

Trabajos

Prevención de embarazos con alteraciones en el perfil tiroideo mediante un modelo estadístico

RECIBIDO: 21/6/07

ACEPTADO: 5/9/07

Walz, M.F.¹ • Brondi, V.H.²

1. Cátedra de Bioestadística Paramétrica y no Paramétrica. Licenciatura en Biología. Facultad de Ciencia y Tecnología (sede Paraná). Universidad Autónoma de Entre Ríos. Urquiza y Corrientes S/N. 3100 Paraná, Entre Ríos. Te: 0343-4233882. fwalz@fbc.unl.edu.ar

2. Sección de Análisis Especiales del Hospital Materno Infantil "San Roque". Paraná, Entre Ríos, Argentina.

RESUMEN: El déficit materno de tiroxina durante la gestación puede causar retraso neuromadurativo en el bebe. Síntomas asociados a hipofunción tiroidea pueden pasar inadvertidos por su semejanza con los del embarazo. En Paraná (Hospital San Roque) la prevalencia de mujeres embarazadas con esta alteración asintomática, es del 24%. Sin embargo, las pruebas bioquímicas del perfil tiroideo solo se recomiendan si hay síntomas de enfermedad.

En este trabajo se busca determinar un modelo predictivo preventivo y estimar riesgos relativos, con variables independiente sin costo (número de hijos, edad de la madre y tiempo transcurrido desde último embarazo). Así, pacientes con alta probabilidad teórica de presentar alteración tiroidea (estimado con el modelo), tengan la indicación médica precoz del estudio bioquímico, aunque no

presenten síntomas claros de enfermedad. El modelo predice correctamente un 80,1% de las pacientes con hipofunción tiroidea. Se estima que madres embarazadas antes del año desde el último embarazo y mayores de 30 años, tienen alta probabilidad de padecer alteración tiroidea subclínica.

PALABRAS CLAVES: prevención - hipofunción tiroidea

SUMMARY: *Statistical model for the prevention of pregnancies with thyroid profile alterations*

The maternal deficit of thyroxine during gestation may lead to neuromaturative retardation in unborn babies. Symptoms associated with thyroid hypofunction may be unnoticed due to their similarities with the ones during pregnancy. In Paraná –San Roque hospital– it was estimated that the prevalence of pregnant women with

asymptomatic alterations is 24%. However the biochemical tests for the thyroid profile are only carried out if there are noticeable symptoms.

This paper intends to determine a predictive model and pretends to estimate relative risks, with independent variables at no cost - number of children, age of the patient and time elapsed since last pregnancy. Thus, these tests should be conducted in advance on patients with a high theoretical

probability of presenting thyroid alteration, even though they do not present any clear symptoms. The model predicts an 80.1% correctly. It was estimated that mothers with one year time elapsed since last pregnancy, who are 30 or older, have a high probability of suffering from thyroid alteration in a sub clinical way.

KEY WORD: probabilistic statistic models - predictive statistic models

Introducción

El yodo cumple un papel importante en el funcionamiento normal de la glándula tiroidea pues es el elemento requerido para la producción de la hormona tiroxina. Las privaciones dietarias o insuficientes de los sectores mas pobres de la población no alcanzan generalmente a cubrir, con la ingesta, el aporte diario mínimo requerido para mantener el estado de salud. Por otra parte no muchos alimentos lo poseen, lo que se ve agravado con el aumento de su requerimiento en el estado de gravidez. Existe consenso internacional para afirmar que durante el primer trimestre de embarazo son necesarios niveles óptimos de tiroxina.

En el área de incumbencia de la sección de Análisis Especiales del Hospital San Roque de la ciudad de Paraná, provincia de Entre Ríos, la proporción de mujeres embarazadas del primer trimestre que cursan con niveles de hormonas tiroxina estimulante (TSH) y tiroxina total (T_4T) fuera de los rangos normales es del 10% (tomar como normales valores de $0,25 < TSH < 2.5 \mu U/ml$ y $T_4T > 7.8 \mu g/dl.$) y el 24% presentan valores de TSH superiores $2,5 \mu U/ml$ (asociado a hipofunción tiroidea), sin síntomas claros de alteración (datos obtenidos de es-

tudios preliminares). Es decir, su trastorno es inadvertido por los profesionales de la salud, con potenciales perjuicios para el futuro bebe (1), pues déficit de tiroxina durante ese período de gestación puede ocasionar problemas neurológicos, psicomotores y disminución del coeficiente intelectual del individuo por nacer (2-3- 4-5-6).

La determinación química de TSH (parámetro mas fiable pesquisable para detectar alteración) no es indicada junto con las pruebas connatales si la paciente no presenta síntomas específicos de enfermedad. Síntomas leves como picazón y sequedad de la piel (entre otros) son comunes a algunas patologías tiroideas y al embarazo, por lo que si la paciente adolece de estas nimiedades, normalmente, se las adjudica a su estado de gravidez.

Atendiendo a la inquietud de Hollowell (8), quien propone no descuidar a la mujeres embarazadas en lo que respecta al déficit de yodo, es que el presente estudio tiene por objeto: a) evaluar variables que pudieran ser potenciales factores de riesgo, por estar relacionadas a los requerimientos y/o disponibilidad de yodo en el organismo en las mujeres embarazadas de bajos recursos económicos, tales como: número de

hijos, edad de la paciente y el tiempo que transcurre desde el último embarazo y b) estimar con ellas un modelo de regresión mediante el cual, pacientes con alta probabilidad teórica de presentar alteraciones en el perfil tiroideo, tengan justificada la indicación médica precoz del análisis químico que determina los valores de TSH, como medida preventiva.

Las variables independientes consideradas en el modelo predictivo no generan costo monetario extra al hospital, condición de suma importancia para la sección financiera del nosocomio.

Metodología de trabajo

Determinación de la muestra

Se incluyen en el estudio, mujeres que cursan entre la octava y decimotercera semana de embarazo y que asisten a la Sección de Análisis Especiales del Hospital San Roque de Paraná para la realización, por indicación médica, de las pruebas connotables obligatorias. De las 25 pacientes que en promedio concurren diariamente al laboratorio, se seleccionan 10 al azar, hasta alcanzar el tamaño muestral necesario para cumplir uno de los objetivos planteados en el proyecto de investigación original del que se deriva este artículo, presentado como grado de avance¹.

Se incluyen solamente aquellas pacientes que son: no fumadoras, sin antecedentes de patología tiroidea y que no presentan síntomas clínicos claros asociados a alteración tiroidea.

A las pacientes que otorgan su consentimiento para participar del estudio, se les pide que completen una encuesta, en la

que deben asignar su edad, número de hijos y edades de los hijos.

A las muestras de suero de las participantes se les determina químicamente los niveles de TSH por ECLIA (Elecys Roche), T4T y anticuerpos contra la proteína anti tiroperoxidasa (anti TPO) por MEIA (AxSYM, Abbot). Las dos últimas pruebas se realizan para descartar las pacientes con alteraciones tiroideas de otra naturaleza.

Determinación de las variables

Para clasificar la variable respuesta: "no presenta alteración" (sin hipofunción tiroidea = valor 0) frente a "sí presenta alteración" (con hipofunción tiroidea = valor 1) se utilizan los valores de hormona TSH, en el rango de normalidad [0,25-2,50] $\mu\text{UI/ml}$ y por encima del extremo superior de éste intervalo, respectivamente.

Las variables predictoras son: a) edad, categorizada en tres niveles (escala ordinal): 0 para las pacientes menores de 20 años, 1 para las pacientes entre 20 y 30 años inclusive; y 2 para las pacientes mayores a 30 años b) número de hijos, variable cuantitativa discreta y c) con la edad del hijo menor de cada paciente se estima el tiempo transcurrido desde el último embarazo, en años (TUE), quedando determinada una variable medida en escala de razón. La valoración de estas variables no representa costo adicional al nosocomio y están involucradas en el metabolismo del yodo.

Determinación del modelo

Se eligió para predecir la probabilidad de ocurrencia del suceso "paciente con hipofunción tiroidea sin síntomas" el Modelo de Regresión Logística.

Fundamenta su elección la necesidad de considerar en forma conjunta variables predictoras de naturaleza continua, discreta y

1. Proyecto de investigación de la Universidad Autónoma de Entre Ríos. Res C.S. 469-06

categoría (9-10) (otros modelos regresores exigen variables independientes continuas) y el hecho de que solo interesa que el modelo identifique, a modo de prueba rápida (screening), si una paciente, bajo ciertas condiciones, es probable que supere el valor normal de TSH o no, sin importar predecir el valor de la hormona.

El modelo se considera también apropiado, porque permite estimar los riesgos relativos entre las distintas categorías de la variable categórica independiente bajo la influencia de las otras predictoras, ya que la Regresión Logística ofrece esta posibili-

dad mediante el cálculo de los exponentes de beta (eb) y sus respectivos intervalos de confianza (11-12). Por otra parte, los estadísticos de Wald permiten evaluar el aporte o significancia de cada variable en el modelo (10).

Desarrollo y resultados

Se trabaja en la construcción del modelo estadístico con un tamaño muestral de $n=156$. La tabla 1 muestra un resumen descriptivo de las variables involucradas en la investigación.

Tabla 1. Estadísticos descriptivos de las variables involucradas en el estudio

		Variables independientes			Variables usadas para determinar la variable dependiente	
		edad	n° de hijos	TUE	TSH	T ₄ T
Media		24,55	1,11	2,60	1,90	10,87
Mediana		24,50	1,00	1,00	1,65	10,65
Moda		26,00	0,00	0,00	0,76	8,03
Desv. Tip		5,99	1,31	3,35	1,13	2,20
Mínimo		14,00	0,00	0,00	0,30	6,06
Máximo		41,00	5,00	15,00	4,98	16,33
Percentiles	25	19,75	0,00	0,00	1,09	935
	50	24,50	1,00	1,00	1,65	10,65
	75	28,00	2,00	4,00	2,47	11,75

TSH: hormona tiroxina estimulante, T4T: hormona tiroxina total, TUE: tiempo desde el último embarazo en años

Todas las variables independientes consideradas se incluyen en simultáneo en el modelo debido a que su selección es en función de su relación con el metabolismo del yodo y su costo nulo de determinación (13-14). La tabla 2 muestra los coeficiente (B) de las variables regresoras estimados con

la Regresión Logística para la construcción del modelo predictor. Éstos son significativos para "número de hijos" y para la variable "TUE", según muestran los valores *p* asociados a los estadístico de Wald en la tabla 2. A pesar de no ser significativos los otros dos coeficientes se incluyen igual en el

modelo atendiendo a las necesidades de la investigación (13). Los exponentes de B con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (I.C.) se emplean como estimadores del riesgo relativo de las distintas categorías de la variable "edad" respecto a la categoría considerada de no riesgo, para este caso, respecto a la categoría 0 (cero) de "edad", correspondiente a pacientes menores de 20 años. Tanto para la categoría 1 de "edad" como para la dos, los I.C. incluyen el valor 1, por lo que por definición no puede considerarse que presenten mayor riesgo respecto de la categoría de referencia. A pesar de esto, se observa que los extremos inferiores de los I.C. están muy cercanos al uno, por debajo de el, y los extremos superiores muy por encima de este valor, lo

que sugiere no descartar a estas categorías como potenciales factores de riesgo.

El modelo obtenido, con los coeficientes estimados, queda determinado de la siguiente manera (15-16):

$$Y_{(ajustado)} = \frac{e^z}{1 + e^z}$$

donde $z = -0,602 - 0,379 \text{ TUE} + 0,486 \text{ n}^\circ \text{ de hijos} + 0,554 \text{ edad}_{(cat. 1)} + 0,946 \text{ edad}_{(cat. 2)}$

Referencias

TUE: tiempo transcurrido desde el último embarazo

cat (1): categoría 1 de la variable edad

cat (2) : categoría 2 de la variable edad

Tabla 2: Resultados del modelo de Regresión Logística propuesto

Variable	Coeficientes estimados	P. de Wald	Exponentes de Beta	I.C. 95% Exponente de Beta	
Nº de hijos	0,486	0,013	1,626	0,720	2,81
Edad categoría 1	0,554	0,170	1,740	0,762	3,97
Edad categoría 2	0,946	0,189	2,575	0,647	10,24
TUE	-0,379	0,041	0,684	0,384	0,91
Constante	-0,602	0,179	0,548		

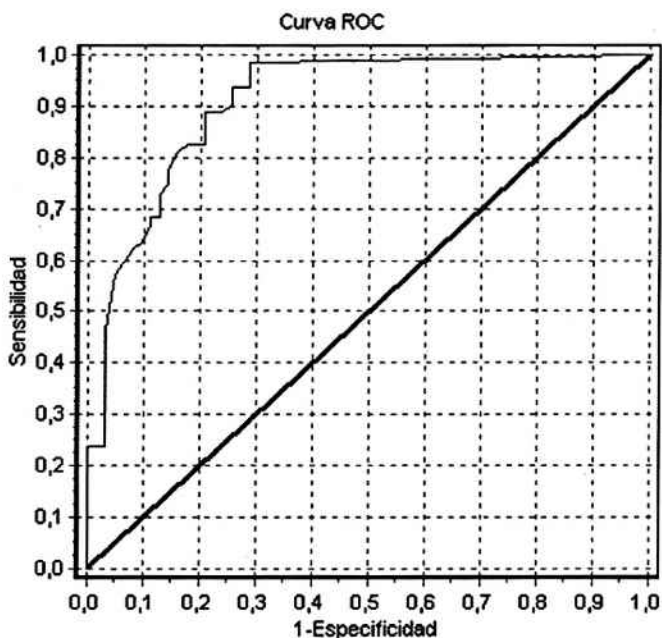
TUE: tiempo transcurrido desde el último embarazo en años

El test de Hommer-Lemershow, utilizado como prueba de bondad de ajuste del modelo, arroja un valor de significancia de 0.750; completándose la información respecto a la calidad del modelo obtenido con la capacidad predictora global: 80,1 % (11-14-16) (Tabla 3) y el área bajo la Curva Roc: 0.919 (17) (Figura 1). El estadístico de Kappa (K) que mide la fuerza de concordancia entre los valores observados y los predi-

chos por el modelo, arroja un valor de 0.88, que puede considerarse muy bueno según la clasificación de concordancia descripta por Altman (1997) (10).

Tabla 3: Porcentaje de valores correctamente pronosticados por el modelo

Observados		Pronosticados		
		TSH fuera del rango normal (mayor a 2,5)		Porcentaje correcto
		normal	alterado	
TSH fuera del rango	normal	94	23	80,3
normal (mayor a 2,5)	alterado	8	31	79,5
Porcentaje global				80,1

Figura 1: Área bajo la curva ROC

Discusión y conclusión

El modelo propuesto tiene una capacidad predictora global muy buena, lo que se reafirma con la fuerza de concordancia entre los valores observados y los valores predichos por el modelo y el test de Hommer-Lemershaw.

Para el caso particular de una paciente que tiene ya un hijo, con un año transcurrido desde éste embarazo (ambos valores "uno"

elegidos para el caso ejemplo, corresponden a los valores de mediana obtenidos en este estudio) y mayor a treinta años (categoría de riesgo) el modelo predice una probabilidad de 0,80 de tener altos los valores de TSH. Mientras que la probabilidad calculada para una mujer embarazada por primera vez, con menos de veinte años es de 0,35 (baja). Por lo expuesto, si una mujer embarazada del sector social de incumben-

cia del hospital presenta condiciones como las enunciadas en el primer caso, tiene justificada la indicación de que, junto con la pruebas connotables obligatorias, se le determine bioquímicamente también el valor de TSH. Así, en caso de mostrar alteración real, ésta sea atendida precozmente de manera de no conllevar un potencial trastorno para el bebe.

El coeficiente estimado para la variable "TUE" es negativo, lo que hace disminuir en el modelo la probabilidad del suceso (tabla 2). Cuanto más tiempo transcurre desde el último embarazo de la paciente, menor es la probabilidad de padecer alteración.

Este modelo, así planteado, puede usarse para indicar teóricamente si una paciente, con las características del criterio de inclusión del trabajo, tiene o no alta probabilidad de poseer valores de TSH por encima de lo normal. Contribuyendo de esta manera con las medidas preventivas de trastornos en los individuos por nacer.

Bibliografía

- Mandel S.J.; Spencer C.A.; Hollowell J.G. 2005. Are detection and treatment of thyroid insufficiency in pregnancy feasible? *Thyroid*. 1, 15:44-53.
- Glinoe D. 2003. Feto-maternal repercussions of iodine deficiency during pregnancy. *Ann. Endocrinology*. 1, 64: 37-44
- Ciardelli R.; Haumont D.; Gnat D.; Vertongen F.; Delange F. 2002. The nutritional iodine supply of belgian neonates is still insufficient. *European Journal Pediatría*. 12: 161-519.
- Morreale de Escobar G.; Obregon M.J.; Escobar del Rey F. 2000. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *Journal Clinical Endocrinology Metabolismo*. 23: 853-975.
- Pop V.J.; Kuijpers J.L.; Van Baar A.L.; Verkerk G. et al. 1999. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in early infancy. *Journal Clinical Endocrinology*. 12: 50-149.
- Liu H; Momotani N; Noh J.Y. et al. 1994. Maternal hypothyroidism during early pregnancy and intellectual development of progeny. *Archivo Internacional de Medicina*. 154-785.
- Porterfield S.P; Hendrich C.E. 1993. The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development: Current perspectives. *Endocrinology Review*. 14-94.
- Hollowell J.G.; LaFranchi S.; Smallridge R.C.; Spong C.Y.; Haddow J.E.; Boyle C.A. 2005. 2004 where do we go from here? Summary of working group discussions on thyroid function and gestational outcomes. *Thyroid*. 1, 15:72-6.
- Carrera E.T.; Vaira S.; Abramovich B.; Walz M.F.; Contini L.E. 2003. Modelando la detección del riesgo de niveles altos de *Cryptosporidium* en fuentes de aguas. *Revista FABICIB*. 7, 101-108
- Agresti A. 1996. "An introduction to categorical data analysis". John Willey & Sons. (New Cork). 71-145.
- MacCullag, P; Nelder J.A. 1989. "Generalized Linear Models". Chapman & Hall/CRC. 2nd Ed. (London). 98-148.
- Diaz M.P.; Demétrio C.G. 1998. "Introducción a los Modelos lineales generalizados. Su aplicación en las Ciencias Biológicas". SCREEN Editorial. (Córdoba, Argentina). 7-71.
- Silva Ayçaguer L.C. 1995. "Excursión a la regresión logística en ciencias de la salud". Ediciones Díaz de Santos S.A. (España). 57-68
- Hair J.; Anderson R.; Tatham R.; Black W. 1999. "Análisis Multivariante". Prentice Hall. (Madrid). 249-344.
- Bagley S.; White H.T.; Golomb B. 2001. Logistic regression in the medical literature: Standards for use and reporting, with particular attention to one medical domain. *Journal of*

Clinical Epidemiology, 54: 979-985.

16. Altman D. G. 1997. "Practical statistics for medical research," Chapman and Hall. 7ma reimpresión. (London). 339-358, 403-411.

17. Zweig M.; Campbell G. 1993. Receiver Operating Characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. Clinical Chemistry, 4, 39: 561-577.