



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**  
**Fundação Oswaldo Cruz**



***“Riesgo teratogénico de la exposición prenatal a hipertiroidismo tratado con antitiroideos: un estudio caso-control”***

*por*

***Pablo Miguel Barbero***

*Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre em Ciências, na área de Epidemiologia em Saúde Pública.*

*Orientadora principal: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria do Carmo Leal  
Segundo orientador: Prof. Dr. Jorge Santiago López Camelo*

*Rio de Janeiro, novembro de 2010.*

*Esta dissertação, intitulada*

***“Riesgo teratogénico de la exposición prenatal a hipertiroidismo tratado con anti-tiroideos: un estudio caso-control”***

*apresentada por*

***Pablo Miguel Barbero***

*foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:*

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Rosa Clara Liascovich

Prof. Dr. Cosme Marcelo Furtado Passos da Silva

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria do Carmo Leal – Orientadora principal

*Dissertação defendida e aprovada em 17 de novembro de 2010.*

Dedico este trabajo a mi familia que me ha apoyado y alentado.  
A Susana, Manuel y Miguel

## **Agradecimientos**

**Quisiera agradecer a varias personas que hicieron posible la realización de la maestría y de este trabajo.**

**Un gran agradecimiento a Jorge Lopez Camelo y a Juan Gili por la orientación en el trabajo de tesis y siempre la buena predisposición.**

**A Eduardo Castilla y a toda la gente del ECLAMC por hacer posible este trabajo**

**A Ivan Insúa con quien compartimos el desconocimiento pero aun así avanzamos, con bastante esfuerzo, mate y factura.**

**E um agradecimento muito especial aos professores da Fiocruz. Eles embarcaram num projeto de mestrado no exterior com alunos falando outro idioma e que nem ao menos conheciam. Ainda assim, encararam tudo isso com muito esforço e vontade; vieram para estas terras onde compartilhamos longas jornadas docentes, também traduziram aulas e até tomaram classe de espanhol**

**Um forte abraço para todos!!!**

## Resumen

La exposición a drogas antitiroideas, metimazol (MMI) o propiltiouracilo (PTU) durante el embarazo, en especial MMI, ha sido asociado a riesgo teratogénico, sin embargo la información no es aun concluyente. El objetivo de este estudio fue investigar el riesgo teratogénico del hipertiroidismo tratado con drogas antitiroideas durante la gestación. Se realizó un estudio caso control con datos del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC). Se evaluaron 43 malformaciones mayores aisladas y dos combinaciones de malformaciones en 65.731 malformados y 110.814 controles sanos. A fin de evitar los posibles sesgos el análisis se realizó con tres grupos de controles: a) sanos, b) malformados con otras malformaciones diferentes a cada una de las analizadas c) malformados con otras malformaciones diferentes a cada una de las analizadas y expuestos a algún medicamento. El análisis se efectuó con controles pareados (por hospital y año) 1 a 4 y luego con el total de controles. La única malformación aislada asociada fue atresia de esófago, las combinaciones de atresia de esófago o atresia de coanas y la de atresia de esófago o atresia de coanas u onfalocele también se asociaron significativamente. Se realizó un ajuste por regresión logística considerando las variables maternas (edad, paridad y escolaridad) el OR ajustado calculado con el total de los tres grupos de controles (sanos, malformados y malformados expuestos) fueron: atresia de esófago OR=12.97 (CI95%: 3.93-42.72), OR=6.00 (CI95%:1.84 -19.55) y OR=5.37 (CI95%:1.63 - 17.60); atresia de esófago o atresia de coanas OR=19.22 (CI95%:7.41- 49.82), OR=6.00 (CI95%:1.84 -19.55) y OR=7.97 (CI95%:3.09 - 20.52); atresia de esófago o atresia de coanas u onfalocele OR=12.67 (CI95%:5.24 - 30.60), OR=5.86 (CI95%:2.46 - 13.96) y OR=5.04 (CI95%:2.11- 12.05). Todos los casos con las malformaciones asociadas fueron expuestos solo a MMI. Si bien son necesario futuros estudios que confirmen estos hallazgos, estos resultados contribuyen a definir un cuadro de embriopatía por MMI y apoyan las recomendaciones mundiales referidas a evitar el uso de esta droga durante el embarazo cuando se disponga de otro medicamento alternativo.

Palabras claves: hipertiroidismo; antitiroideos; malformaciones, embarazo.

## Abstract

Prenatal exposition to antithyroid drugs, propylthiouracil (PTU) and methimazole (MMI), specially the latest, have been associated to teratogenic risk, but information is not conclusive yet. Our aim was to evaluate the association of antithyroid drugs with congenital malformations using a case control study with data from the Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC). We evaluated 43 major isolated malformations and two combinations of malformations in 65.731 malformed patients and 110.814 healthy controls. In order to avoid the possible biases the analysis was performed by three groups of controls: a) a group without malformations b) a case-affected control group with a different malformation c) a case-affected control group with a different malformation and exposed to any drugs. The study was done with paired controls (by hospital and year) 1 to 4 and then with the total of controls. The only isolated malformation that showed association was atresia of esophagus. The following combinations also showed association: 1) esophageal atresia or choanal atresia 2) esophageal atresia or choanal atresia or omphalocele. An adjustment was performed by logistic regression considering the mother variables (age, parity and education), OR was calculated for the three groups of controls (healthy, malformed and exposed malformed). Results were: esophageal atresia OR=12.97 (CI95 %: 3.93-42.72), OR=6.00 (CI95 %:1.84-19.55) and OR=5.37 (CI95 %:1.63 - 17.60); esophageal atresia or choanal atresia OR=19.22 (CI95 %:7.41-49.82), OR=6.00 (CI95 %:1.84-19.55) and OR=7.97 (CI95 %:3.09 - 20.52); esophageal atresia or choanal atresia or omphalocele OR=12.67 (CI95 %:5.24 - 30.60), OR=5.86 (CI95 %:2.46 - 13.96) and OR=5.04 (CI95 %: 2.11-12.05). All the cases with the associated malformations were exposed only to MMI. Although future studies will be necessary to confirm these findings, our results help to define a picture of MMI embryopathy and support worldwide recommendations in regard to avoiding the use of this drug during pregnancy and its replacement by another alternative drug.

## Indice

<b>1. Introducción .....</b>	<b>8</b>
<b>1.1 Planteo del problema.....</b>	<b>15</b>
<b>1.2 Justificación.....</b>	<b>16</b>
<b>2. Revisión de la literatura.....</b>	<b>17</b>
<b>2.1 Hipertiroidismo y embarazo.....</b>	<b>17</b>
<b>2.2 Medicamentos antitiroideos.....</b>	<b>18</b>
<b>2.3 Reportes de casos.....</b>	<b>18</b>
<b>2.4 Estudios epidemiológicos .....</b>	<b>21</b>
<b>3. Objetivos.....</b>	<b>23</b>
<b>4. Material y métodos.....</b>	<b>24</b>
<b>4.1 Material .....</b>	<b>24</b>
<b>4.2 Métodos .....</b>	<b>28</b>
<b>El artículo.....</b>	<b>33</b>
<b>5. Comentarios finales.....</b>	<b>50</b>
<b>6. Bibliografía .....</b>	<b>47</b>
<b>7. Anexo.....</b>	<b>52</b>
<b>7.1 Anexo 1: tablas 8 a 13.....</b>	<b>59</b>
<b>7.2 Anexo 2: regresión logística .....</b>	<b>65</b>

## **1. Introducción**

Los defectos congénitos (DC) constituyen alteraciones estructurales, funcionales o metabólicas presentes desde el nacimiento y que resultan de alteraciones en el proceso de desarrollo prenatal. Su incidencia en recién nacidos es aproximadamente de 3 al 5% y son la primera causa de mortalidad infantil en los países desarrollados. En Argentina, según datos de la Dirección de estadísticas e información en Salud (DEIS, 2008) los DC se ubican como segunda causa de muerte en niños menores de 5 años. Según su etiología los DC se pueden agrupar en enfermedades monogénicas (8%), cromosómicas (10%), teratogénicas (7%) y de etiología multifactorial (25%), sin embargo un 50% de los DC permanecen aun sin una causa establecida.

El grupo de los agentes teratogénicos incluye a cualquier sustancia, organismo, agente físico o estado de deficiencia que estando presente durante el período embrionario o fetal, produce una alteración de la estructura o función en la descendencia. En esta definición se incluyen no sólo los defectos estructurales referidos clásicamente como malformaciones, sino también defectos funcionales como el retardo mental, ceguera o sordera.

### **Breve reseña histórica de la teratología**

Durante mucho tiempo se consideraba que el útero y la placenta aislaban y protegían al embrión de cualquier agente ambiental externo. Recién en el siglo XX y a partir de tres observaciones se comenzó a percibir los potenciales riesgos de los agentes ambientales durante la gestación.

Luego del descubrimiento de los rayos X en 1895 la radiación fue ampliamente usada en medicina tanto con fines diagnósticos como terapéuticos. Durante la década del 20 se identificó que los niños que habían estado expuestos a una determinada cantidad de radiación presentaban: retraso mental, microcefalia, retraso de crecimiento, microftalmía y otros defectos congénitos. Posteriormente Gregg en 1941, describió la asociación de catarata congénita en hijos de mujeres que habían padecido rubéola durante la gestación (Gregg, 1941). Este trabajo fue la primera evidencia de defectos

congénitos producidos por agentes infecciosos. La tercera observación que terminó con el concepto de la invulnerabilidad del feto fue la llamada epidemia de talidomida, ocurrida al inicio de los años 60 (Mc Bride,1961)

Estas observaciones fueron las que impulsaron la creación de registros de malformaciones congénitas con el objetivo de identificar la contribución de agentes ambientales a la ocurrencia de defectos congénitos y la identificación de nuevos agentes teratogénicos. En nuestra región fue creado el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), sistema de registro de defectos congénitos que comenzó a funcionar en el año 1967.

### **Acción de los teratógenos**

Los teratógenos pueden alterar el desarrollo embriológico normal a través de diferentes mecanismos, entre otros: falta de un normal precursor o sustrato, alteración de la fuente de energía, cambios a nivel de la membrana celular, desbalance osmolar e inhibición enzimática. Estos cambios no son necesariamente específicos de un tipo de factor causal y pueden manifestarse como diferentes formas de embriogénesis anormal: muerte celular excesiva o reducida, falla en la interacción celular, biosíntesis reducida, alteración de los movimientos morfogénicos o disrupción de tejidos. Muchos de los cambios tempranos ocurren probablemente a nivel celular o subcelular haciéndose aparentes en estadios posteriores (O'Rahilly,1992). Si bien algunos teratógenos se han reconocido desde hace tiempo, poco se sabe acerca de los mecanismos patogénicos que producen un desarrollo embriológico alterado.

Ciertos efectos generales se pueden considerar indicadores de potencial acción teratogénica, como son la muerte fetal, el retardo de crecimiento intrarutero, las alteraciones de la morfogénesis y de la función de órganos o tejidos. Cada agente o factor tiene un patrón característico de crecimiento y morfogénesis anormal, el cual está constituido por una serie de defectos que en conjunto son los que definen cada síndrome.

## **Factores que modifican la acción de un agente teratogénico**

Los efectos teratogénicos causados por un agente determinado ocurren habitualmente en una fracción del total de los individuos expuestos. El cuadro clínico a su vez puede variar desde la ausencia de manifestaciones clínicas hasta la muerte del embrión o feto, pasando por trastornos en el crecimiento o defectos congénitos específicos.

La variabilidad en la expresión fenotípica se considera que debe estar relacionada con los siguientes factores:

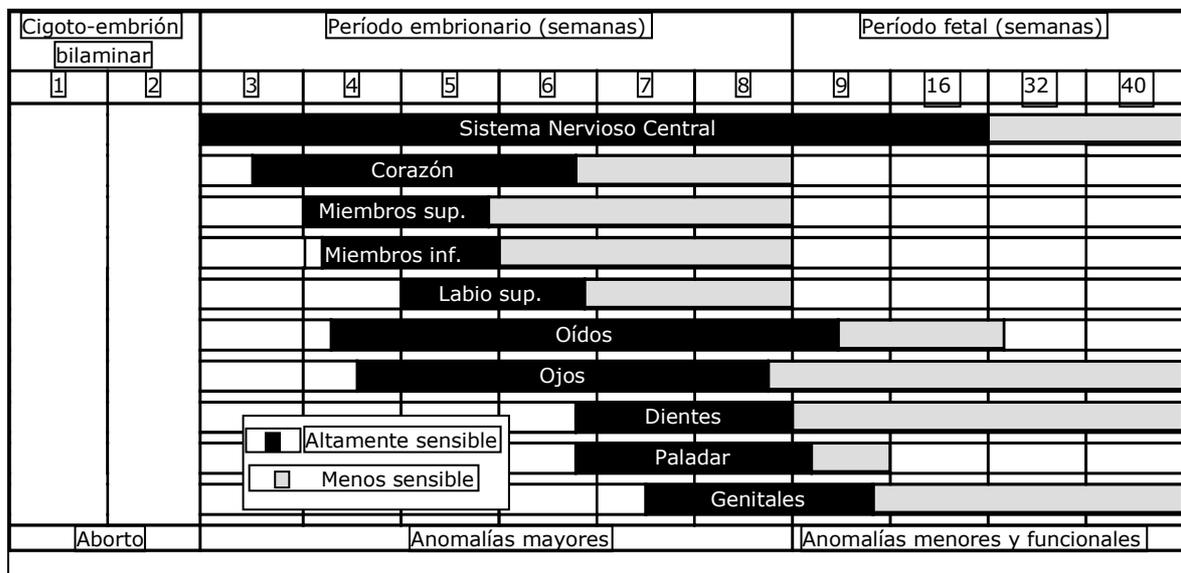
A) Susceptibilidad genética materna y fetal: la cual es producto de una variación en la absorción, metabolismo, distribución materna, transferencia placentaria y metabolismo fetal. Un ejemplo de este factor es la distinta metabolización de algunos antiepilépticos. La difenilhidantoína, la carbamazepina y el fenobarbital producen sustancias tóxicas que son metabolizadas por una enzima llamada epóxido hidrolasa. Se ha observado que algunos individuos que presentan una deficiencia de esta enzima tienen una mayor predisposición a desarrollar defectos congénitos. La falta de actividad de esta enzima se transmite con un patrón mendeliano, siendo los individuos homocigotas recesivos los que presentan la mayor susceptibilidad a la acción teratogénica (Buehler et al. 1990).

B) Período de desarrollo del embarazo: la susceptibilidad a los teratógenos varía según el estadio de desarrollo en el que ocurre la exposición. En general el período de mayor susceptibilidad es el de organogénesis que va desde la tercera a la octava semana de gestación (figura 1). Durante las dos primeras semanas, debido a las características totipotenciales, suele ocurrir un efecto de todo o nada pudiendo ser letal para el embrión o bien no producir ninguna anomalía. A partir de la novena semana la diferenciación de los tejidos ya se completó y la acción nociva de un agente afecta principalmente el crecimiento. Sin embargo algunos órganos como el cerebro y las gónadas continúan su diferenciación en el segundo y tercer trimestre de la gestación, por lo cual son sensibles aún durante el resto de la gestación. La rubeola por ejemplo produce serios defectos congénitos en una proporción importante de embriones expuestos durante el primer trimestre de embarazo. Cuando la enfermedad ocurre en el segundo trimestre de gestación la probabilidad de una

acción teratogénica es menor pero ciertos efectos como la hipoacusia pueden producirse durante este período.

Los agentes que producen efectos adversos sobre el feto habitualmente lo hacen durante un tiempo específico de la gestación y el conocimiento de estos períodos sensitivos en el desarrollo embrionario es necesario para interpretar en forma adecuada los resultados de estudios sobre riesgos teratogénicos.

Figura 1. Períodos de la gestación de riesgo teratogénico según tejidos en humanos



A modo de ejemplo se describen los períodos críticos de algunos agentes.

- Talidomida: puede producir anomalías de miembros y otros DC luego de exposición entre los días 20-36 postconcepción.
- Captoprilo: la exposición durante el segundo o tercer trimestre puede producir hipertensión fetal o neonatal, anuria u oligoamnios.
- Varicela: el riesgo de embriopatía por esta enfermedad se observa con mayor frecuencia en mujeres infectadas en el segundo trimestre del embarazo.

C) Dosis del agente: las manifestaciones de un desarrollo anormal se incrementan en general a medida que aumenta la dosis del agente, como ocurre por ejemplo en la exposición a radiación ionizante.

La vitamina A es otro ejemplo, ya que es un componente normal de la dieta y una mujer embarazada debe consumir una cantidad determinada de esta sustancia; pero dosis altas de esta vitamina durante el embarazo son teratogénicas.

D) Interacción con otros factores: en algunos casos se ha observado que al coincidir más de un agente se modifica significativamente el efecto, tal como es el caso de los anticonvulsivantes (Schardein,1985).

### **Detección de agentes teratogénicos**

La identificación de un agente como teratógeno se realiza siguiendo ciertos criterios: 1) estudios epidemiológicos consistentes; 2) cambios en la tendencia secular; 3) estudios en modelos animales; 4) estudios de toxicocinética y farmacocinética; 5) consistencia con principios de embriología y teratología.

Lamentablemente no siempre es posible contar con toda esta información. La identificación de cambios en la tendencia secular para defectos específicos requiere de amplios registros, siendo difícil evaluar distintas posibles causas de una anomalía.

Los estudios en modelos animales frecuentemente son los únicos datos disponibles sobre la teratogenicidad de muchos agentes. Sin embargo no es posible extrapolar directamente estos resultados a los seres humanos.

Los estudios de toxicocinética se realizan en animales y junto con los conocimientos de farmacocinética permiten comprender más adecuadamente la posible relación causal; sin embargo esta información así como la consistencia con principios de embriología y teratología en general ayudan a corroborar una hipótesis previa.

En este contexto los estudios epidemiológicos en humanos son habitualmente la herramienta más útil para establecer asociaciones entre la ocurrencia de defectos congénitos y la exposición a presuntos teratógenos.

### **Estudios de teratogenicidad en humanos: reporte de casos y estudios epidemiológicos.**

Los estudios de teratogenicidad en humanos pueden ser: reporte de casos, revisión de casuística y estudios epidemiológicos. Los reportes de casos consisten en descripciones de casos aislados de individuos malformados expuestos a un posible teratógeno humano. El reporte de un caso puede sugerir una asociación, pero nunca probar una relación causa-efecto. Las primeras sospechas de teratogenicidad de varios agentes para la especie humana, que posteriormente fueron confirmados mediante la realización de estudios específicos, surgieron a partir de publicaciones de relatos de casos. Entre estos agentes podemos citar la talidomida, la warfarina y el ácido retinoico. La revisión de casuística sintetiza la experiencia de varios pacientes con un patrón similar de malformaciones y que fueron expuestos a un mismo agente in útero. Cuando el tipo de DC es raro, estos estudios pueden ser suficientes para implicar una droga como teratogénica. No obstante, en la mayoría de los casos, la revisión de casuística no permite ningún tipo de estimativa de riesgo para la producción de DC relacionada a la exposición, por ausencia de un grupo control.

Los estudios epidemiológicos son usualmente necesarios para confirmar o no la hipótesis de teratogenicidad de un agente. Los estudios de cohorte prospectivos, que miden el efecto (DC o patrón de DC) entre un grupo que tuvo una exposición definida durante la gestación, comparando con un grupo no expuesto, son los más útiles y precisos para valorar el riesgo de teratogenicidad. Sin embargo, muchas veces, son difíciles de llevar a la práctica debido a los grandes tamaños muestrales necesarios y los costos implicados. En la investigación de los posibles teratógenos para el ser humano, son de gran utilidad y uso los estudios retrospectivos de tipo caso-control. Éstos evalúan la exposición a un agente en un grupo de casos con un

determinado DC o patrón de DC específico, relacionando los resultados con los obtenidos en un grupo control. Los resultados permiten estimar el riesgo relativo del efecto para la exposición al agente en estudio. Un posible sesgo que presentan estos estudios es el llamado sesgo en la memoria materna.

### **Sesgo de la memoria materna**

Se ha observado que la exposición a un posible teratógeno es recordada en forma más completa por las madres de niños malformados que por las madres de controles (Mitchell, 1986). Una forma de evitar en parte el sesgo de memoria en estudios retrospectivos es trabajar sólo con niños malformados, tomando como casos los afectados con un defecto específico y como controles a aquellos niños con otras malformaciones.

### **Sistemas de registro de malformaciones congénitas**

Como ya fuera referido a partir de lo ocurrido con la talidomida, en la década del 60, fue implementada la vigilancia epidemiológica de DC en programas nacionales o internacionales. Distintos sistemas de registro han sido creados desde entonces. En 1974 fue fundada la International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems para proveer un foro internacional de información rápida entre los varios programas que se dedican al monitoreo de los DC en el mundo. Existen diferentes sistemas de registro, que varían en: tamaño de la población monitoreada; tipos de defectos congénitos que son registrados; programas de base hospitalaria o poblacional; fuente de información, única o múltiple; etc. En Sudamérica existe desde el año 1967 el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), programa de investigación clínica y epidemiológica de las anomalías congénitas (Castilla y Orioli, 2004).

## 1.1 Planteo del problema

El hipertiroidismo afecta a una de cada 1000 embarazadas (Kriplani et al., 1994) y puede comprometer seriamente la salud de la mujer gestante y aun la del feto. Dado que se trata de una enfermedad crónica que afecta predominantemente a mujeres en edad reproductiva no es infrecuente que el embarazo ocurra en pacientes hipertiroides en tratamiento o bien que se desencadene durante la gestación. Se ha observado que el riesgo de prematuridad en gestantes hipertiroides no tratadas es del 88% y solo 8% en aquellas tratadas, la frecuencia de preeclampsia en gestantes no tratadas es tres veces mayor y la proporción de insuficiencia cardíaca congestiva pasa de 3% al 60% si no media un tratamiento adecuado (Millar et al, 1994). Finalmente una de las complicaciones más graves, la llamada tormenta tiroidea, se ha observado en el 21% de las gestantes no tratadas y solo en un 2% de las que recibieron tratamiento (Millar et al, 1994). Por otra parte el hipertiroidismo durante la gestación puede también afectar al feto provocando hidrops y aun llevar al óbito fetal.

Por todo ésto la hiperfunción tiroidea debe ser tratada adecuadamente durante el embarazo. El unico tratamiento posible es el uso de drogas antitiroideas dado que la administración de yodo radiactivo durante el embarazo esta contraindicado. Las drogas antitiroideas son el propiltiouracilo (PTU) y el metimazol (MMI) y son por lo tanto el unico tratamiento disponible durante el embarazo. Sin embargo ambas drogas atraviesan la placenta y existen varios reportes de casos de niños nacidos con ciertos defectos congénitos en gestantes hipertiroides tratadas en especial con MMI (Greenberg, 1987; Johnson et al., 1997; Clementi et al., 1999; Barwell et al., 2002; Barbero et al., 2004; Foulds et al., 2005; Ozgen et al., 2006 Wolf, et al., 2006). Algunos autores, sin embargo, han puesto en duda los posibles efectos teratogénicos del MMI (Diav-Citrin and Ornoy, 2002).

## 1.2 Justificación

Las normativas sobre tratamiento del hipertiroidismo durante la gestación indican claramente la necesidad de tratar esta enfermedad con drogas antitiroideas con el objetivo de mantener dentro de los rangos normales los dosajes de hormonas tiroideas y evitar así las consecuencias de la enfermedad (Abalovich et al, 2007). Por lo tanto este tratamiento no debe suspenderse durante la gestación en pacientes que ya estaban en tratamiento antes del embarazo y aun la normativa sugiere evaluar la función tiroidea en gestantes con sospecha clínica de hipertiroidismo y tratar con drogas antitiroideas aquellas en quienes se diagnostique la enfermedad (Abalovich et al, 2007). El uso de drogas antitiroideas ha sido asociado a efectos teratogénicos, en especial el MMI, sin embargo el grado de evidencia de este efecto adverso aun es escaso (Earl et al., 2010). Por este motivo, ante la posibilidad no bien definida de efectos nocivos sobre el feto, las normativas sugieren usar PTU (Abalovich et al, 2007). En algunos países como Argentina esta última droga no se comercializa y por lo tanto solo puede emplearse el MMI. Aun en países donde ambas drogas estan disponibles, frecuentemente el embarazo ocurre de manera no planeada en pacientes tratadas con cualquiera de ambas drogas.

Establecer el riesgo teratogénico contribuirá a definir más claramente las normativas sobre el tratamiento en gestantes hipertiroides y también posiblemente las recomendaciones referidas al tratamiento de mujeres en edad reproductiva.

## **2. Revisión de la literatura**

### **2.1 Hipertiroidismo y embarazo**

La tiroides fetal comienza a producir hormonas tiroideas aproximadamente en la semana 10 postconcepción, sin embargo inicialmente la producción hormonal es escasa y aun durante todo el embarazo la mayor proporción de estas hormonas provienen de la madre. El pasaje de hormonas tiroideas durante el primer trimestre de la gestación no ha sido estudiado ampliamente en humanos. La presencia de receptores tiroideos en el primer trimestre de la gestación parcialmente ocupados por T3 sugiere un rol de las hormonas tiroideas en un período del desarrollo embrionario.

El hipertiroidismo afecta aproximadamente a 1/1.000 de las embarazadas y el mismo es causado frecuentemente por la enfermedad de Graves (Kriplani et al., 1994). Esta enfermedad es una patología autoinmune caracterizada por la producción de inmunoglobulinas que actúan sobre los receptores de TSH, de lo cual resulta un exceso de hormonas tiroideas. Las inmunoglobulinas del tipo IgG atraviesan la placenta y pueden producir estimulación de la tiroides fetal causando hipertiroidismo fetal. La tirotoxicosis fetal puede provocar a la vez: prematuridad, RCIU, insuficiencia cardíaca, hidrops y muerte fetal (Treadwell et al., 1996; Zimmerman, 1999).

### **2.2 Medicamentos antitiroideos**

Las drogas antitiroideas interfieren con la síntesis de hormonas tiroideas, dentro de este grupo de medicamentos se incluyen al Propiltiouracilo (PTU), Metimazol (MMI) y Carbimazol (CMZ). El CMZ es un derivado del MMI y se convierte en MMI luego de su absorción.

Tanto el PTU como el MMI atraviesan la placenta (Mortimer et al., 1997) y pueden causar un hipotiroidismo fetal, el cual es usualmente transitorio. Por lo tanto un recién nacido, hijo de madre hipertiroides tratada con antitiroideos puede presentar hipertiroidismo por el pasaje de hormonas tiroideas maternas o anticuerpos maternos o bien hipotiroidismo si predomina la acción de las

drogas que recibe la madre. El efecto antitiroideo de ambas drogas es predominantemente sobre la misma glándula tiroides sin embargo el PTU presenta un efecto adicional y es el que resulta de inhibir la conversión periférica de T4 a T3, esta última la hormona activa.

### 2.3 Reportes de casos

#### *Atresia de coanas*

La atresia de coanas es un defecto poco frecuente, Harris et al (1997) identificaron una incidencia de 0.82 afectados por cada 10,000 nacimientos. La presencia de otro defecto asociado se ha observado en aproximadamente el 50% de los pacientes con atresia de coanas e incluyen los siguientes síndromes: Crouzon, Pfeiffer, Antley-Bixler, Marshall-Smith, Schinzel-Giedion y Treacher Collins, entre otros. La atresia de coanas no asociada a otros defectos es probablemente un defecto con etiología multifactorial, sin embargo algunos casos reportados en la literatura suponen una transmisión recesiva o dominante del defecto (Qazi et al., 1982).

El desarrollo embriológico de la atresia de coanas no ha sido definido aun claramente. La hipótesis más frecuentemente aceptada describe a esta malformación como un fallo en la ruptura de la membrana buconasal durante la 6ta semana de gestacion, sin embargo algunos autores han cuestionado esta teoría y han sugerido que el defecto debería ocurrir al finalizar el cierre del paladar secundario, luego de la 9 semana de gestacion (Barbero et al., 2008).

La presencia de atresia de coanas en pacientes expuestos a metimazol ha sido descrita en varios casos reportados (Greenberg, 1987; Hall, 1997; Wilson et al., 1998; Johnson et al., 1997; Clementi et al., 1999; Di Gianantonio et al., 2001; Barwell et al., 2002; Ferraris et al., 2003; Barbero et al., 2004; Foulds et al., 2005; Myers and Reardon, 2005; Ozgen et al., 2006; Wolf et al., 2006).

La información disponible sobre los potenciales efectos teratogénicos del PTU es escasa (Koren and Soldin, 2006). Sin embargo se ha descrito al menos

un caso de un paciente con atresia de coanas hijo de una mujer hipertiroidea tratada con PTU (Cheron et al, 1981).

### *Atresia de esófago*

La atresia de esófago con o sin fístula traqueo-esofágica (AE/FTE) es un defecto congénito que se presenta aproximadamente en 1 cada 3500 nacimientos (Torfs et al., 1995).

Si bien la AE/FTE puede formar parte de cuadros sindrómicos de etiología conocida en la mayoría de los pacientes se desconoce la causa. El modelo multifactorial en el cual intervienen factores genéticos y ambientales ha sido el sugerido para la mayoría de los pacientes con esta malformación (Geneviève et al., 2007). En los estudios epidemiológicos efectuados en pacientes con AE/FTE se ha observado que luego del nacimiento de un niño con este defecto la probabilidad de recurrencia en otros individuos de la familia es del orden del 1%. Por otra parte, también se ha observado que la AE/FTE se presenta más frecuentemente en embarazos gemelares; sin embargo en la gran mayoría de los casos solo uno de los gemelos es afectado. Estas características sugieren que los factores genéticos, muy probablemente, no juegan un rol prioritario en la ocurrencia de la AE/FTE (Shaw-Smith, 2006).

La presencia de AE/FTE es otro de los defectos observado en pacientes expuestos prenatalmente a hipertiroidismo tratado con MMI o CMZ (Ramirez et al., 1992; Johnsson et al., 1997; Clementi et al. 1999; Karlsson et al., 2002; Seoud et al. 2003). En los pacientes reportados por Johnsson et al. (1997) y Clementi et al. (1999) los niños presentaron además atresia de coanas.

### *Aplasia cutis*

La aplasia cutis es la ausencia congénita de epidermis, dermis y en ocasiones, de los tejidos subyacentes. Las lesiones pueden afectar a cualquier región corporal, aunque la localización más frecuente es en el cuero cabelludo. En aproximadamente un 20% de los casos se encuentra un defecto óseo del cráneo subyacente. La aplasia cutis congénita puede presentarse aislada o

asociada a otras malformaciones formando cuadros sindrómicos como trisomía 13, delección (4p) o síndromes de Goltz, Adams-Oliver, Setleis, Anderson-Hollister-Szalay, Johanson-Blizzard, entre otros. La incidencia estimada es de 3 por cada 10.000 recién nacidos (Van Dijke et al., '87). Entre los agentes teratogénicos asociados a aplasia cutis se encuentran la exposición prenatal a: varicella zoster, cocaína, heroína, entre otros.

Existen hasta la fecha varios reportes de casos de niños nacidos con aplasia cutis y la exposición prenatal a hipertiroidismo materno tratado con metimazol (Mujtaba and Burrow, 1975; Milham, 1985; Kalb and Grossman, 1986; Martinez-Frias et al. 1992; Karg et al 2004; Baid & Merke, 2007).

### *Onfalocele*

La asociación entre la exposición prenatal a hipertiroidismo materno tratado con MMI y onfalocele ha sido ocasionalmente reportada (Momotami et al 1984; Ferrari et al 2004).

### *Otros defectos congénitos*

Además de los defectos antes referidos otras anomalías congénitas han sido asociadas al antecedente de hipertiroidismo durante la gestación o su tratamiento como son craneosinostosis (Rasmussen et al 2007), hidrocefalia (Khoury et al 1989; Browne et al 2009) y cardiopatías congénitas (Browne et al 2009). Otros defectos congénitos específicos si bien no han sido referidos en los casos reportados tampoco han sido evaluados en su posible asociación con el antecedente de hipertiroidismo materno durante la gestación y su tratamiento.

## 2.4 Estudios epidemiológicos

Hasta la actualidad se han realizados cuatro estudios epidemiológicos a fin de detectar diferentes defectos congénitos asociados al hipertiroidismo tratado con MMI.

Momotani et al. (1984) llevaron a cabo un estudio de cohorte en el cual se evaluó la presencia de malformaciones externas en la descendencia de 243 embarazadas tratadas con MMI. La frecuencia de defectos no presentó diferencias significativas al compararla con un grupo no expuesto. Sin embargo este trabajo sólo evaluó malformaciones externas, por lo cual no fueron consideradas una amplia variedad de DC.

En un estudio realizado por Martínez-Frías et al. (1992) se observó un incremento significativo en la frecuencia de aplasia cutis durante los años 80 la cual varió de 0.33/10,000 a 1.11/10,000 en algunas áreas de España. Los autores sugirieron que esa diferencia podía estar asociada al uso ilegal de metimazol en la alimentación de los animales para inducir un incremento en el peso de los mismos.

Di Gianantonio et al. (2001) efectuaron un estudio prospectivo multicéntrico en 241 embarazadas expuestas al MMI y compararon la frecuencia de defectos congénitos con 1.089 gestantes no expuestas a drogas teratogénicas. No se observó diferencias significativas entre ambos grupos al comparar la frecuencia general de malformaciones. Sin embargo en los niños expuestos hubo dos casos con defectos ya reportados en la literatura como asociados al MMI (atresia de esófago y atresia de coanas). Los autores del trabajo concluyeron que posiblemente el MMI esté asociado, en una baja proporción de los expuestos, a la ocurrencia de ciertos defectos congénitos.

Posteriormente se realizó un estudio caso-control en pacientes con atresia de coanas y un grupo control, se detectó el antecedente de hipertiroidismo tratado con MMI en 10 de los 61 casos mientras que la frecuencia de este antecedente en el grupo control fue de 2 en 183 por lo que resultó una asociación altamente significativa (OR:17.75; CI95%:3.49–121.40). Los autores del trabajo no pudieron definir si la malformación estaba asociada a la enfermedad o a su tratamiento (Barbero et al., 2008).

Recientemente, Clementi et al. (2010) efectuaron un estudio caso control analizando la exposición a MMI y PTU en 52 malformaciones diferentes. A fin de descartar posibles sesgos los investigadores tomaron como controles pacientes con malformaciones diferentes a cada una de las analizadas y expuestos a algún medicamento. Las malformaciones asociadas a MMI fueron

atresia de coanas, onfalocele y situs inversus. Las anomalías asociadas a PTU fueron situs inversus, anomalía del tracto de salida del corazón y agenesia o disgenesia renal unilateral.

### **3. Objetivos**

#### **3.1 Objetivo general**

Evaluar el posible riesgo teratogénico de la exposición prenatal al hipertiroidismo tratado con antitiroideos.

#### **3.2 Objetivos específicos**

1. Conocer la frecuencia de hipertiroidismo tratado durante la gestación en una muestra de maternidades de Sudamérica.
2. Evaluar el posible riesgo del total de malformaciones congénitas asociadas a la exposición prenatal a hipertiroidismo tratado con antitiroideos.
3. Identificar posibles malformaciones congénitas específicas asociadas a la exposición prenatal a hipertiroidismo tratado con antitiroideos

## **4. MATERIAL Y METODOS**

### **4.1 Material**

El presente trabajo se realizó con datos provenientes del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), programa de investigación clínica y epidemiológica de las anomalías congénitas del desarrollo, que opera con nacimientos hospitalarios en Latinoamérica (Castilla y Orioli, 2004).

#### Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC)

El ECLAMC comenzó a funcionar el primero de julio de 1967 como un programa de investigación de los factores de riesgo en la causalidad de las malformaciones, con una metodología caso-control. El ECLAMC es un acuerdo voluntario entre profesionales dedicados al estudio de las malformaciones congénitas en recién nacidos, ajustándose a un cuerpo de normas operacionales que garantizan la uniformidad de criterios, necesario para poder comparar los datos registrados en los diferentes hospitales. Al permitir el control de calidad, validación y reparo de los datos, este carácter voluntario y colaborativo garantiza la calidad de información, exigida para un programa de amplia cobertura y gran complejidad, dos características difícilmente compatibles.

El ECLAMC funciona con un grupo periférico y otro central. El primero está compuesto por los profesionales de los diferentes hospitales que participan activamente en el programa. El grupo central está compuesto por los profesionales responsables de: diseño, coordinación, supervisión, apoyo, control de calidad y análisis de la información, producida por el programa. Este grupo incluye también a los profesionales de apoyo, en su mayoría genetistas médicos que, en sus respectivas regiones, colaboran con los hospitales del programa, en el estudio de casos clínicos seleccionados, así como también a

los coordinadores regionales que pueden llegar a indicarse cuando fuere necesario.

## Población estudiada por el ECLAMC

En el período de 1967 a 1977 solo fueron registrados los recién nacidos vivos. Desde el año 1978, el ECLAMC considera a todos los nacimientos, vivos o muertos, de 500 g o más de peso, ocurridos en el hospital, a partir de la fecha de su ingreso al programa.

## **El examen de los recién nacidos**

Todos los recién nacidos, vivos y muertos, fueron examinados clínicamente, en la búsqueda de malformaciones y esta observación se extiende hasta su alta del hospital. El número y contenido de exámenes clínicos, requerido por el ECLAMC, no excede la rutina de cualquier servicio de neonatología correctamente organizado.

## **Definición de caso en el ECLAMC**

Desde 1978, el ECLAMC considera caso a todo recién nacido vivo o muerto, con un peso al nacimiento de 500 g o mayor que presente cualquier alteración morfológica, clínicamente diagnosticable, con un aceptable grado de certeza, antes del alta hospitalaria. Esta definición difiere de la utilizada antes de 1978, en los siguientes puntos: incluye a las anomalías internas, incluye a las malformaciones diagnosticadas después del tercer día de vida, siempre que lo sean antes del alta del hospital e incluye a los nacidos muertos. Se consideran y registran todas las malformaciones observadas en un recién nacido dado, sin límite de número, describiendo a cada una de ellas, de acuerdo a normas preestablecidas.

En los malformados múltiples con diagnóstico sindrómico, la especificación del síndrome no exime de la descripción de cada una de las malformaciones que lo componen. La única excepción a esta norma la

constituye el síndrome de Down (mongolismo), por ser el mejor conocido de todos los síndromes polimalformativos.

### **Descripción de las malformaciones**

El ECLAMC no acepta diagnósticos basados en la mera enunciación de la malformación, tales como: polidactilia, labio leporino, sindactilia, etc. Esto se debe a que la gran mayoría de las malformaciones no son entidades únicas, ni etiológica ni patogénicamente. De tal modo, no existe una polidactilia, sino muchas polidactilias. Las normas descriptivas permiten crear subgrupos diagnósticos con el material proveniente de los diferentes hospitales del programa, semejantes y comparables entre sí.

### **Definición de control en el ECLAMC**

Todo recién nacido vivo registrado como caso tiene un recién nacido vivo control apareado a él. Los casos que corresponden a recién nacidos muertos no tienen un recién nacido control.

En el ECLAMC se define como control al recién nacido vivo no malformado y de igual sexo del malformado que haya nacido en el hospital inmediatamente después del caso. Por este motivo el ECLAMC posee un grupo control apareado uno a uno, por sexo, lugar y momento de nacimiento con el grupo caso.

### **Datos registrados en casos y controles**

Para cada caso y control se completa una misma ficha. La misma contiene información extensa y compleja, incluyendo 50 datos diferentes: 4 de identificación, 13 de descripción fenotípica, 7 de factores de riesgo ambientales y 26 de factores de riesgo familiares.

### **Enfermedades maternas durante el primer trimestre de la gestación**

Dentro de los antecedentes referidos a factores de riesgo ambientales se interroga sobre la ocurrencia de enfermedades agudas y crónicas durante el

primer trimestre de la gestación. Las enfermedades maternas se codifican según código CIE. El diagnóstico de la enfermedad materna es consignado por el médico que realiza el ECLAMC a partir de la información que aporta la madre y los datos que constan en la historia clínica. Sin embargo no se realiza en forma rutinaria exámenes complementarios que permitan el diagnóstico de enfermedad tiroidea durante el embarazo.

### **Medicamentos durante el primer trimestre de la gestación**

Desde su inicio el ECLAMC ha incluido un ítem referido a conocer los medicamentos consumidos por la madre durante el primer trimestre de gestación. Este dato surge del interrogatorio del médico responsable del ECLAMC a la madre del caso o control. Los medicamentos son codificados según código ATC (Anatomical Therapeutic Chemical).

### **Normas de codificación**

En cada uno de los casos el grupo central del ECLAMC asigna un código de seis dígitos para cada una de las malformaciones según la descripción clínica y estudios complementarios referidos por el hospital periférico. Los primeros 4 dígitos corresponden a la octava revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades, siendo el quinto y sexto dígitos desarrollados por el ECLAMC.

### **Material para el presente estudio**

Para este estudio se tomó de la base del ECLAMC sólo los casos con malformaciones mayores aisladas (defectos congénitos con repercusión médica o estética severa). Criterio de exclusión: fueron excluidos todos los casos que presentaron anomalías menores (ejemplo: nevus, diastasis de rectos, clinodactilia del 5to dedo, etc), los casos con cuadros sindrómicos de etiología conocida (ejemplo: síndrome de Down, acondroplasia, etc) y los

polimalformados sin diagnóstico (casos con más de una malformación mayor sin diagnóstico).

#### Período de análisis del estudio

Para el presente trabajo se utilizó la base del ECLAMC, correspondiente al período 1967 al 2008.

El material de trabajo correspondió a un total de 65.731 niños con una de las 43 malformaciones mayores aisladas seleccionadas.

Durante los más de 40 años que funciona el ECLAMC si bien se han modificado algunos aspectos (registro de recién nacidos muertos a partir de 1978 y agregado de algunas variables) los campos sobre malformaciones y exposición a enfermedades maternas y medicamentos en el primer trimestre de la gestación no se han modificado desde su inicio.

La frecuencia de malformaciones detectada por el ECLAMC es coincidente a la observada en otros registros de anomalías congénitas al nacimiento en otras partes del mundo (Castilla et Orioli, 2004).

## **4.2 Métodos**

### *Tipo de estudio*

Estudio observacional retrospectivo con diseño caso-control.

### Variables dependientes

Inicialmente se realizó en forma exploratoria un análisis con el conjunto de malformaciones mayores.

Posteriormente se consideró como variables dependientes cada una de las 43 malformaciones mayores seleccionadas (Tabla 1)

Tabla 1. Malformaciones mayores analizadas y número de las mismas ECLAMC, 1967-2008.

<b>Malformación</b>	<b>N de malformaciones</b>
Anencefalia	1262
Encefalocele	720
Microcefalia	1096
Hidrocefalia	3072
Holoprosencefalia	133
Espina bifida	3058
Anomalías faciales	694
Anoftalmia	527
Microtia	1838
Defecto del tracto de salida cardiaco	496
Ventriculo único	131
Transposición de grandes vasos	318
Defecto septal ventricular	2216
Defecto septal atrial	560
Defecto de las almohadillas endocardicas	87
Defecto obstructivo ventriculo derecho	615
Defecto obstructivo ventriculo izquierdo	548
Ductus persistente	375
Anomalía del retorno venoso pulmonar	65
Atresia de coanas	123
Fisura de paladar	1439
Fisura de labio con/sin paladar	4267
Atresia de esôfago	1021
Atresia Intestinal	928
Atresia duodenal	268
Atresia anorectal	1509
Hipospadias	3390
Genitales ambíguos	592
A/disgenesia renal	524
Quiste renal	918
Hidronefrosis	2025
Epispadias - Extrofia de vejiga	136
Atresia uretral	180
Luxación congénita de cadera	5432
Pie bot	9814
Malformación del esqueleto axial	615
Polidactilia	8160
Sindactilia	1425
Defecto de reducción de miembro	2362
Artrogrifosis	894
Craniostenosis	163
Onfalocele	800
Gastroquisis	935
<b>Total</b>	<b>65.731</b>

Además de las malformaciones tomadas en forma individual se realizará un análisis adicional considerando en forma conjunta las malformaciones mayores que han sido descritas en la bibliografía como posible fenotipo de embriopatía por antitiroideos.

### **Combinaciones de malformaciones**

- Atresia de esófago o de coanas
- Atresia de esófago o de coanas u onfalocele

La variable de exposición:

Hipertiroidismo tratado con medicamentos antitiroideos

- Propiltiouracilo PTU (código: H03BA02)
- Metimazol MMI (código: H03BB00).

Los medicamentos antitiroideos serán considerados en conjunto como una única variable de exposición

Variables de confusión:

- Edad materna (en años cumplidos).

Se analizó como variable continua

- Paridad (número de nacimientos incluido el actual)

Se analizó como variable dicotómica: primiparidad vs multiparidad

- Escolaridad materna (1.ninguna no lee, 2.ninguna si lee, 3.primaria incompleta, 4.primaria completa, 5.secundaria incompleta, 6.secundaria completa, 7.universitaria incompleta, 8.universitaria completa y 9. no especificado)

Para el análisis de esta variable se estratificó en dos niveles

- Escolaridad materna baja (incluyó categorías 1 a 3)
- Escolaridad materna alta (incluyó categorías 4 a 9)

Controles

El análisis caso-control se realizó con diferentes tipos de controles (Fig 2).

En primera instancia se consideraron controles sanos pareados por hospital y año de nacimiento con una relación casos-contrales de 1 a 4, se

tomaron los primero 4 controles consecutivos a cada uno de los casos. Luego el análisis se repitió con el total de los controles.

En una segunda instancia se tomaron como controles casos malformados con un defecto diferente al analizado como variable respuesta, este análisis también se realizó en una relación 1 a 4 (también pareados por hospital y año) y luego con el total del resto de malformados.

En una tercera instancia se tomaron como controles malformados con un defecto diferente al analizado como variable respuesta y expuestos a algun medicamento. Esta tercera forma de análisis también se realizó en una relación 1 a 4 (pareados por hospital y año) y luego con el total de controles (total del resto de malformados expuestos a medicamentos).

Figura 2. Metodología caso control con tres tipos diferentes de controles

	Casos	Controles sanos
Expuestos a hipertiroidismo tratado con antitiroideos		
No expuestos a antitiroideos		

	Casos con malformación 1	Controles con malformación diferente a 1
Expuestos a hipertiroidismo tratado con antitiroideos		
No expuestos a antitiroideos		

	Casos con malformación 1	Controles con malformación diferente a 1
Expuestos a hipertiroidismo tratado con antitiroideos		
Expuestos a un medicamento no antitiroideo		

### Medida de asociación

Se realizó inicialmente el cálculo del OR y el correspondiente intervalo de confianza para cada una de las malformaciones, se utilizó un nivel de confianza del 95%. Las variables de confusión: edad materna, paridad y escolaridad materna se utilizaron en el análisis de regresión logística. Se utilizó el programa estadístico STATA.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC).

## **El artículo: Riesgo teratogénico de la exposición prenatal a hipertiroidismo tratado con antitiroideos: un estudio caso-control.**

### **Introducción**

Los defectos congénitos (DC) se presentan en el 3 al 5% de los recién nacidos y son la primera causa de mortalidad infantil en los países desarrollados. En Argentina los DC se ubican como segunda causa de muerte en niños menores de 5 años<sup>1</sup>.

La etiología de los defectos congénitos incluye básicamente a causas predominantemente genéticas (enfermedades cromosómicas y monogénicas), predominantemente ambientales (teratogénicas) y aquellas donde interactúan factores genéticos y ambientales (multifactoriales). Sin embargo aun el 50% de los defectos congénitos no tienen una etiología conocida.

La exposición a drogas antitiroideas durante la gestación ha sido considerado como un potencial factor teratogénico. El hipertiroidismo afecta aproximadamente a 1/1.000 embarazadas<sup>2</sup> y su tratamiento durante la gestación debe realizarse con drogas antitiroideas. Este grupo de medicamentos incluyen al propiltiouracilo (PTU) y el metimazol (MMI). Un cuadro de embriopatía ha sido descrito en hijos de mujeres hipertiroideas tratadas con antitiroideos, en especial MMI, estos defectos incluyen atresia de coanas y atresia de esófago y en menor proporción han sido descritos otros defectos como onfalocele o cardiopatía congénita.<sup>3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18</sup>

La información disponible sin embargo aun es escasa dado que proviene principalmente de reportes de casos. Hasta la fecha sólo se han realizado cuatro estudios epidemiológicos y los mismos no son claramente concluyentes.<sup>19,20,21,22</sup>

El hipertiroidismo durante la gestación debe ser tratado ya que la enfermedad puede afectar seriamente la salud de la mujer<sup>23</sup> y el tratamiento de elección son las drogas antitiroideas dado la contraindicación del uso del yodo radiactivo. El objetivo de este estudio fue investigar el riesgo teratogénico del hipertiroidismo tratado con drogas antitiroideas durante la gestación.

## **Material y métodos**

### **Material**

El presente trabajo se realizó con datos provenientes del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC).<sup>24</sup>

El ECLAMC funciona desde el año 1967 en aproximadamente 80 maternidades de Sudamérica. Todos los nacimientos, vivos o muertos, de 500 gr. o más de peso, ocurridos en cada hospital, son examinados clínicamente, en la búsqueda de malformaciones y esta observación se extiende hasta su alta del hospital. En el ECLAMC se considera caso a todo recién nacido vivo o muerto, que presente cualquier alteración morfológica, clínicamente diagnosticable, con un aceptable grado de certeza. Se consideran y registran todas las malformaciones sin límite de número. Todo recién nacido vivo registrado como caso tiene un recién nacido vivo control apareado a él.

En el ECLAMC se define como control al recién nacido vivo no malformado y de igual sexo del malformado que haya nacido en el hospital inmediatamente después del caso. Por este motivo el ECLAMC posee un grupo control apareado uno a uno, por sexo, lugar y momento de nacimiento con el grupo caso.

Para cada caso y control se completa una misma ficha. La misma contiene información extensa y compleja, incluyendo 50 datos diferentes: 4 de identificación, 13 de descripción fenotípica, 7 de factores de riesgo ambientales y 26 de factores de riesgo familiares.

En cada uno de los casos el grupo coordinador del ECLAMC asigna un código de cinco dígitos para cada una de las malformaciones según la descripción clínica y estudios complementarios referidos por el hospital periférico. Dentro de los antecedentes referidos a factores de riesgo ambientales se interroga sobre la ocurrencia de enfermedades agudas y crónicas y la exposición a medicamentos durante el primer trimestre de la gestación.

Para el presente estudio se consideraron, de la base del ECLAMC, solo los casos con malformaciones mayores aisladas (defectos congénitos con repercusión médica o estética severa), siendo excluidos los casos que

presentaban anomalías menores (ejemplo: nevus, diastasis de rectos, clinodactilia del 5to dedo, etc), los casos con cuadros sindrómicos de etiología conocida (ejemplo: síndrome de Down, acondroplasia, albinismo, etc) y los polimalformados sin diagnóstico (casos con más de una malformación mayor sin diagnóstico). El período de análisis del estudio fue 1967 al 2008.

## **Métodos**

Se realizó un estudio observacional retrospectivo con diseño caso-control. Se analizaron como casos, niños con 43 malformaciones diferentes aisladas y dos combinaciones de malformaciones. Las combinaciones de malformaciones fueron a) atresia de esófago o atresia de coanas y b) atresia de esófago o atresia de coanas u onfalocele. Estas combinaciones incluyen los defectos que han sido propuestos como embriopatía por antitiroideos.

El análisis caso-control se realizó con diferentes tipos de controles (Fig 1).

En primera instancia se consideraron controles sanos pareados por hospital y año de nacimiento con una relación casos-controles de 1 a 4, se tomaron los primeros 4 controles consecutivos a cada uno de los casos. Luego el análisis se repitió con el total de los controles.

En una segunda instancia se tomaron como controles, casos malformados con un defecto diferente al analizado como variable respuesta, este análisis también se realizó en una relación 1 a 4 (también pareados por hospital y año) y luego con el total del resto de malformados.

En una tercera instancia se tomaron como controles malformados con un defecto diferente al analizado como variable respuesta y expuestos a algún medicamento. Esta tercera forma de análisis también se realizó en una relación 1 a 4 (pareados por hospital y año) y luego con el total de controles (total del resto de malformados expuestos a medicamentos).

La variable de exposición fue hipertiroidismo tratado con medicamentos antitiroideos (propiltiouracilo y metimazol) durante el primer trimestre del embarazo.

Se realizó inicialmente el cálculo del OR y el correspondiente intervalo de confianza para cada una de las malformaciones, se utilizó un nivel de confianza del 95%. Las variables de confusión fueron: edad materna en años cumplidos (variable continua), paridad (primiparidad vs multiparidad) y escolaridad materna (escolaridad baja= hasta primaria incompleta vs escolaridad alta= primaria completa o más). Estas variables se utilizaron en el análisis de regresión logística Se utilizó el programa estadístico STATA.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Centro de Educación médica e investigaciones clínicas (CEMIC).

Figura 1. Metodología caso control con tres tipos diferentes de controles

	Casos	Controles sanos
Expuestos a hipertiroidismo tratado con antitiroideos		
No expuestos		

	Casos con malformación 1	Controles con malformación diferente a 1
Expuestos a hipertiroidismo tratado con antitiroideos		
No expuestos		

	Casos con malformación 1	Controles con malformación diferente a 1
Expuestos a hipertiroidismo tratado con antitiroideos		
Expuestos a un medicamento no antitiroideo		

## Resultados

Durante el período de análisis de esta investigación el ECLAMC detectó un total de 134.548 casos y 110.814 controles sanos. La diferencia entre el número de casos y controles proviene del hecho de que en el ECLAMC los casos de fetos muertos no tienen su correspondiente control. Del total de casos (134.548) fueron excluidos para el presente trabajo los casos que presentaron malformaciones menores (56.959) y los casos con cuadros sindrómicos o polimalformados (11.858). El total de casos usado en el trabajo fue por lo tanto 65.731.

## Análisis de ciertas características de las madres de casos y controles

Como parte del análisis descriptivo de la muestra se analizó la edad materna, paridad y escolaridad materna. Al comparar estas variables entre casos y controles la primera resultó con diferencias significativas no así las otras dos variables (Tabla 1)

Tabla 1. Características de las madres (paridad, escolaridad y edad) de casos y controles ECLAMC, 1967-2008.

		Casos		Controles		p
		N=65.731	%	N=110.814	%	
Paridad	Primiparidad	24721	37,61	41544	37,49	0.641 (a)
	Multiparidad	41010	62,39	69270	62,51	
Escolaridad materna	Escolaridad baja	18326	27,88	30751	27,75	0.561 (a)
	Escolaridad alta	47405	72,12	80063	72,25	
Edad materna	<20	16790	25,64	29511	26,77	p< 0,005
	20-35	40655	62,07	68802	62,42	
	>35	8051	12,29	11920	10,81	

## Frecuencia de hipertiroidismo y tratamiento con antitiroideos

La frecuencia de hipertiroidismo en el primer trimestre de la gestación en la muestra de controles del ECLAMC fue de 71 madres de un total de 110.743 (0,64‰), de las cuales sólo 30 pacientes refirieron haber recibido tratamiento con antitiroideos en el primer trimestre de la gestación.

## Análisis del total de malformados

Inicialmente se analizó en forma conjunta el total de malformaciones. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre la exposición a drogas antitiroideas y el total de malformaciones mayores. Además se evaluó la asociación entre el total de malformaciones mayores y el antecedente de exposición a hipertiroidismo (tratado o no) e hipertiroidismo no tratado. (Tabla 2)

Tabla 2. Exposición a hipertiroidismo (total, con y sin tratamiento) en casos y controles, ECLAMC, 1967-2008.

	Caso	‰	control	‰	OR	p
Hipertiroidismo con antitiroideos	37	0,56	30	0,27	2,08 (1,25-3,46)	0,0035
Hipertiroidismo no tratado	38	0,58	41	0,37	1,56 (0,98-2,49)	0,0598
Hipertiroidismo (con y sin tratamiento)	75	1,14	71	0,64	1,78 (1,27-2,50)	0,0005
Sin hipertiroidismo	65656	98,86	110743	99,36		
Total	65731	100	110814	100		

### Análisis de malformaciones específicas

En el análisis caso control, con controles sanos, al tomar controles pareados (1 a 4) solo se detectó una asociación significativa con la combinación de atresia de esófago o de coanas u onfalocele. En el análisis con el total de controles las categorías que resultaron significativas fueron: atresia de esófago; la combinación atresia de esófago o de coanas y la combinación de atresia de esófago o de coanas u onfalocele (Tabla 3).

Tabla 3. Antitiroideos y defectos específicos (controles sanos pareados y totales)

Malformación	OR (Caso – control 1:4)	OR (Caso – total controles)
Gastrosquisis	#	#
Onfalocele	8,00 (0,57 – 24,91)	#
Anencefalia	#	#
Espina bífida	2,00 (0,25 – 12,58)	#
Hidrocefalia	#	#
Paladar hendido	#	#
Atresia esofágica	#	13,02 (3,16 - 44,61)
Pie equinovaro	#	#
Polidactilia postaxial	#	#
Atresia de coanas	#	#
Hidronefrosis	#	#
Luxacion cong cadera	2,4 (0,36 – 15,8)	2,04 (0,50 - 6,98)
Defecto de reducción	#	#
Conotruncal	#	#
Septal ventricular	#	#
Atresia de Coana o atresia de esófago	#	19,75 (6,52 - 51,87)
Atresia de Coana o atresia de esófago u onfalocele	28,02 (1,78 – 442,28)	14,79 (5,92 - 35,26 )

# No se realizó cálculo de OR ya que hay una célula con valor esperado < 5

Al tomar como controles pacientes con una malformación diferente a cada una de las investigadas se observó que en el análisis pareado 1 a 4 resultaron significativas las combinaciones de atresia de esófago o de coanas así como la combinación de atresia de esófago o de coanas u onfalocele. Cuando este análisis se extendió al total de malformados como grupo control resultaron significativas atresia de esófago; la combinación atresia de esófago o de coanas y la combinación de atresia de esófago o de coanas u onfalocele (Tabla 4).

Tabla 4. Antitiroideos y defectos específicos (controles malformados pareados y totales)

Malformación	OR (Caso - control 1:4)	OR (Caso – total controles)
Gastrosquisis	#	#
Onfalocele	#	#
Anencefalia	#	#
Espina bífida	#	#
Hidrocefalia	0,44 (0,02 – 3,37)	#
Paladar hendido	#	#
Atresia esofágica	5,96 (0,81 – 50,88)	6,71 (1,65 – 22,85)
Pie equinovaro	0,44 (0,02 – 3,37)	#
Polidactilia postaxial	0,36 (0,06 – 1,51)	0,52 (0,99 – 2,19)
Atresia de coanas	8,07 (0,57 – 226,47)	#
Hidronefrosis	#	#
Luxación cong cadera	0,99 (0,19 – 5,24)	0,98 (0,24 – 3,32)
Defecto de reducción	#	#
Conotruncal	#	#
Septal ventricular	#	#
Atresia de Coana o atresia de esófago	6,64 (1,01 – 43,80)	10,49 (3,59 – 28,27)
Atresia de Coana o atresia de esófago u onfalocele	6,97 (1,38 – 35,17)	8,54 (3,42 – 20,35)

# No se realizó cálculo de OR ya que hay una célula con valor esperado < 5

Finalmente en la tercera forma de análisis, tomando como controles, malformados con otra malformación diferente a la investigada pero expuestos al menos a algún medicamento, los resultados fueron semejantes a los observados en el análisis anterior (controles malformados expuestos o no a medicamentos) (Tabla 5).

Tabla 5. Antitiroideos y defectos específicos (controles malformados expuestos a algún medicamento pareados y totales)

Malformación	OR (Caso - control 1:4)	OR (Caso – total controles)
Gastrosquisis	#	#
Onfalocele	5,84 (0,42 – 163,33)	#
Anencefalia	#	#
Espina bífida	1,19 (0,16 – 6,90)	#
Hidrocefalia	0,43 (0,02 – 3,44)	#
Paladar hendido	#	#
Atresia esofágica	#	5,02 (1,22 - 17,20)
Pie equinovaro	0,21 (0,01 – 1,52)	#
Polidactilia postaxial	0,44 (0,07 – 2,03)	0,51 (0,09 – 2,19)
Atresia de coanas	6,56 (0,45 – 189,46)	#
Hidronefrosis	#	#
Luxación congénita de cadera	1,57 (0,25 – 9,75)	0,85 (0,21 – 2,89)
Defecto de reducción	0,49 (0,02 – 4,03)	#
Conotruncal	#	#
Septal ventricular	#	#
Atresia de Coana o atresia de esófago	15,62 (1,78 – 265,18)	7,84 (2,66 – 21,28)
Atresia de Coana o atresia de esófago u onfalocele	10,63 (1,34 – 84,48)	6,01 (2,40 – 14,39)

# No se realizó cálculo de OR ya que hay una celda con valor esperado < 5

Las malformaciones que mostraron asociación significativa fueron: atresia de esófago, atresia de coana o atresia de esófago, atresia de coana o atresia de esófago u onfalocele (Tabla 6).

Tabla 6. Resumen de las malformaciones asociadas según las diferentes metodologías, datos crudos.

Tipo de análisis	Malformación	OR pareado 1:4	OR (Caso – total controles)
caso control (clásico)	Atresia de esófago	#	13,02 (3,16 - 44,61)
	Atresia de esófago o de coanas	#	19,75 (6,52 - 51,87)
	Atresia de esófago o de coanas u onfalocele	28,02 (1,78 – 442,28)	14,79 (5,92 - 35,26)
caso control (malformaciones totales)	Atresia de esófago	5,96 (0,56 - 62,96) NS	6,71 (1,65 – 22,85)
	Atresia de esófago o de coanas	6,64 (1,01 – 43,80)	10,49 (3,59 – 28,27)
	Atresia de esófago o de coanas u onfalocele	6,97 (1,38 – 35,17)	8,54 (3,42 – 20,35)
caso control (malformados y expuestos)	Atresia de esófago	#	5,02 (1,22 - 17,20)
	Atresia de esófago o de coanas	15,62 (1,78 – 265,18)	7,84 (2,66 – 21,28)
	Atresia de esófago o de coanas u onfalocele	10,63 (1,34 – 84,48)	6,01 (2,40 – 14,39)

# No se realizó cálculo de OR ya que hay una celda con valor esperado < 5

NS: no significativo

En todos los casos de atresia de esófago, atresia de coanas y onfalocele las madres tenían el antecedente de exposición a MMI.

El resto de las malformaciones no mostraron asociación estadísticamente significativa o bien no pudo realizarse el cálculo de OR dado el número pequeño en cada celda (Anexo 1).

#### Análisis ajustado de malformaciones específicas

El análisis de ajuste se realizó para aquellas malformaciones o combinaciones de malformaciones en las cuales el cálculo de OR crudo había detectado una asociación estadísticamente significativa. El ajuste se efectuó por medio de un análisis de regresión logística utilizando las variables edad materna, paridad y escolaridad materna. Luego de ajustar por estas variables las asociaciones que se mantuvieron significativas fueron: atresia de esófago o de coanas y atresia de esófago o de coanas u onfalocele en el análisis pareado 1 a 4 con controles malformados (Anexo 2). Cuando se comparó con el total de controles, en las diferentes formas, todas las categorías siguieron siendo significativas (Tabla 7).

Tabla 7. Resumen de las malformaciones asociadas según las diferentes metodologías, datos ajustados.

Tipo de análisis	Malformación	OR pareado 1:4	OR (Caso – total controles)
caso control (clásico)	Atresia de esófago	&	12.97 (3.93-42.72)
	Atresia de esófago o de coanas	&	19.22 (7.41- 49.82)
	Atresia de esófago o de coanas u onfalocele	&	12.67 (5.24-30.60)
caso control (malformaciones totales)	Atresia de esófago	5,13 (0,84 - 30,99) NS	6.00 (1.84- 19.55)
	Atresia de esófago o de coanas	5.83 (1,38 – 24,53)	8.96 (3.50- 22.92)
	Atresia de esófago o de coanas u onfalocele	6,99 (1,74 - 28,06)	5.86 (2.46- 13.96)
caso control (malformados y expuestos)	Atresia de esófago	&	5.37 (1.63- 17.60)
	Atresia de esófago o de coanas	&	7.97 (3.09- 20.52)
	Atresia de esófago o de coanas u onfalocele	&	5.04 (2.11- 12.05)

&: No se pudo realizar el ajuste por regresión logística por el pequeño número de casos en cada estrato  
NS: no significativo

## Discusión

La información disponible sobre el posible efecto teratogénico de las drogas antitiroideas surgió inicialmente del reporte de casos. Greenberg<sup>3</sup> describió en 1987 un paciente con atresia de coanas y ciertas dismorfias faciales sugiriendo una posible embriopatía por metimazol. Posteriormente se describieron varios casos mayoritariamente con atresia de coanas y atresia de esófago (algunos pacientes con ambos defectos). Además en algunos de los reportes también se describió cardiopatía congénita, onfalocele y aplasia cutis<sup>3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18</sup>.

Más recientemente, Tabacova et al.<sup>25</sup> realizaron una revisión de los reportes de efectos adversos por antitiroideos recibidos por FDA durante 20 años. Los autores analizaron específicamente los reportes de posibles efectos teratogénicos de PTU y MMI. Hubo un total de 47 niños con malformaciones (32 por MMI y 15 por PTU). La malformación más frecuentemente reportada fue atresia de coanas, seguido por atresias intestinales. Las malformaciones en los casos expuestos a PTU no presentaron un patrón específico de anomalías.

Los estudios epidemiológicos realizados hasta la actualidad han sido limitados y sus resultados son parcialmente coincidentes con este trabajo.

El primer estudio fue efectuado por Momotani et al.<sup>19</sup> quienes llevaron a cabo un estudio de cohorte en el cual se evaluó la presencia de malformaciones externas en la descendencia de 243 embarazadas tratadas con MMI. La frecuencia de defectos no presentó diferencias significativas al compararla con un grupo control. Sin embargo este trabajo solo evaluó malformaciones externas, este último aspecto invalida en gran medida esa investigación.

Di Gianantonio et al.<sup>20</sup> efectuaron un estudio prospectivo en 241 embarazadas expuestas al MMI y compararon la frecuencia de defectos congénitos con gestantes no expuestas a drogas teratogénicas. No se observó diferencias significativas entre ambos grupos. Sin embargo en los niños expuestos hubo un caso de atresia de esófago y otro con atresia de coanas. Los autores del trabajo concluyeron que posiblemente el MMI este asociado, en

una baja proporción de los expuestos, a la ocurrencia de ciertos defectos congénitos.

Posteriormente en un estudio caso-control en pacientes con atresia de coanas y un grupo control, se detectó una asociación altamente significativa (OR:17.75; CI95%:3.49–121.40) con el antecedente de hipertiroidismo tratado con MMI <sup>21</sup>.

Recientemente Clementi et al.<sup>22</sup> efectuaron un estudio caso control analizando la exposición a MMI y PTU en 52 malformaciones diferentes. A fin de descartar posibles sesgos los investigadores tomaron como controles pacientes con malformaciones diferentes a cada una de las analizadas y expuestos a algún medicamento. Esta metodología de análisis fue semejante a la efectuada en la presente investigación (tercer grupo de controles). Las malformaciones asociadas a MMI fueron atresia de coanas, onfalocele y situs inversus. Las anomalías asociadas a PTU fueron situs inversus, anomalía del tracto de salida del corazón y agenesia o disgenesia renal unilateral.

La atresia de esófago (AE) puede formar parte de cuadros sindrómicos de etiología conocida, sin embargo en la mayoría de los pacientes se desconoce la causa. El modelo multifactorial en el cual intervienen factores genéticos y ambientales ha sido el sugerido para la mayoría de los pacientes con esta malformación<sup>26</sup>. En los estudios epidemiológicos efectuados en pacientes con AE se ha observado que luego del nacimiento de un niño con este defecto la probabilidad de recurrencia en otros individuos de la familia es del orden del 1%<sup>27</sup>. Por otra parte, también se ha observado que la AE se presenta más frecuentemente en embarazos gemelares; sin embargo en la gran mayoría de los casos solo uno de los gemelos es afectado. Estas características sugieren que los factores ambientales (teratogénicos) muy probablemente, juegan un rol prioritario en la ocurrencia de la AE<sup>28</sup>.

La atresia de coanas es un defecto que en el 50% de los casos se presenta formando parte de cuadros sindrómicos (Crouzon, Pfeiffer, Antley-Bixler, Marshall-Smith, Schinzel-Giedion y Treacher Collins, entre otros). La atresia de coanas no asociada a otros defectos es probablemente un defecto con etiología multifactorial.

Finalmente el onfalocele es defecto de la pared abdominal que en un 50% de los casos forma parte de cuadros sindrómicos (Beckwith Wiedemann o anomalías cromosómicas, entre otros).

En los tres defectos indentificados en este trabajo, atresia de esófago, atresia de coanas y onfalocele el modelo multifactorial es el que mejor explica la mayoría de los casos con estas malformaciones, más aun considerando que en este estudio se excluyeron los casos que correspondieran a síndromes de causa reconocida.

El análisis con tres grupos distintos de controles permitió posiblemente disminuir los sesgos de información propios de un estudio caso control. Se ha observado que la exposición a un posible teratógeno es recordada en forma más completa por las madres de niños malformados que por las madres de controles<sup>29</sup>. Además de este posible sesgo de recuerdo, cabe considerar el sesgo en la entrevista del profesional que interroga. Dado estos diferentes sesgos se han desarrollado modelos de análisis que incluyen el uso de controles con otra malformación diferente a la investigada o aun controles con una malformación diferente y expuestos a algún medicamento<sup>30,31</sup>.

La frecuencia de hipertiroidismo observada en este trabajo 0,64%, esta por debajo de la cifras referidas en la literatura de 1%<sup>2</sup>, posiblemente esto responda a que no se realiza en forma rutinaria estudios de hormonas tiroideas en la población de gestantes en los hospitales que forman parte del registro.

El presente estudio tiene algunas limitaciones. Las mismas surgen principalmente por el hecho de que tanto el evento analizado (malformaciones específicas), como la exposición (consumo de antitiroideos en el primer trimestre) son eventos poco frecuentes. El análisis de todas las malformaciones como una entidad unica no es aceptable dado la amplia heterogeneidad de las animalías específicas. En el presente estudio además se excluyeron los casos donde las malformaciones formaban parte de algun cuadro sindrómico reconocido, lo cual si bien dió más especificidad a la variable dependiente restringió aun más la muestra.

Otra limitación importante fue que el análisis de la exposición se realizó considerando ambas drogas antitiroideas en conjunto (PTU y MMI). Esto se debió a que la exposición a antitiroideos es un evento poco frecuente y no fue

posible efectuar un análisis de cada una de las drogas en forma individual. Sin embargo todos los casos con atresia de coanas, atresia de esófago y onfalocele expuestos a antitiroideos correspondieron a ingesta de MMI. Otro aspecto fue que no se contó con información sobre dosis ni tiempo preciso de la exposición, sin embargo dado que se trata de tratamientos crónicos muy probablemente el consumo del medicamento haya ocurrido durante todo el primer trimestre de la gestación.

Finalmente el cálculo del OR en forma ajustada no pudo realizarse en forma adecuada en el análisis pareado 1 a 4 dado el número limitado de la muestra.

## **Conclusiones**

En el presente trabajo se observó una asociación significativa entre la exposición a drogas antitiroideas y el total de malformaciones mayores, siendo menor la asociación cuando se analizó el total de pacientes hipertiroideas (tratadas y no) y no fue significativo en el grupo con antecedente de hipertiroidismo no tratado. Estos hallazgos sugieren que el riesgo teratogénico en pacientes hipertiroideas durante la gestación podría estar asociado a la medicación recibida y no a la enfermedad endocrinológica. Sin embargo dado que cada agente teratogénico se asocia solo a un grupo específico de anomalías congénitas estos resultados tienen una importancia relativa.

Al analizar las malformaciones específicas la única que mostró una asociación estadísticamente significativa fue atresia de esófago, este hallazgo coincide con lo reportado en casos de gestantes hipertiroideas expuestas a MMI<sup>4,7,8,11,12</sup>.

La atresia de coanas y el onfalocele no mostraron una asociación significativa en forma aislada sin embargo cuando se analizaron en forma conjunta ya sea la presencia de atresia de coanas o atresia de esófago o bien la de atresia de coanas o atresia de esófago u onfalocele la exposición a antitiroideos mostró una asociación significativa. Estas tres malformaciones han sido observadas en reportes de casos<sup>3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18</sup>.

La asociación con atresia de coanas ha sido también detectada en dos estudios epidemiológicos<sup>21, 22</sup> y onfalocele en uno de estos estudios.<sup>22</sup>

Este estudio contribuye a definir el fenotipo de la embriopatía por antitiroideos, no pudiéndose descartar sin embargo la posible contribución de la enfermedad endocrinológica. Dado que los defectos hayados solo se han presentado en pacientes expuestos a MMI, muy posiblemente este medicamento es el antitiroideo con mayor riesgo teratogénico, sugiriéndose por lo tanto el uso de PTU durante el embarazo.

Finalmente cabe agregar la necesidad de realizar futuros estudios epidemiológicos con el objeto de definir los hallazgos de este estudio.

## Bibliografía

1. Defunciones según grupos de edad por agrupamiento de causas de muerte y sexo. República Argentina, año 2008  
<http://www.deis.gov.ar/publicaciones/archivos/Boletín126.pdf> (acceso 20/06/10)
2. Kriplani A, Buckshee K, Bhargava VL, Takkar D, Ammini AC. 1994. Maternal and perinatal outcome in thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 54:159–163.
3. Greenberg F. 1987. Choanal atresia and athelia: methimazole teratogenicity or a new syndrome? *Am J Med Genet* 28:931–934.
4. Ramirez A, Espinosa de los Monteros A, Parra A, De Leon B. 1992. Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula in two infants born to hyperthyroid women receiving methimazole (Tapazolt) during pregnancy. *Am J Med Genet* 44:200–202.
5. Hall BD. Methimazole as a teratogenic etiology of choanal atresia/multiple congenital anomaly syndrome [abstract]. *Am J Hum Genet.* 1997; 61(Suppl):A100.
6. Wilson LC, Kerr BA, Wilkinson R, Fossard C, Donnai D. Choanal atresia and hypothelia following methimazole exposure in utero: a second report. *Am J Med Genet.* 1998;75:220–222.
7. Johnsson E, Larsson G, Ljunggren M. Severe malformations in infant born to hyperthyroid woman on methimazole [letter]. *Lancet.* 1997; 350:1520.
8. Clementi M, Di Gianantonio E, Pelo E, Mammi I, Basile RT, Tenconi R. Methimazole embryopathy: delineation of the phenotype. *Am J Med Genet.* 1999;83:43–46.

9. Wolf D, Foulds N, Daya H.. Antenatal carbimazole and choanal atresia: A new embryopathy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132:1009–1011.
10. Barwell J, Fox GF, Round J, Berg J. Choanal atresia: The result of maternal thyrotoxicosis or fetal carbimazole? *Am J Med Genet.* 2002; 111:55-6.
11. Karlsson A, Axelsson O, Melhus H. 2002. Severe embryopathy and exposure to methimazole in early pregnancy. *Letter J Clin Endocrinol Metab* 87 (2):946-951
12. Seoud M, Nassar A, Usta I, Mansour M, Salti I, Younes K. Gastrointestinal malformations in two infants born to women with hyperthyroidism untreated in the first trimester. *Am J Perinatol.* 2003 Feb;20(2):59-62.
13. Ferraris S, Valenzise M, Lerone M, Divizia MT, Rosaia L, Blais D, et al. Malformations following methimazole exposure in utero: An open issue. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol.* 2003; 67(12):989–992.
14. Barbero P, Ricagni C , Mercado G, Bronberg R, Torrado M. Choanal atresia associated to prenatal Methimazole exposure: three new patients. *Am J Med Genet.* 2004 Aug 15;129A(1):83-6.
15. Foulds N, Walpole I, Elmslie F, Mansour S. Carbimazole Embryopathy: An Emerging Phenotype. *American Journal of Medical Genetics.* 2005; 132A:130–135.
16. Myers AK, Reardon W. Choanal atresia - a recurrent feature of foetal carbimazole syndrome. *Clin Otolaryngol.* 2005 Aug;30(4):375-7.
17. Ozgen MH, Reuvers-Lodewijks WE, Hennekam RC. Possible teratogenic effects of thiamazole *Ned Tijdschr Geneesk.* 2006 Jan 14;150(2):101-4.

18. Mellerio H, Gay CL, Forest MG, Orgiazzi J, Nicolino M. A new possible phenotype of carbimazole embryopathy: A case report. *Arch Pediatr*. 2010 Apr 13.
19. Momotani N, Ito K, Hamada N, Ban Y, Nishikawa Y, Mimura T. 1984. Maternal hyperthyroidism and congenital malformation in the off-spring. *Clin Endocrinol (Oxf)* 20:695–700.
20. Di Gianantonio E, Schaefer C, Mastroiacovo PP, Cournot MP, Benedicenti F, Reuvers M, et al. Adverse effects of prenatal methimazole exposure. *Teratology*.2001;64(5):262-6.
21. Barbero P, Valdez R, Rodríguez H, Tiscornia C, Mansilla E, Allons A, Coll S, Liascovich R. Choanal atresia associated with maternal hyperthyroidism treated with methimazole: a case-control study *Am J Med Genet A*. 2008 Sep 15;146A(18):2390-5
22. Clementi M, Di Gianantonio E, Cassina M, Leoncini E, Botto LD, Mastroiacovo P; the SAFE-Med Study Group Treatment of Hyperthyroidism in Pregnancy and Birth Defects. . *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Jul 28. (on line)
23. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A 2007 Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 92:S1–S47
24. Castilla EE, Orioli IM. ECLAMC: The Latin-American Collaborative Study of Congenital Malformations. *Community Genetics* 2004 7:76-94
25. Tabacova S, Szarfman A, Lyndly JM, Adverse developmental events reported to FDA in association with maternal use of drugs for treatment of hyperthyroidism in pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010 May;88(5):411.

26. Geneviève D, de Pontual L, Amiel J, Sarnacki S, Lyonnet S. An overview of isolated and syndromic oesophageal atresia. *Clin Genet.* 2007 May;71(5):392-9.
27. Torfs CP, Curry CJ, Bateson TF. Population-based study of tracheoesophageal fistula and esophageal atresia. *Teratology* 1995;52:220–32.
28. Shaw-Smith C. Oesophageal atresia, tracheo-oesophageal fistula, and the VACTERL association: review of genetics and epidemiology. *J Med Genet.* 2006 Jul;43(7):545-54.
29. Mitchell AA, Cottler LB, Shapiro S.. Effect of questionnaire design on recall of drug exposure in pregnancy. *Am. J. Epidemiol.*1986, 123: 670-676.
30. Robert E, Vollset S, Botto L, Lancaster P, Merlob P, Mastroiacovo M. Malformation surveillance and maternal drug exposure: the MADRE project. *Risk Safety Med* 1994;6:75–118.
31. Lisi A, Botto LD, Robert-Gnansia E, Castilla EE, Bakker MK, Bianca S, Cocchi G, de Vigan C, Dutra Mda G, Horacek J, Merlob P, Pierini A, Scarano G, Sipek A, Yamanaka M, Mastroiacovo P. Surveillance of adverse fetal effects of medications (SAFE-Med): findings from the international Clearinghouse of birth defects surveillance and research. *Reprod Toxicol.* 2010 Jul;29(4):433-42.

## **5. Comentarios finales**

Este estudio demuestra la dificultad de identificar factores ambientales asociados a la ocurrencia de malformaciones congénitas en especial cuando el factor de exposición es poco frecuente. Los defectos congénitos son un grupo muy heterogeneo de enfermedades por lo cual no es posible realizar su análisis en forma conjunta. La información disponible sobre el potencial riesgo

teratogénico de los medicamentos es en general escasa y frecuentemente los únicos datos disponibles son estudios experimentales en animales o reportes de casos. Los estudios de cohorte prospectivos suelen no detectar agentes ambientales asociados a malformaciones, como en el caso de MMI, dado el número limitado de pacientes. Por estos motivos los estudios de casos y controles surgen como la mejor herramienta para detectar posibles riesgos.

En este estudio se evaluaron 43 malformaciones en forma individual, pero además se efectuó el análisis de dos combinaciones de malformaciones (atresia de esófago o de coanas y atresia de esófago o de coanas u onfalocele) las cuales han sido observadas en reportes de casos. La combinación de las malformaciones que forman parte de un patrón fenotípico presuntivo es una alternativa válida de estudio que no ha sido empleada habitualmente en los estudios epidemiológicos de anomalías congénitas.

Las drogas antitiroideas PTU y MMI se emplean desde hace más de 50 años y las mujeres en edad reproductiva son el grupo más frecuentemente tratado. Además estas drogas son las únicas disponibles para el tratamiento del hipertiroidismo durante la gestación, resulta por lo tanto preocupante el escaso número de investigaciones en éste área.

Solo programas de investigación como el ECLAMC proveen una adecuada fuente de datos que permiten realizar estudios de estas características. Para ampliar el conocimiento sobre el problema del hipertiroidismo y los antitiroideos durante la gestación quizá podrían realizarse estudios específicos con dosajes hormonales que permitan valorar más adecuadamente la enfermedad materna.

La posibilidad de detectar un factor ambiental de riesgo, en este caso un medicamento, permite implantar medidas de prevención primaria por lo cual debería ser un área de mayor desarrollo en la investigación de las malformaciones congénitas.

## 6. Bibliografía

Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:S1–S47

Baid SK, Merke DP. Aplasia cutis congenita following in utero methimazole exposure. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007; 20 (5):585-6.

Barbero P, Ricagni C , Mercado G, Bronberg R, Torrado M. Choanal atresia associated to prenatal Methimazole exposure: three new patients. *Am J Med Genet.* 2004; 129A(1):83-6.

Barbero P, Valdez R, Rodríguez H, Tiscornia C, Mansilla E, Allons A, Coll S, Liascovich R. Choanal atresia associated with maternal hyperthyroidism treated with methimazole: a case-control study *Am J Med Genet A.* 2008; 146A: 2390-5

Barwell J, Fox GF, Round J, Berg J. Choanal atresia: The result of maternal thyrotoxicosis or fetal carbimazole? *Am J Med Genet.* 2002; 111:55-6.

Browne ML, Rasmussen SA, Hoyt AT, Waller DK, Druschel CM, Caton AR, Canfield MA, Lin AE, Carmichael SL, Romitti PA; National Birth Defects Prevention Study. Maternal thyroid disease, thyroid medication use, and selected birth defects in the National Birth Defects Prevention Study *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009; 85(7):621-8

Buehler BA, Delimont D, van Waes M, Finnell RH: Prenatal prediction of risk of the fetal hydantoin syndrome. *N Engl J Med* 1990; 322:1567-72

Castilla EE, Orioli IM. ECLAMC: The Latin-American Collaborative Study of Congenital Malformations. *Community Genetics* 2004; 7:76-94

Clementi M, Di Gianantonio E, Pelo E, Mammi I, Basile RT, Tenconi R.  
Methimazole embryopathy: delineation of the phenotype. *Am J Med Genet.*  
1999;83:43–46.

Clementi M, Di Gianantonio E, Cassina M, Leoncini E, Botto LD, Mastroiacovo P; the SAFE-Med Study Group Treatment of Hyperthyroidism in Pregnancy and Birth Defects. . *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Jul 28. (on line)

Cheron RG, Kaplan MM, Larsen PR, Selenkow HA, Crigler JF Jr Neonatal thyroid function after propylthiouracil therapy for maternal Graves' disease. *N Engl J Med.* 1981 26;304(9):525-8.

DEIS. Defunciones según grupos de edad por agrupamiento de causas de muerte y sexo. República Argentina, año 2008  
<http://www.deis.gov.ar/publicaciones/archivos/Boletín126.pdf> (acceso 20/06/10)

Diav-Citrin O, Ornoy A. Teratogen update: antithyroid drugs-methimazole, carbimazole, and propylthiouracil. *Teratology* 2002;65:38-44.

Di Gianantonio E, Schaefer C, Mastroiacovo PP, Cournot MP, Benedicenti F, Reuvers M, et al. Adverse effects of prenatal methimazole exposure. *Teratology.*2001;64(5):262-6.

Earl R, Crowther CA, Middleton P Interventions for preventing and treating hyperthyroidism in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Sep 8;9:CD008633.

Ferraris S, Valenzise M, Lerone M, Divizia MT, Rosaia L, Blais D, et al. Malformations following methimazole exposure in utero: An open issue. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol.* 2003; 67(12):989–992.

Foulds N, Walpole I, Elmslie F, Mansour S. Carbimazole Embryopathy: An Emerging Phenotype. *American Journal of Medical Genetics*. 2005; 132A:130–135.

Geneviève D, de Pontual L, Amiel J, Sarnacki S, Lyonnet S. An overview of isolated and syndromic oesophageal atresia. *Clin Genet*. 2007 May;71(5):392-9.

Greenberg F. Choanal atresia and athelia: methimazole teratogenicity or a new syndrome? *Am J Med Genet* 1987; 28:931–934.

Gregg NM. Congenital cataract following German Measles in the mother. *Trans. Ophthalmol. Soc. Aust* 1941; 35-46.

Hall BD. Methimazole as a teratogenic etiology of choanal atresia/multiple congenital anomaly syndrome [abstract]. *Am J Hum Genet*. 1997; 61(Suppl):A100.

Harris J, Robert E, Kallen B. Epidemiology of choanal atresia with special reference to the CHARGE association *Pediatrics*. 1997; 99(3):363-7.

Johnsson E, Larsson G, Ljunggren M. Severe malformations in infant born to hyperthyroid woman on methimazole [letter]. *Lancet*. 1997; 350:1520.

Kalb RE, Grossman ME. The association of aplasia cutis congenital with therapy of maternal thyroid disease. *Pediatr Dermatol* 1986; 3:327–330

Karg E, Bereg E, Gaspar L, Katona M, Turi S. Aplasia cutis congenita after methimazole exposure in utero. *Pediatr Dermatol*. 2004; 21(4):491-4.

Karlsson A, Axelsson O, Melhus H. Severe embryopathy and exposure to methimazole in early pregnancy. *Letter J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (2):946-951

Khoury MJ, Becerra JE, d'Almada PJ. Maternal thyroid disease and risk of birth defects in offspring: a population-based case-control study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1989;3(4):402-20.

Koren G, Soldin O. Therapeutic drug monitoring of antithyroid drugs in pregnancy: the knowledge gaps. *Ther Drug Monit.* 2006;28(1):12-3.

Kriplani A, Buckshee K, Bhargava VL, Takkar D, Ammini AC. Maternal and perinatal outcome in thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 54:159–163.

Langer J. Abdominal wall defects. *World J Surg* 2003;27:117-24.

Lisi A, Botto LD, Robert-Gnansia E, Castilla EE, Bakker MK, Bianca S, Cocchi G, de Vigan C, Dutra Mda G, Horacek J, Merlob P, Pierini A, Scarano G, Sipek A, Yamanaka M, Mastroiacovo P. Surveillance of adverse fetal effects of medications (SAFE-Med): findings from the international Clearinghouse of birth defects surveillance and research. *Reprod Toxicol.* 2010; 29(4):433-42.

Martinez-Frias ML, Cereijo A, Rodriguez-Pinilla E, Urioste M. Methimazole in animal feed and congenital aplasia cutis [letter]. *Lancet* 1992; 339:742–743.

Mc Bride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1961; 2:1358.

Mellerio H, Gay CL, Forest MG, Orgiazzi J, Nicolino M. A new possible phenotype of carbimazole embryopathy: A case report. *Arch Pediatr.* 2010; 13.

Milham S Jr. Scalp defects in infants of mothers treated for hyperthyroidism with methimazole or carbimazole during pregnancy [letter]. *Teratology*.1985;32:321.

Millar LK, Wing DA, Leung AS, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol* 1994; 84:946–949

Mitchell AA, Cottler LB, Shapiro S.. Effect of questionnaire design on recall of drug exposure in pregnancy. *Am. J. Epidemiol.*1986, 123: 670-676.

Momotani N, Ito K, Hamada N, Ban Y, Nishikawa Y, Mimura T. Maternal hyperthyroidism and congenital malformation in the off-spring. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984; 20:695–700.

Mortimer RH, Cannell GR, Addison RS, Johnson LP, Roberts MS, Bernus I. Methimazole and propylthiouracil equally cross the perfused human term placental lobule. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3099–3102.

Mujtaba Q, Burrow GN. Treatment of hyperthyroidism in pregnancy with propylthiouracil and methimazole. *Obstet Gynecol* 1975; 46: 282–286.

Myers AK, Reardon W. Choanal atresia - a recurrent feature of foetal carbimazole syndrome. *Clin Otolaryngol.* 2005; 30(4):375-7.

O’Rahilly R, Muller F. *Human embryology and teratology*.1992; Wiley-Liss. N. York.

Ozgen MH, Reuvers-Lodewijks WE, Hennekam RC. Possible teratogenic effects of thiamazole *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2006;150(2):101-4.

Qazi, Q. H.; Kanchanapoomi, R.; Beller, E.; Collins, R. Inheritance of posterior choanal atresia. *Am J Med Genet* 1982; 13: 413-416.

Ramirez A, Espinosa de los Monteros A, Parra A, De Leon B.. Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula in two infants born to hyperthyroid women receiving methimazole (Tapazolt) during pregnancy. *Am J Med Genet* 1992; 44:200–202.

Rasmussen SA, Yazdy MM, Carmichael SL, Jamieson DJ, Canfield MA, Honein NA Maternal thyroid disease as a risk factor for craniosynostosis. *Obstet Gynecol.* 2007;110(2 Pt 1):369-77.

Robert E, Vollset S, Botto L, Lancaster P, Merlob P, Mastroiacovo M. Malformation surveillance and maternal drug exposure: the MADRE project. *Risk Safety Med* 1994;6:75–118.

Schardein J. *Chemically Induced Birth Defects.* 1985 Marcel Dekker, New York.

Shaw-Smith C. Oesophageal atresia, tracheo-oesophageal fistula, and the VACTERL association: review of genetics and epidemiology. *J Med Genet.* 2006 ;43(7):545-54.

Seoud M, Nassar A, Usta I, Mansour M, Salti I, Younes K. Gastrointestinal malformations in two infants born to women with hyperthyroidism untreated in the first trimester. *Am J Perinatol.* 2003;20(2):59-62.

Tabacova S, Szarfman A, Lyndly JM, Adverse developmental events reported to FDA in association with maternal use of drugs for treatment of hyperthyroidism in pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010;88(5):411.

Torfs CP, Curry CJ, Bateson TF. Population-based study of tracheoesophageal fistula and esophageal atresia. *Teratology* 1995;52:220–32.

Treadwell MC, Sherer DM, Sacks AJ, Ghezzi F, Romero R. Successful treatment of recurrent non-immune hydrops secondary to fetal hyperthyroidism. *Obstet Gynecol* 1996; 87:838–840.

Van Dijke CP, Heydendael RJ, De Kleine MJ. Methimazole, carbimazole, and congenital skin defects. *Ann Intern Med* 1987; 106:60–61.

Wilson LC, Kerr BA, Wilkinson R, Fossard C, Donnai D. Choanal atresia and hypothelia following methimazole exposure in utero: a second report. *Am J Med Genet.* 1998;75:220–222.

Wolf D, Foulds N, Daya H.. Antenatal carbimazole and choanal atresia: A new embryopathy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132:1009–1011.

Zimmerman D. Fetal and neonatal hyperthyroidism. *Thyroid* 1999; 9:727–733.

## 7. Anexo

### 7.1 Anexo 1

Tabla 8. Antitiroideos y defectos específicos (controles sanos pareados: caso - control 1:4)

Malformación	Expuestos		No expuestos		OR (Caso - control 1:4)
	Ca	Co	Ca	Co	
Gastrosquisis	1	0	934	3727	#
Onfalocele	2	1	798	3193	8,00 (0,57 - 24,91)
Anencefalia	1	1	1261	5034	#
Espina bífida	2	4	3056	12207	2,00 (0,25 - 12,58)
Hidrocefalia	1	3	3071	12257	#
Paladar hendido	1	3	1360	5417	#
Atresia esofágica	3	0	851	3398	#
Pie equinvaro irreductible	1	2	4621	18439	#
Polidactilia postaxial	2	7	6558	26172	#
Atresia de coanas	2	0	121	490	#
Hidronefrosis	1	1	2024	8089	#
Luxacion cong cadera	3	5	5429	21684	2,4 (0,36 – 15,8)
Defecto de reducción	1	3	2361	9398	#
Conotruncal	1	0	692	2757	#
Septal ventricular	1	0	2215	8842	#
Atresia de Coana o atresia de esófago	5	0	964	3856	#
Atresia de Coana o atresia de esófago u onfalocele	7	1	1748	6996	28,02 (1,78 – 442,28)

# No se realizó cálculo de OR ya que hay una celda con valor esperado < 5

Ca: casos ; Co: controles

Tabla 9. Antitiroideos y defectos específicos (controles sanos totales)

Malformación	Expuestos		No expuestos		OR (Caso – total controles)
	Ca	Co	Ca	Co	
Gastrosquisis	1	30	934	110784	#
Onfalocele	2	30	798	110784	#
Anencefalia	1	30	1261	110784	#
Espina bífida	2	30	3056	110784	#
Hidrocefalia	1	30	3071	110784	#
Paladar hendido	1	30	1360	110784	#
Atresia esofágica	3	30	851	110784	13,02 (3,16 - 44,61)
Pie equinvaro irreductible	1	30	4621	110784	#
Polidactilia postaxial	2	30	6558	110784	#
Atresia de coanas	2	30	121	110784	#
Hidronefrosis	1	30	2024	110784	#
Luxacion cong cadera	3	30	5429	110784	2,04 (0,50 – 6,98)
Defecto de reducción	1	30	2361	110784	#
Conotroncal	1	30	692	110784	#
Septal ventricular	1	30	2215	110784	#
Atresia de Coana o atresia de esófago	5	30	964	110784	19,75 (6,52 - 51,87)
Atresia de Coana o atresia de esófago u onfalocele	7	30	1748	110784	14,79 (5,92 - 35,26 )

# No se realizó cálculo de OR ya que hay una celda con valor esperado < 5  
Ca: casos ; Co: controles

Tabla 10. Antitiroideos y defectos específicos (controles malformados pareados: caso - control 1:4)

Malformación	Expuestos		No expuestos		OR (Caso – control 1:4)
	Ca	Co	Ca	Co	
Gastrosquisis	1	2	934	3727	#
Onfalocele	2	1	798	3175	#
Anencefalia	1	2	1261	5016	#
Espina bífida	2	9	3056	12134	#
Hidrocefalia	1	9	3071	12200	0,44 (0,02 – 3,37)
Paladar hendido	1	3	1360	5380	#
Atresia esofágica	3	2	851	3383	5,96 (0,81 – 50,88)
Pie equinvaro irreductible	1	9	4621	18347	0,44 (0,02 – 3,37)
Polidactilia postaxial	2	22	6558	26017	0,36 (0,06 – 1,51)
Atresia de coanas	2	1	121	488	8,07 (0,57 – 226,47)
Hidronefrosis	1	1	2024	8068	#
Luxacion cong cadera	3	12	5429	21601	0,99 (0,19 – 5,24)
Defecto de reducción	1	3	2361	9318	#
Conotruncal	1	1	692	2734	#
Septal ventricular	1	4	2215	8796	#
Atresia de Coana o atresia de esófago	5	3	964	3839	6,64 (1,01 – 43,80)
Atresia de Coana o atresia de esófago u onfalocele	7	1	1748	6996	6,97 (1,38 – 35,17)

# No se realizó cálculo de OR ya que hay una celda con valor esperado < 5  
Ca: casos ; Co: controles

Tabla 11. Antitiroideos y defectos específicos (controles totales malformados)

Malformación	Expuestos		No expuestos		OR (Caso – total controles)
	Ca	Co	Ca	Co	
Gastrosquisis	1	2	934	3727	#
Onfalocele	2	1	798	3175	#
Anencefalia	1	2	1261	5016	#
Espina bífida	2	9	3056	12134	#
Hidrocefalia	1	9	3071	12200	#
Paladar hendido	1	3	1360	5380	#
Atresia esofágica	3	2	851	3383	6,71 (1,65 – 22,85)
Pie equinovaro irreductible	1	9	4621	18347	#
Polidactilia postaxial	2	22	6558	26017	0,52 (0,99 – 2,19)
Atresia de coanas	2	1	121	488	#
Hidronefrosis	1	1	2024	8068	#
Luxacion cong cadera	3	12	5429	21601	0,98 (0,24 – 3,32)
Defecto de reducción	1	3	2361	9318	#
Conotruncal	1	1	692	2734	#
Septal ventricular	1	4	2215	8796	#
Atresia de Coana o atresia de esófago	5	3	964	3839	10,49 (3,59 – 28,27)
Atresia de Coana o atresia de esófago u onfalocele	7	1	1748	6996	8,54 (3,42 – 20,35)

# No se realizó cálculo de OR ya que hay una celda con valor esperado < 5

Ca: casos ; Co: controles

Tabla 12. Antitiroideos y defectos específicos (controles malformados expuestos a algún medicamento pareados: caso - control 1:4)

Malformación	Expuestos		No expuestos		OR (Caso – control 1:4)
	Ca	Co	Ca	Co	
Gastrosquisis	1	2	220	674	#
Onfalocele	2	1	257	751	5,84 (0,42 – 163,33)
Anencefalia	1	4	371	1127	#
Espina bífida	2	5	845	2522	1,19 (0,16 – 6,90)
Hidrocefalia	1	7	880	2645	0,43 (0,02 – 3,44)
Paladar hendido	1	1	382	1157	#
Atresia esofágica	3	0	242	750	#
Pie equinvaro irreductible	1	14	1130	3330	0,21 (0,01 – 1,52)
Polidactilia postaxial	2	13	1402	3993	0,44 (0,07 – 2,03)
Atresia de coanas	2	1	32	105	6,56 (0,45 – 189,46)
Hidronefrosis	1	4	614	2012	#
Luxacion cong cadera	3	6	1316	4123	1,57 (0,25 – 9,75)
Defecto de reducción	1	6	741	2157	0,49 (0,02 – 4,03)
Conotruncal	1	0	210	676	#
Septal ventricular	1	2	613	2012	#
Atresia de Coana o atresia de esófago	5	1	274	856	15,62 (1,78 – 265,18)
Atresia de Coana o atresia de esófago u onfalocele	7	2	524	1592	10,63 (1,34 – 84,48)

# No se realizó cálculo de OR ya que hay una celda con valor esperado < 5  
Ca: casos ; Co: controles

Tabla 13. Antitiroideos y defectos específicos (controles malformados expuestos a algún medicamento totales)

Malformación	Expuestos		No expuestos		OR (Caso – total controles)
	Ca	Co	Ca	Co	
Gastrosquisis	1	2	220	674	#
Onfalocele	2	1	257	751	#
Anencefalia	1	4	371	1127	#
Espina bífida	2	5	845	2522	#
Hidrocefalia	1	7	880	2645	#
Paladar hendido	1	1	382	1157	#
Atresia esofágica	3	0	242	750	5,02 (1,22 - 17,20)
Pie equinvaro irreductible	1	14	1130	3330	#
Polidactilia postaxial	2	13	1402	3993	#
Atresia de coanas	2	1	32	105	#
Hidronefrosis	1	4	614	2012	#
Luxacion cong cadera	3	6	1316	4123	0,85 (0,21 – 2,89)
Defecto de reducción	1	6	741	2157	#
Conotruncal	1	0	210	676	#
Septal ventricular	1	2	613	2012	#
Atresia de Coana o atresia de esófago	5	1	274	856	7,84 (2,66 – 21,28)
Atresia de Coana o atresia de esófago u onfalocele	7	2	524	1592	6,01 (2,40 – 14,39)

# No se realizó cálculo de OR ya que hay una célula con valor esperado < 5  
Ca: casos ; Co: controles

## Anexo 2

### REGRESIÓN LOGÍSTICA

Regresión logística para atresia de esófago caso-control (malformados 1:4)

	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
anti	5.132533	4.709241	1.78	0.075	.8498279	30.99792
edama	1.022278	.0073024	3.08	0.002	1.008065	1.036691
gravida	.9509839	.0245283	-1.95	0.051	.9041043	1.000294
esm	1.078236	.1072064	0.76	0.449	.8873217	1.310228

anti= antitiroideos; edama= edad materna; gravida= paridad; esm= escolaridad maternal

Regresión logística para Atresia de Coana o atresia de esófago caso-control (malformados 1:4)

	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
anti	5.83622	4.275728	2.41	0.016	1.388433	24.53231
edama	1.019164	.0068543	2.82	0.005	1.005817	1.032687
gravida	.9482176	.0233503	-2.16	0.031	.9035387	.9951058
esm	1.087909	.1007901	0.91	0.363	.9072617	1.304526

anti= antitiroideos; edama= edad materna; gravida= paridad; esm= escolaridad maternal

Regresión logística para Atresia de Coana o atresia de esófago u onfalocele caso-control (malformados 1:4)

	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
anti	6.990632	4.957774	2.74	0.006	1.741174	28.06666
edama	1.023742	.0050675	4.74	0.000	1.013858	1.033723
gravida	.9432816	.0173546	-3.17	0.002	.909873	.9779168
esm	.9945341	.0682646	-0.08	0.936	.8693475	1.137748

anti= antitiroideos; edama= edad materna; gravida= paridad; esm= escolaridad maternal

Regresión logística para atresia de esófago caso-control (controles sanos totales)

	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
anti	12.97127	7.8886	4.21	0.000	3.938371	42.72172
edama	1.031908	.0062732	5.17	0.000	1.019686	1.044276
esm	.962467	.0785481	-0.47	0.639	.8201972	1.129415
gravida	.9574372	.0210599	-1.98	0.048	.9170375	.9996166

anti= antitiroideos; edama= edad materna; gravida= paridad; esm= escolaridad maternal

Regresión logística para atresia de esófago o atresia de coanas caso-control (controles sanos totales)

	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
anti	19.22288	9.340717	6.08	0.000	7.416608	49.82318
edama	1.02885	.0059121	4.95	0.000	1.017328	1.040503
esm	1.011556	.0768237	0.15	0.880	.871655	1.173912
gravida	.9523926	.0199467	-2.33	0.020	.9140893	.992301

anti= antitiroideos; edama= edad materna; gravida= paridad; esm= escolaridad maternal

Regresión logística para atresia de esófago o atresia de coanas u onfalocele caso-control (controles sanos totales)

	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
anti	12.67176	5.700893	5.64	0.000	5.246748	30.60438
edama	1.034188	.0043951	7.91	0.000	1.02561	1.042838
esm	1.002185	.0570071	0.04	0.969	.8964564	1.120383
gravida	.940621	.0147886	-3.89	0.000	.9120779	.9700573

anti= antitiroideos; edama= edad materna; gravida= paridad; esm= escolaridad maternal

Regresión logística para atresia de esófago caso-control (controles malformados totales)

	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
anti	6.00257	3.617183	2.97	0.003	1.842461	19.55582
edama	1.023756	.0061885	3.88	0.000	1.011698	1.035957
gravida	.9540575	.0207319	-2.16	0.030	.9142768	.995569
esm	.9473848	.0774672	-0.66	0.509	.807094	1.112061

anti= antitiroideos; edama= edad materna; gravida= paridad; esm= escolaridad maternal

Regresión logística para atresia de esófago o atresia de coanas caso-control (controles malformados totales)

	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
anti	8.96522	4.294393	4.58	0.000	3.50615	22.92406
edama	1.020742	.0058329	3.59	0.000	1.009373	1.032238
gravida	.9494006	.0196373	-2.51	0.012	.911682	.9886797
esm	.9952274	.0757602	-0.06	0.950	.8572863	1.155364

anti= antitiroideos; edama= edad materna; gravida= paridad; esm= escolaridad maternal

Regresión logística para atresia de esófago o atresia de coanas u onfalocele caso-control controles malformados totales)

	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
anti	5.868914	2.596022	4.00	0.000	2.466278	13.96604
edama	1.026022	.0043487	6.06	0.000	1.017534	1.03458
gravida	.9377706	.0145915	-4.13	0.000	.9096035	.9668099
esm	.9861176	.0563489	-0.24	0.807	.8816359	1.102981

anti= antitiroideos; edama= edad materna; gravida= paridad; esm= escolaridad maternal

Regresión logística para atresia de esófago caso-control (controles malformados expuestos totales)

	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
anti	5.370907	3.252639	2.78	0.006	1.638918	17.60103
edama	1.027791	.0113648	2.48	0.013	1.005756	1.050309
gravida	.9599319	.0383012	-1.02	0.305	.8877231	1.038014
esm	.7895828	.1286372	-1.45	0.147	.5737486	1.08661

anti= antitiroideos; edama= edad materna; gravida= paridad; esm= escolaridad maternal

Regresión logística para atresia de esófago o atresia de coanas caso-control (controles malformados expuestos totales)

	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
anti	7.976773	3.847364	4.31	0.000	3.099381	20.52955
edama	1.025122	.0106747	2.38	0.017	1.004412	1.046259
gravida	.9690312	.0359979	-0.85	0.397	.9009838	1.042218
esm	.7816183	.1195353	-1.61	0.107	.5791857	1.054804

anti= antitiroideos; edama= edad materna; gravida= paridad; esm= escolaridad maternal

Regresión logística para atresia de esófago o atresia de coanas u onfalocele (caso-control controles malformados expuestos totales)

	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
anti	5.046256	2.242365	3.64	0.000	2.112163	12.05622
edama	1.033672	.0077947	4.39	0.000	1.018507	1.049063
gravida	.9499152	.0259227	-1.88	0.060	.9004424	1.002106
esm	.9291536	.0998127	-0.68	0.494	.7527464	1.146902

anti= antitiroideos; edama= edad materna; gravida= paridad; esm= escolaridad maternal