea a toda mujer embarazada que presente alguno de los factores de riesgo reconocidos pero no en forma universal ya que no habría suficiente evidencia como para avalarlo. A partir de la información brindada por las embarazadas incluidas en este estudio, se encontró que el 58,8% de ellas presentaba al menos un factor de riesgo de alteraciones tiroideas. Estos resultados indican que la conducta de realizar pruebas de función tiroidea sólo a embarazadas con factores de riesgo dejaría sin diagnóstico un porcentaje importante que no presentaba factores de riesgo pero sí alteración tiroidea (41,2%). Diversos autores reportaron conclusiones similares, con distintos porcentajes, respecto a la falta de identificación de la alteración tiroidea 16,52 .

Existen controversias en la comunidad científica acerca de la aplicación del tamizaje universal a todas las gestantes o sólo a las que presentan algún factor de riesgo; la discusión se centra principalmente en la falta de estudios que demuestren costo-efectividad de esta conducta.

La edad materna superior a 30 años fue el factor de riesgo más frecuente en la población de embarazadas; estudios poblacionales realizados en Estados Unidos como el National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III)⁵⁰ y The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study⁵¹ pusieron de manifiesto que la prevalencia de hipotiroidismo y de autoinmunidad tiroidea positiva, aumentaban con la edad. Estos resultados se hicieron extensivos a mujeres gestantes, definiendo la edad como factor de riesgo para el desarrollo de hipotiroidismo en el embarazo.

En este trabajo no se encontró asociación entre la edad materna superior a 30 años y riesgo de disfunción tiroidea.

Los resultados obtenidos coinciden con estudios previos realizados por Mosso y col.⁵² y Serrano Berrones³⁷, quienes encontraron que la concentración de TSH no se relacionaba con la edad de la embarazadas. Sin embargo dicha asociación fue encontrada por Manji y col.²⁰, respecto a las enfermedades tiroideas autoinmunes.

La prevalencia de antecedentes familiares de enfermedad tiroidea en la población estudiada fue 7,6%; al aplicar el análisis multivariado los antecedentes familiares de enfermedad tiroidea no influyeron en la variabilidad de TSH, sin embargo el modelo de regresión logística mostró asociación entre este factor de riesgo y la probabilidad de desarrollar alteración de la glándula tiroidea. Esta afirmación es coincidente con un estudio poblacional realizado en el Reino Unido en el cual se encontró asociación entre enfermedades autoinmunes de la tiroides con historia familiar aportando evidencias de la interacción entre factores genéticos y ambientales²⁰. Mosso y col.⁵² en embarazadas chilenas no encontraron esta asociación.

Aunque los mecanismos patogénicos precisos son desconocidos, las enfermedades de la tiroides tienen una clara transmisión genética, jugando la herencia un papel importante en las concentraciones de TSH y hormonas tiroideas como así también en la susceptibilidad a la enfermedad tiroidea autoinmune. Actualmente se conocen varios genes que pudieran estar implicados en ello y el avance de la tecnología genética ha dado lugar a muchos hallazgos significativos, aunque es evidente que sólo estamos empezando a entender el papel de la genética en función de la tiroides y la enfermedad⁵³.

El tabaquismo está asociado con altos niveles de T3 y bajos niveles de T4L en mujeres embarazadas eutiroideas. En la población general, se ha sugerido que fumar podría estimular ligeramente la función tiroidea induciendo cambios en el metabolismo de las hormonas tiroideas; las concentraciones más bajas de T4L observada entre las fumadoras por algunos autores²³ podrían predisponer a hipotiroidismo o hipotiroxinemia durante la primera etapa del embarazo^{22,23}.

A pesar de los cambios descritos en la función de la tiroides en fumadores, en este estudio, en coincidencia con otros autores^{44,54}, no se encontró asociación entre el hábito de fumar y el riesgo de hipotiroidismo en las embarazadas. Sin embargo, Shields y col.²² y Mc Donald y col.²³ demostraron que el hábito de fumar durante el embarazo temprano influye en las concentraciones de hormonas tiroideas y en la prevalencia de anticuerpos antitiroideos.

Entre las complicaciones más comunes del hipertiroidismo e hipotiroidismo referidas en la bibliografía se encuentran el parto pretérmino, aborto, desprendimiento prematuro de placenta, bajo peso al nacimiento, óbito y sufrimiento fetal³⁹.

En el presente trabajo, no se encontró asociación entre la historia personal de aborto o parto pretérmino y los valores de TSH, datos coincidentes con los obtenidos por Vaidya y col.¹⁶. Por el contrario, Casey y col.⁴⁶ reportaron que las mujeres embarazadas con hipotiroidismo tenían el doble de riesgo de parto prematuro.

Se ha descrito que cuando se producen trastornos en el funcionamiento de la glándula tiroidea, los mecanismos reguladores de la presión arterial se alteran y puede producirse hipertensión²¹. El hipotiroidismo afecta el aparato cardiovascular, el gasto cardíaco está disminuido tanto por reducción del volumen sistólico como de la frecuencia cardíaca, con vasoconstricción periférica e hipertensión arterial. En el hipertiroidismo, el cambio es más llamativo en la presión arterial sistólica que en la diastólica y se recupera la normalidad cuando se trata el proceso desencadenante. Estos cambios no fueron observados en las embarazadas hipertensas que participaron de este estudio ya que se encontraban bajo control médico y presentaron valores de TSH dentro de los rangos recomendados.

La diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad que suele estar asociada a la enfermedad autoinmunitaria tiroidea. Diversos autores han analizado la prevalencia de alteraciones tiroideas y la incidencia de tiroiditis posparto en mujeres embarazadas con diabetes mellitus tipo 1; se encontró 22,5% de disfunción tiroidea durante el primer trimestre de gestación, que en la mayoría de los casos era hipotiroidismo subclínico, y 10 % de incidencia de tiroiditis en el posparto. Por lo tanto, se recomienda determinar ATPO y TSH en todas las mujeres con diabetes mellitus tipo 1 que planeen quedarse embarazadas^{26,27}. También se ha encontrado una elevada frecuencia de disfunción tiroidea en pacientes con diabetes tipo 2^{26,28}.

La obesidad mórbida se asocia con riesgo extremadamente alto de desarrollar problemas de salud, se ha convertido en uno de los principales problemas médicos y de salud pública, que complica el embarazo, con implicancias a largo plazo como hipertensión, diabetes tipo 2, enfermedades tiroideas, cardiovasculares y cáncer²⁵.

En el presente estudio, se encontró escaso número de embarazadas que presentaron diabetes mellitus, obesidad mórbida e hipertensión arterial como factores de riesgo, por lo que no pudo evaluarse su asociación con la aparición de desorden tiroideo. Este hecho permitiría justificar la falta de algunos resultados.

Trabajos posteriores con mayor número de pacientes podrán ratificar hallazgos o proporcionar datos para justificar las asociaciones no encontradas.

La socialización de los resultados de la presente investigación a través de eventos científicos podrán ser útiles para el personal de salud y población en general acerca de la importancia de detectar la presencia de alteraciones de la función tiroidea en las pacientes embarazadas y sus riesgos materno-fetales.

6. CONCLUSIONES

- Los valores de TSH y hormonas tiroideas en las embarazadas de la muestra poblacional estudiada se encontraron dentro de los rangos de referencia para cada trimestre reportados en la bibliografía.
- En la población estudiada el p97,5 de TSH hallado para definir hipotiroidismo fue 4,10 uUI/ml. La utilización en nuestra población del punto de corte de TSH de 2,5uUI/mL recomendado por la ATA, lleva a realizar un sobrediagnóstico.
- El hipotiroidismo subclínico y el autoinmune fueron las alteraciones tiroideas más frecuentes en embarazadas que cursaban el primer trimestre de gestación . La prevalencia de hipotiroidismo fue similar a lo reportado por otros autores .
- El factor de riesgo más prevalente encontrado fue la edad materna mayor a 30 años , pero no se encontró que pudiera predecir desórdenes tiroideos .
- Los resultados obtenidos revelaron que el factor de riesgo que mejor se relacionó con la predisposición de presentar alteración tiroidea fue antecedentes familiares de enfermedades tiroideas .

Las pruebas de la función tiroidea en la mujer embarazada, deberían ser incluidas en el control prenatal de los sistemas de salud. Las alteraciones tiroideas en la embarazada tienen importantes consecuencias para la madre y para el niño, de ahí la importancia de detectar a tiempo patologías que afectan la tiroides, para prevenir complicaciones relacionadas con la gestación y otras relativas al feto o al recién nacido.

7.BIBLIOGRAFÍA

1. Glinoe D. What happens to the normal thyroid during pregnancy? *Thyroid* 1999;9(7): 631-635.
2. Brent GA. Maternal thyroid function: interpretation of thyroid function test in pregnancy. *Clin Obstet. Gynecol* 1997; 40(1): 3-15.
3. Burrow GN, Fischer DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *The New England Journal of Medicine* 1994. 331(16): 1072-1078.
4. Rosillo I. Función tiroidea durante el embarazo. *Arch Med (Revista en la Internet)* 2009 (citado el 20 de enero de 2013); 2 (2). Disponible en : <http://archivosdemedicina.com>.
5. Abalovich MS. Fisiología tiroidea y embarazo. Aspectos maternos, placentarios y fetales. *Rev Arg Endocrinol Met* 2003; 40(1): 23-31.
6. Greenspan S. Glándula tiroidea. En: *Endocrinología básica y clínica*. 9ª ed. México. Mc Graw Hill , 2011.163-226.
7. Faure E, Calé J, Faraj G. Tiroideopatías y embarazo. En : *Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva (SAEGRE). Avances en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva*. 1a ed. Buenos Aires: Ascune Hnos. 2012; 839-847.
8. Ain K, Refetoff S. Relationship of Oligosaccharide Modification to the Cause of Serum Thyroxine- Binding Globulin Excess. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988; 66:1037-1043.
9. Ramsden, DB.; Sheppard, MC.; Sawers, RS. y col. Serum free thyroxine concentrations in normal euthyroid subjects and ones with high serum thyroxine binding globulin concentration *Clin Chem Acta*. 1983; 130:211.
10. Franklin, JA.; Sheppard, MC.; Ramsden, DB. Serum free thyroxine and triiodothyronine concentrations in pregnancy. *Br Med J* .1983; 287:394-401.
11. Guillaume, J.; Schussler, GC.; Goldman, J. Components of the total serum thyroid hormone concentrations during pregnancy: high free thyroxine and blunted thyrotrophin (TSH) response to TSH releasing hormone in the first trimester. *J Clin Endocrinol Metab* .1985; 60:678-684.
12. Price, A.; Griffiths, H.; Morris, BW. A longitudinal study of thyroid function in pregnancy. *Clin Chem*. 1989;35:275-281.
13. Glinoe D. The regulation of Thyroid Function in Pregnancy : Pathways of

- Endocrine Adaptation from Physiology to Pathology . Endocrine Reviews. 1997; 18(3): 404-432.
14. Goodwin T, Montoro M, Mestman J, Pekary A, Hershman J. The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum . J Clin Endocrinol Metab. 1992; 75: 1333-1337.
 15. Vila LI, Velasco I, González S, Morales F, Sánchez E , Laila JM, Martínez-Astorquiza T, Puig-Domingo M. Detección de la disfunción tiroidea en la población gestante: está justificado el cribado universal. Endocrinol Nutr. 2012; 59 (9): 547-560.
 16. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, Bilous R. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding? The Journal of clinical endocrinology and metabolism.2007; 92 (1): 203-207.
 17. Santiago Fernández P, González-Romero S, Martín Hernández T , Navarro González E, Velasco López I, Millón Ramirez Mc. Abordaje del manejo de la disfunción tiroidea en la gestación. Documento de consenso de la Sociedad Andaluza de Endocrinología y Nutrición (SAEN). Semergen.2015;41(6):315-323.
 18. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. Thyroid. 2011;21: 1081-1125.
 19. Bergoglio L, Mestman J. Guia de consenso para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad tiroidea- The National Academy of Clinical Biochemistry. Revista Argentina de Endocrinología y metabolismo. 2005. 42(2).
 20. Manji N, Carr-Smith JD, Boelaerhatterjee VK, Lazarus JH, Pearce SHS, Vaidya B, Gough SC, Franklyn JA. Influences of age, gender, smoking, and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(12):4873–4880.
 21. Guyton A. Hormonas metabólicas tiroideas. En: Tratado de Fisiología Médica. 12ª ed. España. Elsevier Saunders. 2011; 907-919.
 22. Shields B, Hill A, Bilous M, Knight B, Hattersley AT, Bilous RW, et al. Cigarette smoking during pregnancy is associated with alterations in maternal and fetal thyroid function. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:570-574.
 23. McDonald SD, Walker MC, Ohlsson A, Murphy KE, Beyene J, Perkins SL. The effect of tobacco exposure on maternal and fetal thyroid function. Eur J Obstet

- Gynecol Reprod Biol. 2008;140:38-42.
24. Montoya Morales DA, Tapia Gonzalez M, Alamilla Lugo L, Sosa Caballero A y col. Alteraciones de la función tiroidea en pacientes con obesidad mórbida. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015; 53:518-522.
 25. Barrera H. C , Germain A. A. Obesidad y embarazo. Rev. Med. Clin. Condes . 2012; 23(2):154-158.
 26. Palma C, Pavesi M, Nogueira V, Clemente E, Vasconcellos M. et al. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with diabetes mellitus. Diabetology & Metabolic Syndrome. 2013; 5:58: 1-5.
 27. Escalada F. Trastornos tiroideos y diabetes. Av Diabetol .2007; 23(3): 172-178.
 28. Jercovich F, Moncet D, Remón J, Isaac G. Prevalencia de tiroideopatías en pacientes con diabetes tipo 2. Rev Arg Endocrinol Met .2014; 51(3): 123-129.
 29. Lazarus J. Thyroid and Pregnancy. Int J Endocrinol Metab .2005; 4:149-152.
 30. Macchia C, Sánchez-Flórez J. Hipotiroidismo en el embarazo. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología. 2007; 58(4): 316-321.
 31. Smallridge R, Ladenson P. Hypothyroidism in Pregnancy: Consequences to Neonatal Health. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2001; 86(6):.2349-2353.
 32. Delange F. Optimal Iodine Nutrition during Pregnancy, Lactation and the Neonatal Period. Int J Endocrinol Metab. 2004; 2: 1-12.
 33. Código alimentarios Argentino, Capitulo XVII. Consultado 10/01/2013.
 34. Escalada LF, Schaller RH, Husulak E, Insaurralde C. y col. Monitoreo de DDI en la Provincia de Misiones. 2000; Informe del CACDDI – FASEN. RAEM 2003.1 (40):44-50.
 35. Galofre J, Davies T. Utilidad Clínica de los anticuerpos antitiroideos . Rev Med Univ Navarra. 2008; 6(2): 3-8.
 36. Chobanian A, Bakris G, Black H, Cushman W, Green L, Izzo J, et. al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Jama 2003.
 37. Serrano Berrones MA. Alteraciones de tiroides y embarazo: resultados perinatales. Rev Esp Méd Quir 2013;18:200-205.
 38. Mereshian PS de, Bergoglio L, Rodolfi P, Carrizo M, Jofre M. Función tiroidea:

- rangos de referencia y correlación clínica obstétrica. RAEM.2006; 43.Supl.
39. Rodriguez F, Lutzky C, Llera V, Zunino A, Glikman P, Scalise C, Jakim A. Intervalos de referencia de TSH y hormonas tiroideas en embarazo. RAEM.2013;40.Supl.
 40. Soldin OP. Thyroid function testing in pregnancy and thyroid disease: trimester-specific reference intervals. *Ther Drug Monit.*2006; 28(1):8-11.
 41. Stricker RT, Echenard M, Eberhart R, Chevallier MC , Perez V, Quinn FA, Stricker RN Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. *European Journal of Endocrinology.* 2007; 157:509-514
 42. Yan YQ, Dong ZL, Dong L, Wang FR, Yang XM, Jin XY. 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. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;74:262-269.
 43. Bocos-Terraz JP, Izquierdo-Alvarez S, Bancalero-Flores JL, Alvarez-Lahuerta R, Aznar-Sauca A, Real-López E, Ibañez-Marco R, Bocanegra-Garcia V, Rivera-Sanchez G. Thyroid hormones according to gestational age in pregnant Spanish women. *BMC Res Notes.* 2009;2:237.
 44. Lombardo Grifol M, Gutiérrez Menéndez ML, García Menéndez L y Valdazo Revenga MV. Valores de referencia y estudio de la variabilidad de las hormonas tiroideas en gestantes de El Bierzo. *Endocrinol Nutr.*2013;60(10): 549-554.
 45. Rodriguez M. F., Croome, M. d. C. S., Lutzky, C., Llera, V., Zunino, A., Scalise, C., Pinto G., López M., Méndez V., Chiesa A., Gauna A. Tiroideopatías y deficiencia de yodo en una población de embarazadas. *Revista Argentina de Salud Pública.*2014; 5(20): 11-16
 46. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.*2005; 105:239-245.
 47. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinner D, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrinol Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:S1-47.
 48. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, El-Harazy E, Álvarez-Marfany M,

- Davies TF. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA* 1990; 264 (11): 1422-5.
49. Lee RH, Spencer CA, Montoro MN, Aghajanian P, Goodwin TM, Miller EA, et al. Effect of thyroid peroxidase antibodies on thyroid-stimulating hormone reference limits in a primarily Latina population. *Obstetric Medicine* 2009; 2 (4): 154-6.
50. Hollowell J, Staehling N, Flanders D, Hannon H, Gunter E, Spencer C, Braverman L 2002. Serum TSH, T4; and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clinical Endocrinology and Metabolism* 87(2): 489-499.
51. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med*. 2000 ;160(4):526-534.
52. Mosso ML, Martínez G A, Rojas MP, Margozzini P, Solari S, Lyn T, Ortiz JA, Carvajal J. Elevada frecuencia de enfermedad tiroidea funcional en embarazadas chilenas sin antecedentes de patología tiroidea utilizando el estándar de TSH internacional. *Rev Méd Chile* 2012; 140: 1401-1408.
53. Panicker V. Genetics of thyroid function and disease. *Clin Biochem Rev*. 2011; 32(4):165-175.
54. Mannisto T, Hartikainen AL, Vaarasmaki M, Bloigu A, Surcel HM, Pouta A, et al. Smoking and Early Pregnancy Thyroid Hormone and Anti-Thyroid Antibody Levels in Euthyroid Mothers of the Northern Finland Birth Cohort 1986. *Thyroid* .2012; 22 (9): 944-950.

8. ANEXO

Proyecto: PERFIL TIROIDEO EN EMBARAZADAS DE LA CIUDAD DE POSADAS

Fecha:

Nº.....

Datos personales

Apellido y Nombre:

Fecha de nacimiento: Edad:años

Domicilio:

Teléfono:

Antecedentes tiroideos u otras endocrinopatías: Sí..... No.....

Toma alguna medicación:

Hábito de fumar: a) Ex fumadoras

b) Fuma

c) No fuma

Abortos previos o parto pretérminos :

a) ningún aborto previo o parto prematuro

b) Uno o más abortos previos o partos prematuros

Diabetes tipo 1: Si..... No.....

Hipertensión Arterial: Si..... No.....

DETERMINACIONES

Fecha de extracción:

Semana de gestación:

PAS/ PAD :

Peso: Talla: IMC:

Glucemia en ayunas:

TSH : TT4:

T4L : T3 :

ATG : ATPO :

TRABAJO FINAL
**PERFIL TIROIDEO EN EMBARAZADAS DE LA CIUDAD DE POSADAS-
MISIONES**

Carrera de Posgrado
ESPECIALIDAD BIOQUÍMICA CLÍNICA ÁREA ENDOCRINOLOGÍA
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS, QUÍMICAS Y NATURALES
UNIVERSIDAD NACIONAL DE MISIONES

Bioq. Claudia Nora Mir
Autora

Bioq. Esp. Miryan Susana López
Directora

Bioq. Esp. Estela Lucia Bollati
Co-directora