

**COMPARACIÓN DE LAS PRUEBAS DE FUNCIÓN TIROIDEA Y
SU CORRELACIÓN CON EL ESTRADIOL SÉRICO EN
PREECLAMPSIA Y EMBARAZO NORMAL**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA #4
“LUIS CASTELAZO AYALA”**

ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

AUTORES:

Dr. José Rogelio Cruz Martínez
Residente de Ginecología y Obstetricia

Dra. María Eugenia Chavarría Olarte
Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD DE GINECOLOGÍA
Y OBSTETRICIA No. 4**

“LUIS CASTELAZO AYALA”

Dr. Juan Carlos Izquierdo Puente
Director General

Dr. Sebastián Carranza Lira
Director de Educación e Investigación en Salud

Dra. María Eugenia Chavarría Olarte
Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva

AGRADECIMIENTOS.

A mis padres, que gracias a su apoyo y estímulo he logrado culminar mi especialidad; gracias por su comprensión

A mis tres hermanos: Omar, Alejandra y Aaram con quienes he compartido gran parte de mi vida; gracias por comprender el sacrificio del ejercer médico

A mi querida compañera, amiga, pareja y consejera: Nidia, pues gracias a su esfuerzo y apoyo logramos completar esta primera etapa de nuestra vida juntos.

Finalmente a mi hijo: Royito pues cada logro en mi vida es un camino a seguir para él y sus futuros hermanos.

ÍNDICE

Resumen	5
Introducción	6
Justificación	11
Planteamiento del Problema	11
Hipótesis	12
Objetivo	12
Material y Métodos	13
Variables analizadas	16
Definición de Variables	17
Consideraciones Éticas.....	18
Cronograma de actividades	1
Resultados	19
Discusión	20
Bibliografía	21
Tablas	23
Gráficas	25
Anexos	27

RESUMEN

OBJETIVO.

Comparar las pruebas de función tiroidea en mujeres con preeclampsia con los resultados obtenidos en mujeres que cursen un embarazo sin alteraciones e identificar su correlación con los niveles séricos de estradiol.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Estudio observacional, prospectivo, transversal y comparativo con un muestreo no aleatorio de casos consecutivos. Se formaron tres grupos: 1) embarazos sin alteraciones (n=60) 2) preeclampsia leve (n=30) y 3) preeclampsia severa (n=30). A todas las pacientes se les tomó una muestra sanguínea previa a la interrupción del embarazo para medición por radioinmunoanálisis (RIA) del estradiol sérico (E2) y hormonas tiroideas (T3 total, T4 total, TSH y T4 libre).

RESULTADOS.

Se encontró una mayor concentración de TSH (3.08 ± 1.3 versus 2.00 ± 0.8 versus 2.16 ± 1.0 mU/L, $P < .01$) así como una concentración significativamente menor de estradiol (17.62 ± 13.9 versus 24.81 ± 13.0 versus 26.82 ± 10.8 ng/ml, $P < .01$) y de T4 total (10.16 ± 1.8 , 10.65 ± 2.6 y 9.11 ± 2.3 µg/dl, $P < .05$) en el grupo de preeclampsia severa con respecto al grupo de preeclampsia leve y embarazo normal respectivamente. No se encontró diferencia significativa en la concentración de T3 total (133.75 ± 19.0 vs 133.43 ± 20.9 vs 125.28 ± 35.8 ng/dl) y T4 libre (7.85 ± 1.5 , 7.73 ± 2.3 y 7.35 ± 1.6 pg/ml) entre el grupo de embarazo normal, preeclampsia leve y preeclampsia severa respectivamente. Se encontró un 58% de alteraciones tiroideas en las pacientes con preeclampsia severa 20% en las pacientes con preeclampsia leve y 15% en el grupo control. Se encontraron 13 casos de bajo peso neonatal; 2 en el grupo de preeclampsia leve (6.7%) y 17 en el grupo de preeclampsia severa (54.8%), $P < .01$; así como 15 casos de productos pretérmino; 3 en el grupo de preeclampsia leve (10%) y 12 en el grupo de preeclampsia severa (38.7%), $P < .01$. No se encontró correlación significativa entre las pruebas de función tiroidea y el peso neonatal; así como los niveles séricos de estradiol con los niveles de TSH, T3 total, T4 total y T4 libre en ambos grupos.

CONCLUSIÓN.

Las pacientes con preeclampsia presentan una mayor prevalencia de disfunción tiroidea y menor concentración de estradiol sérico que las pacientes con embarazo normal; sin embargo, esta alteración tiroidea no tiene relación con los niveles de estradiol.

El hipotiroidismo se presenta predominantemente en las pacientes con preeclampsia severa principalmente en forma subclínica. El bajo peso neonatal que predomina en las pacientes con preeclampsia severa, no tiene relación con los niveles de tirotrópina ó estradiol séricos.

Palabras clave. Hipotiroidismo, Preeclampsia, Estradiol

INTRODUCCIÓN.

Aunque se conocen bien los cambios fisiológicos en la función tiroidea durante el embarazo; existe poca información acerca de la posible alteración en la función tiroidea en pacientes con preeclampsia y la repercusión neonatal asociada. Además, aún existe controversia sobre los niveles normales de las pruebas de función tiroidea y los niveles séricos de estradiol durante el embarazo normal. Algunos autores asocian los cambios en la función tiroidea durante el embarazo normal al aumento en los niveles séricos de estradiol existente; sin embargo, se desconoce el mecanismo asociado al hipotiroidismo reportado en las pacientes con preeclampsia, el cual podría ser consecuencia del bajo nivel estrogénico reportado en estas pacientes.

FISIOLOGÍA TIROIDEA.

La glándula tiroides produce las hormonas L-tiroxina (T4) y L-triiodotironina (T3) secundario al estímulo hipofisiario de la hormona estimulante de tiroides también llamada tirotrópina (TSH) la cual se libera de la hipófisis secundaria a un estímulo hipotalámico llevado a cabo por la hormona liberadora de tirotrópina (TRH). Dichas hormonas tiroideas regulan el metabolismo corporal, la respiración celular, el crecimiento y madurez tisular, así como la producción de múltiples hormonas, substratos y vitaminas. El yodo es un componente muy importante para las hormonas tiroideas y conforma el 65% del peso de la tiroxina y el 58% del peso de la triiodotironina. La T3 es la hormona activa, tiene 3 veces más potencia metabólica que T4; la tiroxina actúa como prohormona convirtiéndose en T3 en los tejidos donde ésta es necesaria, la mayoría de la concentración de T3 es derivada de la conversión periférica de T4 por una enzima llamada desyodinasas. Debido a que las hormonas tiroideas son hidrofóbicas, circulan en la sangre principalmente unidas a proteínas séricas; de las cuales, el 70% lo representa una glicoproteína de 54kD sintetizada al nivel hepático llamada globulina de unión a tiroxina (TBG). Sólo la fracción libre es metabólicamente activa y representa el 0.02% de la concentración de T4 total y 0.3% de la concentración de T3 total; por tal motivo, los cambios en la concentración sérica de proteínas afectan directamente la concentración de tiroxina sérica.¹ Tioglobulina es la principal proteína con yodo en la glándula tiroides, la cual sirve como sustrato para la producción de hormonas tiroideas. El principal estímulo para la liberación de TRH y TSH es la disminución en los niveles séricos de T3 y T4 libre, así como una elevación en sus concentraciones inhibe la producción de TSH. Por lo anterior, el mejor indicador para conocer la función tiroidea son los niveles séricos de TSH y T4 libre. La Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE), la Asociación Americana de Tiroides (ATA) y la Sociedad Endocrina (TES) considera los rangos normales de TSH en 0.45-4.5mU/L (percentil 2.5 al 97.5)² y los de T4 libre de 0.8-2.0ng/dl (8-20pg/dl) fuera del embarazo.³

FUNCIÓN TIROIDEA EN EL EMBARAZO NORMAL.

El embarazo induce diversos cambios fisiológicos sobre el organismo materno, entre ellos se han documentado modificaciones en la función tiroidea. En el primer trimestre del embarazo la concentración de TBG aumenta de 2700 a 7400 nmol⁴ por su menor depuración hepática y a que el alto nivel estrogénico estimula su síntesis y aumenta su vida media, lo que ocasiona un incremento de T4 y T3 total.¹ Además, la elevación en la concentración de gonadotropina coriónica humana (hCG) provoca una inhibición parcial de la hipófisis (por reactividad cruzada de la subunidad alfa), ocasionando una elevación transitoria de T3 y T4 libre con disminución de la hormona estimulante de tiroides (TSH) entre las semanas 8 y 14 de la gestación (TSH disminuye 0.1mU/L por cada 10,000 UI/L de aumento de hCG). Existe una correlación positiva entre los niveles de hCG con el nivel sérico de T4 libre ($r = 0.35$; $p < 0.001$) y una correlación negativa con el nivel sérico de TSH ($r = 0.34$; $0 < 0.001$).⁴

La segunda adaptación fisiológica es una baja del yoduro plasmático materno por su uso fetal (se encuentran monodesyodasas de tipos II y III en la placenta), así como una mayor depuración renal materna de yoduro secundario al aumento en el flujo sanguíneo renal y la mayor filtración glomerular en el embarazo. En el 15% de las embarazadas normales el decremento de yoduro plasmático se asocia a un aumento reversible del tamaño de la glándula tiroides del 18%. Estos cambios asociados al embarazo normal no tienen consecuencias clínicas, ya que la concentración de TSH, T3 y T4 libre se mantienen dentro de los rangos normales de la mujer no embarazada.^{1,5,6,7} Las hormonas tiroideas son indispensables para el desarrollo cerebral fetal pues promueven la multiplicación, organización estructural y migración neuronal. A pesar de que el feto inicia su producción de tiroxina en la semana 10 de gestación, 30% de sus niveles de T4 son de origen materno. Aunque aún existe controversia acerca de los niveles maternos ideales de tiroxina libre y tirotropina para mantener un adecuado desarrollo cerebral fetal; en noviembre de 2002, la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE) publicó las nuevas guías para el diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo e hipertiroidismo, las cuales incluyen como rangos normales de TSH en el embarazo de 0.3-3.0mU/L^{8,9} además, recomiendan realizar las pruebas de función tiroidea como detección primaria a toda mujer embarazada;¹⁰ lo cual, contradice al Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG), quienes recomiendan su realización sólo a pacientes con antecedente personal ó síntomas de enfermedad tiroidea.¹¹

A pesar de estar bien establecidos los niveles séricos normales de tiroxina libre fuera del embarazo; los niveles normales durante el embarazo se desconocen.¹² Casey y colaboradores¹³ reportaron los valores normales de TSH y T4 libre en el embarazo normal de acuerdo a la edad gestacional encontrando el nivel sérico de TSH en 3.0mU/L en el percentil 95 y T4 libre en 0.68ng/dl (6.8pg/dl) en el segundo percentil.

HIPOTIROIDISMO EN EL EMBARAZO.

El hipotiroidismo es la disminución en la concentración de hormonas tiroideas secundario a una inadecuada secreción ó síntesis. Su principal etiología lo es la tiroiditis autoinmune (enfermedad de Hashimoto), tiroidectomía, radioterapia, deficiencia de yodo y medicamentos. Sus principales síntomas son la intolerancia al frío, depresión, fatiga, bradipsiquia, bradilalia, cefalea, xerosis cutánea, estreñimiento, ganancia ponderal, parestesias, síndrome del túnel del carpo, artralgias e infertilidad.

Su diagnóstico se realiza al encontrar la concentración sérica de TSH elevada con disminución en la concentración sérica de T4 libre. Rara vez se asocia al embarazo, ya que la mayoría de las pacientes afectadas tienen ciclos anovulatorios; sin embargo, se ha reportado una prevalencia de hipotiroidismo primario del 0.05-1% en la mujer con embarazo normal.^{5,6,14} La importancia de determinar la incidencia de hipotiroidismo en el embarazo se basa en el conocimiento de que en las mujeres afectadas, los síntomas de hipotiroidismo pueden enmascarse por el estado hipermetabólico del embarazo, sin embargo tiene resultados perinatales adversos como preeclampsia (44%), parto pretérmino, bajo peso al nacer (22-31%), desprendimiento prematuro de placenta (19%) y muerte neonatal (12%).^{6,11} Idris y colaboradores¹⁵ encontraron una prevalencia de bajo peso neonatal del 15% en pacientes con nivel sérico de TSH >5.5mU/L comparado con 4.8% en pacientes con TSH de 0.1-5-5mU/L con una razón de momios (OR) de 3.55. Estudios a largo plazo han demostrado un nivel de coeficiente intelectual (IQ) de 7-8 puntos menos en hijos de mujeres con hipotiroidismo ($p=0.005$),^{16,17} por lo que será de vital importancia otorgar tratamiento a toda paciente con hipotiroidismo durante el embarazo con la finalidad de mantener los niveles séricos de TSH en los rangos normales de 0.3-3.0mU/L.⁹

ENFERMEDAD TIROIDEA SUBCLÍNICA EN EL EMBARAZO.

El hipotiroidismo subclínico se diagnostica al encontrar la concentración sérica de TSH elevada con los niveles de T4 libre dentro de la normalidad.² Su prevalencia en la población adulta varía del 1-10% y 20% en la población mayor de 60 años.^{2,3,9,18} La mayoría de las pacientes cursan asintomáticas ó presentan síntomas aislados e inespecíficos como fatiga, intolerancia al frío, mialgias, caída de cabello, xerosis cutánea, estreñimiento. Los principales factores de riesgo para su presentación son el antecedente familiar de enfermedad tiroidea, diabetes mellitus, anemia perniciosa, vitiligo, tiroiditis posparto, radioterapia, edad avanzada, uso de fármacos antitiroideos.

Diversos estudios han demostrado una mayor morbilidad materna y neonatal en pacientes con hipotiroidismo subclínico durante el embarazo. Casey y col.¹⁴ demostraron un mayor riesgo de presentar desprendimiento prematuro de placenta normoinsera con un riesgo relativo (RR) de 3.0 (95% IC 1.1-8.2), mayor incidencia de parto pretérmino menor de 34 semanas (RR de 1.8; 95% IC 1.1-2.9%), mayor incidencia de síndrome de dificultad respiratoria (RR 1.8; 95% IC 1.0-3.3%) y casi dos veces mayor riesgo de admisión a la unidad de terapia intensiva neonatal (RR 1.8; 95% IC 1.1-2.9%). Otros estudios demostraron una mayor incidencia de trastornos hipertensivos 15% en pacientes con hipotiroidismo subclínico comparado con 7.6% en

la población general; además del 2-5% progresan a hipotiroidismo primario. El hipertiroidismo subclínico es definido con la concentración de TSH menor de 0.4mU/L con niveles de T4 libre normales; tiene una prevalencia del 2% en la población general y del 0.7% cuando el límite de TSH es 0.1mU/L.^{2,3}

PREECLAMPSIA.

La preeclampsia es un síndrome específico del embarazo, caracterizado por hipoperfusión tisular generalizada secundaria a vasoespasmo y activación del sistema de coagulación;¹⁹ constituye una de las principales causas de mortalidad materna y perinatal, afectando en México al 6-8% de todos los embarazos²⁰ con una tasa de muerte materna de 13.3 por 100 000 nacidos vivos.²¹ Clínicamente se manifiesta en forma leve y severa, cuyas diferencias están bien establecidas por comités aceptados mundialmente.²²

A pesar de que se conocen bien los factores de riesgo para el desarrollo de preeclampsia como los nutricionales, inmunes, genéticos, endocrinos; la etiología no está totalmente aclarada, sin embargo; se han propuesto varios mecanismos dentro de su fisiopatología como son: disminución de la perfusión placentaria, agregación plaquetaria, estrés oxidativo y activación endotelial²³⁻²⁴ que ocasionan vasoespasmo y activación del sistema de coagulación a nivel sistémico. De tal forma que algunas alteraciones en el sistema de regulación placentaria ocasionan desordenes en la gestación y frecuentemente son promovidas, entre otras sustancias por los esteroides como el estradiol.

NIVEL DE ESTRÓGENOS EN EL EMBARAZO NORMAL.

El 17- β -estradiol es un esteroide derivado del colesterol por la aromatización de testosterona al nivel ovárico; tiene varias funciones en el organismo, disminución en la presión intraocular, vasodilatación, cardioprotección, crecimiento y proliferación del tejido mamario, inhibición de osteoclastos, propiedades antiinflamatorias, expresión de moléculas de adhesión celular, inhibe la función plaquetaria, incrementa los niveles de lipoproteínas de muy baja densidad así como los niveles séricos de triglicéridos.

En la mujer su concentración en la pubertad es de 15-35pg/ml (55-128pmol/L) y en la edad adulta depende de la fase del ciclo ovárico, encontrándose 60-150pg/ml en la fase folicular, 200-400pg/ml en la fase preovulatoria y 150-300 en la fase lútea. Durante el embarazo sus concentraciones se incrementan hasta 20,000pg/ml secundario a la síntesis de la unidad fetoplacentaria (placenta, hígado y glándula adrenal fetal).²⁵

NIVEL DE ESTRÓGENOS EN PREECLAMPSIA.

La relación existente entre preeclampsia y estrógenos ha sido poco estudiada a pesar de que existen evidencias suficientes de la importante participación de éstos en los procesos de diferenciación celular y angiogénesis, participando también en el

metabolismo de las lipoproteínas y en la regulación de genes vasodilatadores como prostaciclina y óxido nítrico y algunos factores de crecimiento.²⁶

Los resultados de estudios comparativos del nivel de estrógenos en preeclampsia han sido controversiales, se ha encontrado que los receptores de estrógenos al nivel placentario y los niveles séricos de estradiol se encuentran significativamente disminuidos ($p < 0.006$) en la preeclampsia severa comparado con mujeres que cursan con embarazo normal (5471 vs 8043 pmol/ml),^{27,28} algunos estudios encontraron disminución en la conversión de sulfato de dehidroepiandrosterona y androstendiona a estrógenos, con una mayor concentración de andrógenos séricos en pacientes con preeclampsia, lo que sugiere una disminución en la actividad de aromatasas,^{29,30} otros han mostrado un aumento en el radio progesterona/estradiol,³¹ mientras que algunos no mostraron diferencia significativa en la concentración de estradiol al compararse con mujeres con embarazo normal.^{32,33}

Troisi y colaboradores³⁴ no encontraron diferencia entre la concentración de estradiol en pacientes con preeclampsia (24ng/ml) con respecto a mujeres con embarazo normal (22.8ng/ml), no existió diferencia significativa entre las concentraciones de estriol ó estrona, aunque sí encontraron mayor concentración de androstendiona y testosterona sérica.

ALTERACIÓN TIROIDEA EN PREECLAMPSIA.

La incidencia de trastornos hipertensivos asociados al embarazo (hipertensión gestacional, preeclampsia, eclampsia) es mayor en pacientes con hipotiroidismo primario (22%) y con hipotiroidismo subclínico (15%) comparado con la incidencia en la población general (7.6%).³⁵ Sin embargo, existen muy pocos reportes que estudien el desarrollo de hipotiroidismo en pacientes con preeclampsia. Algunos autores han demostrado que las pacientes con preeclampsia tienen un mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo, con una incidencia del 8-33%.^{14,36-39}

Dichos estudios han encontrado que las pacientes con preeclampsia tienen una mayor concentración de hormona estimulante de tiroides (TSH) y menor concentración de hormonas tiroideas (T3 y T4), comparadas con aquellas con embarazo normal ($p < 0.001$)^{14,37} y que dicha disminución de T3 y T4 se relaciona con una concentración sérica mayor de ácido úrico, lo que podría sugerir una asociación entre la concentración de TSH y la severidad de la preeclampsia.³⁷ Además, se ha encontrado una correlación negativa de la concentración materna de TSH con el peso fetal y la edad gestacional, asociando el nivel de T4 libre menor a 9 pM con una mayor incidencia de bajo peso neonatal.^{36,38,40} La concentración sérica de T4 libre se ha encontrado disminuida también en muestras de cordón umbilical de neonatos de madres con preeclampsia; esta disminución en la concentración de T4 libre puede ser consecuencia de los niveles bajos de hormonas tiroideas maternas y de una transferencia deficiente de T4 ocasionada por insuficiencia placentaria, ya que se ha encontrado correlación entre los niveles bajos de T4 libre neonatal y acidosis prenatal.³⁸

A pesar de ser muy pocos los reportes que estudian el desarrollo de hipotiroidismo en la paciente con preeclampsia y que existe una correlación positiva entre la disminución en la función tiroidea materna y el bajo peso neonatal; no se ha identificado el mecanismo del desarrollo de hipotiroidismo en preeclampsia. En un estudio realizado en Turquía se encontró una correlación positiva entre la concentración de TSH y la de endotelina 1, y correlación negativa entre la concentración de TSH y T4 en pacientes con preeclampsia, lo que podría sugerir que el daño endotelial en pacientes

con preeclampsia está implicado en el desarrollo del hipotiroidismo asociado a este padecimiento.⁴¹ Aunque algunos autores han propuesto que el aumento en la función tiroidea durante el embarazo normal es posiblemente ocasionado por los altos niveles circulantes de estrógenos,^{1,5,6} por lo que la disminución en la función tiroidea de las pacientes con preeclampsia podría ser secundaria al bajo nivel de estradiol que se ha encontrado en estas pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Debido a la posible alteración en la función tiroidea en preeclampsia; a la repercusión neonatal existente en mujeres con hipotiroidismo subclínico durante el embarazo, a la relación existente entre los niveles séricos de estradiol y las pruebas de función tiroidea y a que existen controversias respecto a la comparación en la concentración sérica de estradiol en el embarazo normal y en la preeclampsia, surgen las siguientes cuestiones:

1. ¿Se modifican las pruebas de función tiroidea en pacientes con preeclampsia en comparación con mujeres con embarazo normal?
2. Si se modifican las pruebas de función tiroidea en preeclampsia, ¿existe correlación con el bajo peso neonatal?
3. ¿Se modifican los niveles de estradiol en pacientes con preeclampsia en comparación con mujeres con embarazo normal?
4. ¿Existe correlación entre las pruebas de función tiroidea con las concentraciones séricas de estradiol en pacientes con preeclampsia?
5. ¿Existe asociación entre los resultados de las pruebas de función tiroidea y los niveles séricos de estradiol con la severidad de la preeclampsia?

OBJETIVO.

Comparar las pruebas de función tiroidea en mujeres con preeclampsia con los resultados obtenidos en mujeres que cursen un embarazo sin alteraciones e identificar su correlación con los niveles séricos de estradiol.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Estudio observacional, prospectivo, transversal y comparativo con un muestreo no aleatorio de casos consecutivos. Se formaron tres grupos: 1) embarazos sin alteraciones (n=60) 2) preeclampsia leve (n=30) y 3) preeclampsia severa (n=30). A todas las pacientes se les tomó una muestra sanguínea previa a la interrupción del embarazo para medición por radioinmunoanálisis (RIA) del estradiol sérico (E2) y hormonas tiroideas (T3 total, T4 total, TSH y T4 libre).

RESULTADOS.

Se encontró una mayor concentración de TSH (3.08 ± 1.3 versus 2.00 ± 0.8 versus 2.16 ± 1.0 mU/L, $P < .01$) así como una concentración significativamente menor de estradiol (17.62 ± 13.9 versus 24.81 ± 13.0 versus 26.82 ± 10.8 ng/ml, $P < .01$) y de T4 total (10.16 ± 1.8 , 10.65 ± 2.6 y 9.11 ± 2.3 µg/dl, $P < .05$) en el grupo de preeclampsia severa con respecto al grupo de preeclampsia leve y embarazo normal respectivamente. No se encontró diferencia significativa en la concentración de T3 total (133.75 ± 19.0 vs 133.43 ± 20.9 vs 125.28 ± 35.8 ng/dl) y T4 libre (7.85 ± 1.5 , 7.73 ± 2.3 y 7.35 ± 1.6 pg/ml) entre el grupo de embarazo normal, preeclampsia leve y preeclampsia severa respectivamente.

Se encontró un 58% de alteraciones tiroideas en las pacientes con preeclampsia severa 20% en las pacientes con preeclampsia leve y 15% en el grupo control. Se encontraron 13 casos de bajo peso neonatal; 2 en el grupo de preeclampsia leve (6.7%) y 17 en el grupo de preeclampsia severa (54.8%), $P < .01$; así como 15 casos de productos pretérmino; 3 en el grupo de preeclampsia leve (10%) y 12 en el grupo de preeclampsia severa (38.7%), $P < .01$. No se encontró correlación significativa entre las pruebas de función tiroidea y el peso neonatal; así como los niveles séricos de estradiol con los niveles de TSH, T3 total, T4 total y T4 libre en ambos grupos.

CONCLUSIÓN.

Las pacientes con preeclampsia presentan una mayor prevalencia de disfunción tiroidea y menor concentración de estradiol sérico que las pacientes con embarazo normal; sin embargo, esta alteración tiroidea no tiene relación con los niveles de estradiol.

El hipotiroidismo se presenta predominantemente en las pacientes con preeclampsia severa principalmente en forma subclínica. El bajo peso neonatal que predomina en las pacientes con preeclampsia severa, no tiene relación con los niveles de tirotrópina ó estradiol séricos.

Palabras clave. Hipotiroidismo, Preeclampsia, Estradiol

JUSTIFICACIÓN.

Las alteraciones en la función tiroidea se han asociado con resultados perinatales adversos. Sin embargo, existen pocos reportes relacionados con la disminución de la función tiroidea en pacientes con preeclampsia y su posible contribución con el bajo peso neonatal existente, desconociéndose la etiología de esta asociación, la cual podría estar relacionada con el nivel estrogénico. Por lo tanto, el objetivo de este estudio es comparar la frecuencia de alteración tiroidea y el nivel estrogénico en preeclampsia con respecto a aquellas con embarazo normal, correlacionando la alteración en las pruebas de función tiroidea con el bajo peso neonatal como posible consecuencia y con los niveles séricos de estradiol como posible etiología.

HIPÓTESIS.

1. Las mujeres que desarrollan preeclampsia tienen una concentración mayor de TSH, y menor de T3 total, T4 total y T4 libre, en comparación con mujeres cuyos embarazos cursan sin alteraciones.
2. La concentración sérica de TSH, T3 total, T4 total y T4 libre se correlaciona con bajo peso neonatal.
3. La concentración sérica de estradiol es menor en pacientes con preeclampsia comparadas con mujeres con embarazo normal.
4. La concentración sérica de TSH, T3 total, T4 total y T4 libre se correlaciona con los niveles séricos de estradiol en embarazadas con preeclampsia.
5. Las mujeres que desarrollan preeclampsia severa tienen una concentración mayor de TSH, y menor de T3 total, T4 total, T4 libre y E2 comparado con mujeres que desarrollan preeclampsia leve.

OBJETIVO GENERAL.

- Comparar la concentración de las pruebas de función tiroidea en mujeres con preeclampsia con los resultados obtenidos de mujeres que cursen un embarazo sin alteraciones e identificar su correlación con los niveles séricos de estradiol.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Comparar la concentración sérica de TSH, T3 total, T4 total, T4 libre en pacientes con preeclampsia con referencia a la de pacientes con embarazo sin alteraciones.
2. Comparar la concentración sérica de estradiol en pacientes con preeclampsia con referencia a la de pacientes con embarazo sin alteraciones.
3. Correlacionar la concentración sérica materna de TSH, T3 total, T4 total, T4 libre y estradiol con la severidad de la preeclampsia.
4. Correlacionar la concentración sérica materna de TSH, T3 total, T4 total, T4 libre con la concentración sérica de estradiol.
5. Correlacionar la concentración sérica materna de TSH, T3 total, T4 total y T4 libre con el peso neonatal.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Diseño del Estudio.

Observacional, prospectivo, transversal y comparativo

Universo de estudio.

El estudio se desarrolló en los servicios de Preeclampsia, Unidad Tocoquirúrgica, Terapia intensiva y la Unidad de Investigación médica en medicina reproductiva del Hospital de Ginecología y Obstetricia No.4 "Luis Castelazo Ayala" del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en la Ciudad de México.

Grupo 1: Pacientes con embarazo sin alteraciones, que recibieron atención prenatal en este Hospital y concluyeron su embarazo manteniendo tensión arterial normal.

Grupo 2: Pacientes que concluyeron su embarazo con diagnóstico de preeclampsia leve

Grupo 3: Pacientes que concluyeron su embarazo con diagnóstico de preeclampsia severa

Criterios de Inclusión.

Se incluyeron 121 mujeres embarazadas con edad gestacional mayor a 24 semanas que concluyeron su gestación en el período de estudio comprendido de abril a agosto del 2006. Se incluyeron 3 grupos: 60 pacientes sanas con embarazo normal, 30 pacientes con diagnóstico de preeclampsia leve y 31 con diagnóstico de preeclampsia severa.

Grupo 1: Pacientes embarazadas sanas, con cifras normales de tensión arterial $\leq 140/90$ y ausencia de proteinuria.

Grupo 2: Pacientes embarazadas con tensión arterial (TA) de 140/90 mmHg o más pero menor de 160/110 mmHg con la paciente en reposo en cama, en dos ocasiones con un mínimo de diferencia de seis horas entre uno y otro registro; proteinuria entre 0.3 y 4 gr en 24 horas o su equivalente en tira reactiva.

Grupo 3: Pacientes embarazadas con TA $\geq 160/110$ mm Hg; proteinuria de 5 gramos o más en 24 horas, oliguria (diuresis de 24 horas menor de 500 ml) síntomas de vasoespasmo (cefalea, tinnitus, fotopsias, dolor epigástrico, dolor en cuadrante superior derecho).

Criterios de No Inclusión.

No se incluyeron embarazadas con hipertensión arterial sistémica crónica, embarazo múltiple, enfermedades de la colágena, nefropatías, endocrinopatías, uso de medicamentos que alteren la función tiroidea ó el nivel estrogénico.

Grupo 1: Pacientes en las que se presentó elevación en la tensión arterial, convulsiones y/ó coma.

Pacientes puérperas.

Grupo 2: Pacientes embarazadas que presentaron tensión arterial $\geq 160/110$ mmHg, proteinuria ≥ 5 g en 24 horas, dolor epigástrico o en el cuadrante superior derecho del abdomen (“dolor en barra”), cianosis, cefalea, tinnitus, fotopsias, función hepática alterada, trombocitopenia, convulsiones y/o coma.
Pacientes puérperas

Grupo 3: Pacientes embarazadas con TA menor a 160/110 mmHg; proteinuria menor a 5g en orina de 24 horas o su equivalente en tira reactiva
Pacientes en las que se presentó convulsiones y/o coma.
Pacientes puérperas.

Criterios de Exclusión.

EN TODOS LOS GRUPOS: Cuando no se disponga de la información apropiada y completa sobre el resultado final de la gestación.

Cálculo del Tamaño de la Muestra.

El cálculo se realizó utilizando el programa Epi Info 6 (Centers of Disease Control and Prevention, USA), tomando en cuenta los siguientes parámetros:

- Intervalo de confianza: 95%
- Poder: 80%
- Relación enfermos/no enfermos: 1:2
- Frecuencia de exposición de los no enfermos: 0.5%
- Frecuencia de exposición de los enfermos: 20%

Toma de Muestras y Recolección de Datos.

Previo consentimiento informado se tomó 5ml de muestra sanguínea por venopunción de vena cubital en tubos que contienen 7.5mg de EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) y 5ml en tubos sin anticoagulante. Las muestras se centrifugaron a 3000 revoluciones/min por 10 minutos a 4° C. El plasma y el suero se separaron y almacenaron a -70° C hasta ser analizados.

Los niveles séricos de tiroxina total (T4), triyodotironina total (T3), tiroxina libre (T4-l) y hormona estimulante de tiroides (TSH) se determinaron con radioinmunoanálisis utilizando estuches comerciales. Los niveles séricos de estradiol se determinaron mediante radioinmunoanálisis utilizando estuches comerciales (Cis Bio Internacional) con una sensibilidad del 95%, especificidad 100% y un coeficiente de variación del 3.5-4%. Se reunió la información de manera directa mediante una cédula de recolección de datos (anexo 1). Los datos clínicos de las pacientes y sus neonatos se tomaron de los expedientes clínicos correspondientes.

Análisis Estadístico.

Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS 12.0 para Windows. Estadística descriptiva: se calcularon medias y desviaciones estándar de los datos. Estadística comparativa: para el análisis comparativo de las pacientes con preeclampsia y las embarazadas normotensas se utilizó la prueba t de Student. Se utilizó análisis de varianza (ANOVA) para el análisis comparativo de los resultados de preeclampsia leve,

preeclampsia severa y embarazos normales. La correlación de variables se analizó con el prueba paramétrica de Pearson.

VARIABLES ANALIZADAS.

VARIABLES INDEPENDIENTES

1. Embarazo normal
2. Preeclampsia
 - a. Leve
 - b. Severa

VARIABLES DEPENDIENTES ANALIZADAS

3. TSH..... cuantitativa (mU/L)
4. T3..... cuantitativa (ng/dl)
5. T4..... cuantitativa (μ g/dl)
6. T4-I cuantitativa (pg/ml)
7. E2 cuantitativa (ng/ml)
8. Peso neonatal..... cuantitativa (gramos)
 - a. bajo peso al nacer..... nominal (sí ó no)
 - b. peso neonatal normal nominal (sí ó no)
9. Edad gestacional
 - a. Producto pretérmino nominal (sí ó no)
 - b. Producto de término nominal (sí ó no)
10. Eutiroidea nominal (sí ó no)
11. Alteración tiroidea
 - a. Hipotiroidismo primario nominal (sí ó no)
 - b. Hipotiroidismo subclínico nominal (sí ó no)
 - c. Hipertiroidismo primario nominal (sí ó no)
 - d. Hipertiroidismo subclínico nominal (sí ó no)

DEFINICIÓN DE VARIABLES.

1. Embarazo normal fue definido como la gestación con producto único en una mujer con tensión arterial normal sin proteinuria, que finaliza su gestación posterior a las 37 semanas con un neonato sano con peso adecuado para la edad gestacional.
2. Preeclampsia
 - a. La Preeclampsia fue definida de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia como la presencia de cifras tensionales $\geq 140/90$ mmHg en embarazos mayores de 20 semanas de

gestación, 2 tomas con diferencia de 6 hrs y proteinuria $\geq 300\text{mg}$ en 24hrs ó $\geq 1+$ (30mg/dl) por labstix.^{21,22}

- b. Preeclampsia severa fue definida con la presencia de uno o más de los siguientes datos: tensión arterial sistólica ≥ 160 mmHg, tensión arterial diastólica ≥ 110 mmHg, proteinuria $\geq 5\text{gr}$ en 24 horas, síntomas de vasoespasmo (cefalea, dolor epigástrico, dolor en cuadrante superior derecho, fotopsias, tinnitus), oliguria ($< 500\text{ml}$ en 24hrs), trombocitopenia ($< 100,000/\text{mm}^3$), elevación de enzimas hepáticas, oligohidramnios (índice de líquido amniótico $< 5\text{cm}$), restricción de crecimiento intrauterino (peso neonatal menor al percentil 10 para la edad gestacional).²²
3. TSH. Nivel sérico de hormona estimulante de tiroides (mU/L)
4. T3. Nivel sérico de triyodotironina total (ng/dl)
5. T4. Nivel sérico de tetrayodotironina total ($\mu\text{g/dl}$)
6. T4 libre. Nivel sérico de tetrayodotironina libre (pg/ml)
7. E2. Nivel sérico de Estradiol (ng/ml)
8. Peso neonatal
 - a. Bajo peso al nacer es todo neonato con un peso menor a 2500gr.
 - b. Peso neonatal normal es todo recién nacido con peso mayor ó igual a 2500gr.
9. Edad gestacional. Se determinó con la fecha del último período menstrual y fue confirmado en caso necesario por examen ultrasonográfico.
 - a. Producto pretérmino es todo neonato con edad gestacional menor de 37 semanas.
 - b. Producto de término es todo neonato con edad gestacional ≥ 37 semanas
10. Eutiroidea. Cuando la determinación de TSH está dentro de los rangos normales ($0.3\text{-}3.0\text{mU/L}$)
11. Alteración tiroidea
 - a. Hipotiroidismo primario. Toda paciente con nivel sérico de TSH $\geq 3.0\text{mU/L}$ y nivel sérico de T4 libre menor de 6.8pg/ml .
 - b. Hipotiroidismo subclínico. Toda paciente con nivel sérico de TSH $\geq 3.0\text{mU/L}$ con nivel sérico de T4 libre mayor de 6.8pg/ml .
 - c. Hipertiroidismo primario. Cuando la determinación de TSH es menor de 0.3mU/L y el nivel de T4 libre mayor de 20pg/dl .
 - d. Hipertiroidismo subclínico. Cuando la determinación de TSH es menor de 0.3mU/L con un nivel de T4 libre normal ($6.8\text{-}20\text{pg/ml}$)

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

El estudio fue sometido y aprobado por el comité de Ética del Hospital de Ginecología y Obstetricia “Luis Castelazo Ayala”, se solicitó a las pacientes su aceptación a través de una carta de consentimiento informado para su participación en el estudio (anexo 2).

RESULTADOS.

Las características clínicas y demográficas de los tres grupos se muestran en la Tabla 1. No se encontró diferencia significativa en la edad materna y paridad entre las pacientes con preeclampsia leve y severa con respecto al grupo control; aunque sí se encontró diferencia en el peso y la edad gestacional neonatal.

Al hacer el análisis comparativo de las pruebas de función tiroidea y el nivel de estradiol sérico materno entre los tres grupos, se encontró una concentración significativamente mayor de TSH así como una concentración significativamente menor de estradiol y T4 total en las pacientes con preeclampsia severa; aunque la concentración de T3 total y T4 libre no mostró diferencia significativa entre las pacientes con preeclampsia y el grupo control (Tabla 2). Se encontró un 58% de alteraciones tiroideas en las pacientes con preeclampsia severa (35.5% hipotiroidismo subclínico y 22.6% hipotiroidismo primario), un 20% en las pacientes con preeclampsia leve (Tabla 3). La frecuencia de hipotiroidismo en el grupo control fue del 15% encontrándose un caso de hipotiroidismo primario (1.7%) (Gráfica 1); la cual fue significativamente menor al compararlo con la prevalencia de hipotiroidismo en pacientes con preeclampsia (leve y severa) (Gráfico 2). La concentración de estradiol sérico fue significativamente menor en las pacientes con preeclampsia (leve y severa) en comparación con el grupo de embarazo normal, $P < .01$; aunque no se encontró diferencias significativas en la concentración de TSH, T3 total, T4 total y T4 libre en ambos grupos (Gráfico 3).

Se encontraron 13 casos de bajo peso neonatal; 2 de las 30 pacientes con preeclampsia leve (6.7%) y 17 de las 31 pacientes con preeclampsia severa (54.8%), $P < .01$; así como 15 casos de productos pretérmino; 3 en el grupo de preeclampsia leve (10%) y 12 en el grupo de preeclampsia severa (38.7%), $P < .01$ (Tabla 4). No se encontró correlación significativa entre las pruebas de función tiroidea y el peso neonatal (Tabla 5); así como los niveles séricos de estradiol con los niveles de TSH, T3 total, T4 total y T4 libre en ambos grupos (Tabla 6).

DISCUSIÓN.

Diversos estudios han reportado que la incidencia de hipotiroidismo subclínico en el embarazo normal varía del 1-10%,^{2,3,9,,13,18} estudios que utilizaron el nivel de TSH superior al percentil 97.5 (> de 4.0 mU/L) para el diagnóstico de hipotiroidismo.

Se ha reportado una mayor prevalencia de hipotiroidismo en las pacientes con preeclampsia (8-33%);^{14,36,37,39} el mayor porcentaje reportado fue encontrado en el estudio de Buimer³⁹ con un 33%, cuyas variables utilizadas para el diagnóstico de hipotiroidismo fueron TSH >4.0 mU/L y T4 libre < 9.0 pM.

En el presente estudio se encontró una prevalencia del 38% de hipotiroidismo en las pacientes con preeclampsia y 15% en aquellas con embarazo normal; cifras que superan los resultados de estudios previos, siendo la más alta prevalencia en el grupo de preeclampsia severa (58%). La concentración de TSH fue significativamente mayor y la concentración de T4 total significativamente menor en el grupo de preeclampsia severa con respecto al grupo de preeclampsia leve y embarazo normal, lo cual coincide con lo publicado por Lao desde 1988.^{14,36,37}

La causa posible por la cual se encontró mayor frecuencia de trastornos tiroideos en el embarazo normal y en las pacientes con preeclampsia con respecto a los estudios previamente publicados, además de la diferente población estudiada, es el haber utilizado un menor nivel de TSH para el diagnóstico de hipotiroidismo de acuerdo a los rangos de normalidad publicados por la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos de 0.3 a 3.0mU/L; y el nivel de T4 libre en el percentil 2 (6.8pg/ml) de acuerdo al estudio publicado por Casey en el año 2005.¹³

Aunque los estudios comparativos del nivel de estrógenos en preeclampsia y embarazo normal son controversiales; ya que algunos estudios no han encontrado diferencia significativa entre ambos grupos,³²⁻³⁴ y otros reportaron una menor concentración de estradiol en las pacientes con preeclampsia;^{27,28} el presente estudio encontró una concentración significativamente menor de estradiol en las pacientes con preeclampsia respecto a aquellas con embarazo normal ($P<.01$) con una mayor diferencia significativa en el grupo de preeclampsia severa ($P<.001$); sin embargo no se encontró correlación entre los bajos niveles de estradiol con las diferentes pruebas de función tiroidea y con el bajo peso neonatal encontrado en este grupo de pacientes.

Aunque el bajo peso neonatal predomina en las pacientes con preeclampsia severa, no tiene relación con los niveles de tirotropina ó estradiol séricos.

Las pacientes con preeclampsia presentan una mayor prevalencia de disfunción tiroidea y menor concentración de estradiol sérico predominantemente en aquellas con preeclampsia severa en comparación con las pacientes con embarazo normal; sin embargo, esta alteración tiroidea no se correlaciona con los bajos niveles de estradiol reportados, por lo que la etiología de la disfunción tiroidea en preeclampsia se desconoce.

Tabla I. Características Clínicas y Demográficas

	Grupo 1 Embarazo normal n=60	Grupo 2 Preeclampsia Leve n=30	Grupo 3 Preeclampsia severa n=31
Edad (años)	26.3 ± 5.16	27.5 ± 0.91 [§]	27.2 ± 6.5 [§]
Gesta	2.0 ± 1.1	1.7 ± 0.91 [§]	1.68 ± 0.98 [§]
Edad gestacional neonatal (sem)	39.0 ± 1.0	38.0 ± 2.0*	36.5 ± 3.3*
Peso neonatal (gr)	3129 ± 369	3011 ± 559 [§]	2383 ± 740*

* $P < 0.05$ con respecto al grupo 1

* $P < 0.01$ con respecto al grupo 1

[§] No significativo con respecto al grupo 1 ($P > 0.05$)

Tabla II. Función tiroidea materna y niveles de estradiol.

	Grupo 1 Embarazo normal n=60	Grupo 2 Preeclampsia Leve n=30	Grupo 3 Preeclampsia severa n=31
TSH (mU/L)	2.16 ± 1.0	2.00 ± 0.8 [§]	3.08 ± 1.3 *
T3 total (ng/dl)	133.75 ± 19.0	133.43 ± 20.9 [§]	125.28 ± 35.8 [§]
T4 total (µg/dl)	10.16 ± 1.8	10.65 ± 2.6 [§]	9.11 ± 2.3 *
T4 libre (pg/ml)	7.85 ± 1.5	7.73 ± 2.3 [§]	7.35 ± 1.65 [§]
Estradiol (ng/ml)	26.82 ± 10.8	24.8 ± 13.0 [§]	17.62 ± 13.9 *

* $P < 0.05$ con respecto al grupo 1

* $P < 0.01$ con respecto al grupo 1

[§] No significativo con respecto al grupo 1 ($P > 0.05$)

Tabla III. Alteraciones tiroideas.

	Grupo 1 Embarazo normal n=60	Grupo 2 Preeclampsia Leve n=30	Grupo 3 Preeclampsia severa n=31
Eutoroides	85% (51)	80% (24) [§]	41.9% (13)*
Hipotiroidismo subclínico	13.3% (8)	13.3% (4) [§]	35.5% (11)*
Hipotiroidismo primario	1.7% (1)	3.3% (1)*	22.6% (7)*
Hipertiroidismo subclínico	0	3.3% (1)*	0
Total	15% (9)	20% (6)	58.1%(18)

* $P < 0.05$ con respecto al grupo 1

* $P < 0.01$ con respecto al grupo 1

[§] No significativo con respecto al grupo 1 ($P > 0.05$)

Tabla IV. Resultados neonatales

	Grupo 1 Embarazo normal n=60	Grupo 2 Preeclampsia Leve n=30	Grupo 3 Preeclampsia severa n=31
--	---	---	---

Bajo peso neonatal (<2500gr)	0%	6.7%(2) *	54.8%(17) *
Pretérmino (<37sem)	0%	10%(3) *	38.7%(12) *

* $P < 0.01$ con respecto al grupo 1

Tabla V. Correlación entre el Peso Neonatal y las Pruebas de Función Tiroidea Materna o Estradiol.

	Grupo 1 Embarazo normal		Grupo 2 Preeclampsia	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
PN-TSH	-0.164	NS	-0.216	NS
PN-T4L	0.046	NS	0.029	NS

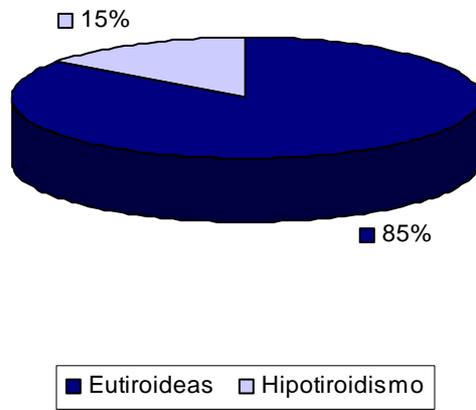
r = coeficiente de correlación; PN = peso neonatal; TSH = tirotrópina; T3 = triyodotironina total; T4= tiroxina total; T4L = tiroxina libre; E2 = estradiol
 * $P < 0.05$ con respecto al grupo 1; * $P < 0.01$ con respecto al grupo 1;
 NS = No significativo ($P > 0.05$)

Tabla VI. Correlación entre los niveles de Estradiol sérico y las Pruebas de Función Tiroidea materna

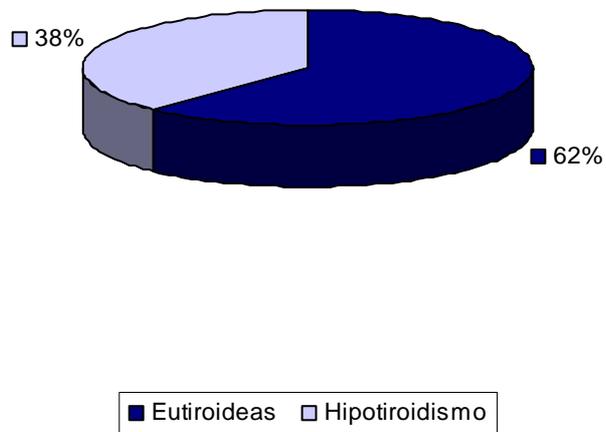
	Grupo 1 Embarazo normal		Grupo 2 Preeclampsia	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
E2-TSH	-0.64	NS	-0.072	NS
E2-T4L	0.097	NS	0.031	NS

Abreviaciones similares a la tabla 5.

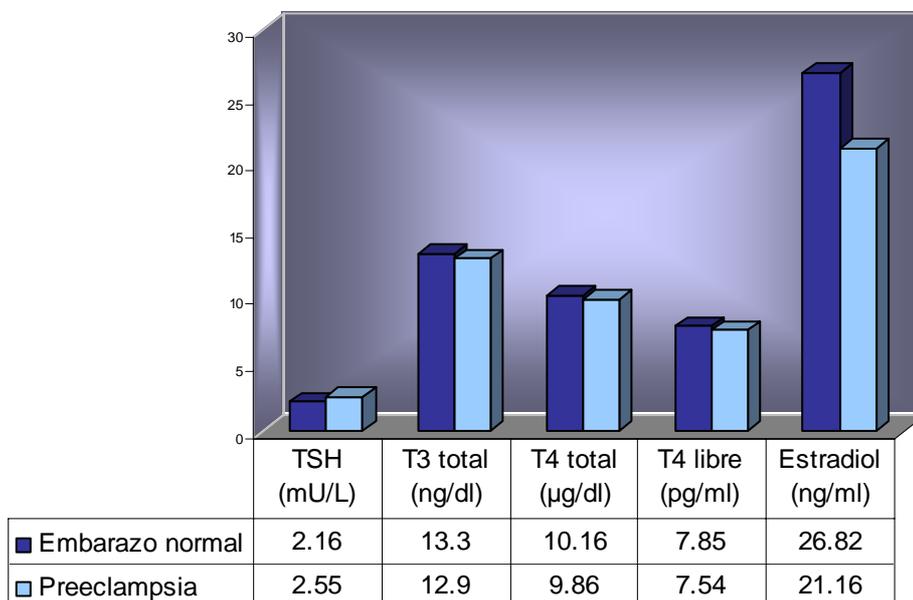
Gráfica 1. Alteración tiroidea en el Embarazo Normal



Gráfica 2. Alteración tiroidea en Preeclampsia



Gráfica 3. Función tiroidea materna y niveles de estradiol



ANEXO 1.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Comparación de las pruebas de función tiroidea y su correlación con el estradiol sérico en preeclampsia y embarazo normal”

Nombre	
Afiliación	
Edad	
Número de embarazo	
Edad gestacional	
Diagnóstico	
Peso neonatal	
Edad gestacional por Capurro	
Hipotiroidismo materno	
Bajo peso al nacer	
Pretérmino	
TSH	
T3	
T4	
T4-libre	
E2	

ANEXO 2



IMSS

Seguridad y Solidaridad Social

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS

Unidad de Atención Médica

Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Delegación Sur del Distrito Federal

U.M.A.E. GINECO-OBSTETRICIA NUM. 4 "Luis Castelazo Ayala"

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN
PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

Lugar y Fecha: México D. F. ____ de _____ de 2006.

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado "**COMPARACIÓN DE LAS PRUEBAS DE FUNCIÓN TIROIDEA Y SU CORRELACIÓN CON EL ESTRADIOL SÉRICO EN PREECLAMPSIA Y EMBARAZO NORMAL**", registrado ante el Comité Local de Investigación de la U.M.A.E. Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala" con el número _____.

El objetivo de este estudio es COMPARAR LA CONCENTRACIÓN DE LAS PRUEBAS DE FUNCIÓN TIROIDEA EN MUJERES CON PREECLAMPSIA CON LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN MUJERES QUE CURSEN UN EMBARAZO SIN ALTERACIONES E IDENTIFICAR SU CORRELACIÓN CON LOS NIVELES SÉRICOS DE ESTRADIOL.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en:

1. Participaré en este estudio desde el momento en que acepte ser incluida y hasta el nacimiento de mi bebé.
2. Después de mi ingreso al Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala" y antes de que nazca mi bebé se me tomará una muestra de sangre de la vena más accesible en mis brazos. En esta muestra de sangre se medirán las concentraciones de los compuestos que se están analizando en este estudio.
3. Después del nacimiento se copiarán de la historia clínica del Hospital los datos del nacimiento de mi bebé (sexo, peso, talla, semanas de gestación), así como datos relacionados con la evolución de mi embarazo y mi atención médica en el hospital.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes: La participación en este estudio no implica ningún riesgo conocido ni para mí, ni para mi bebé. Las molestias que podrían presentarse serían únicamente las relacionadas con la toma de la muestra de sangre. Se me informó también que aunque los resultados de los estudios realizados en mi persona no van a beneficiarme directamente, mi participación en este estudio va a ayudar a mejorar la atención a las mujeres embarazadas que desarrollen preeclampsia.

Las personas que realizan este estudio (investigadores y médicos) se comprometen a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se lleven a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que mi participación es voluntaria y conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Se me ha asegurado también que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se han comprometido a proporcionarme, si lo solicito, la información que se obtenga durante el estudio.

Nombre y firma de la paciente*

Nombre, matrícula y firma del
Investigador principal

Testigo

Testigo

* Añadir el nombre y firma del padre, madre o tutor de la paciente, si ésta es menor de edad.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Brent GA. Maternal thyroid function: Interpretation of thyroid function test in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40:3-15
2. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA, Gorman C, Cooper RS, Weissman NJ. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291:228-238.
3. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Consensus statement: subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:581-585.
4. Glinoer D, De Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, Van Steirteghem A, Kinthaert J, Lejeune B. Regulation of Maternal Thyroid during Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:276-287.
5. Naele D, Burrow G. Thyroid Disease in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004;31:893-905
6. American College of Obstetricians and Gynecologists. Thyroid Disease in Pregnancy. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. ACOG Practice Bulletin no 37. *Obstet Gynecol* 2002;100:387-96
7. Kurioka H, Takahashi K, Miyazaki K. Maternal thyroid function during pregnancy and puerperal period. *Endocrine Journal* 2005;52:587-591.
8. American Association of Clinical Endocrinologists. Medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002;8:457-469.
9. Wier FA, Farley CL. Clinical controversies in screening women for thyroid disorders during pregnancy. *Journal of Midwifery Women's Health* 2006;51(3):152-158.
10. American Association of Clinical Endocrinologists. Subclinical hypothyroidism during pregnancy Position statement from the American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 1999;5:367-368.
11. Davis L, Leveno K, Cunningham G. Hypothyroidism complicating Pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988;72:108-12
12. Pop VJ, Vulsma T. Maternal hypothyroxinaemia during (early) gestation. *Lancet* 2005;365:1604-6.
13. Casey B, Dashe J, Wells E. Subclinical Hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005;105:239-45
14. Lao TT. Thyroid disorders in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17:123-7
15. Idris I, Srinivasan R, Simm A, Page RC. Maternal hypothyroidism in early and late gestation: effects on neonatal and obstetric outcome. *Clin Endocrinol* 2005;63:560-565.
16. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Eng J Med* 1999;341:549-55.
17. Smallridge RC and Ladenson PW. Hypothyroidism in pregnancy: consequences to neonatal health. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2349-2353.
18. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, and Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160:526-534.

19. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:S1-S22
20. Trejo R, CA. Mortalidad Materna, Evolución de su estudio en México en los últimos 25 años. *Gynecol Obstet Mex* 1997;65:317
21. Velasco MV, Navarrete HE, Madrazo MN, Cardona JA. Mortalidad materna por preeclampsia en el Instituto Mexicano del Seguro Social 1987-1996. *Rev Mex IMSS* 1997;35:439-45
22. American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. ACOG practice bulletin no.33. *Obstet Gynecol* 2002;99:159-67
23. Merviel P, Carbillon L, Challier JC, Rabreau M, Beatfils M, Uzan S. Pathophysiology of preeclampsia: links with implantation disorders. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;115:134-47
24. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1359-75
25. Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC. Production and actions of estrogens. *N Eng J Med* 2002;346:340-352.
26. Pepe GJ, Albrecht ED. Regulation of functional differentiation of the placental villous syncytio tropoblast by estrogen during primate pregnancy. *Steroids* 1999;64:624-7
27. Salazar Juárez CM, Romero Arauz JF, Calzada SL, González LS, Martínez Chéquer JC. Comparación de las concentraciones de receptores de estradiol en placentas y de estradiol sérico de mujeres con preeclampsia severa en comparación con mujeres con embarazos normales. *Tesis de Maestría en Ciencias Médicas* 2002; 1-25.
28. Flores-Márquez LC, Martínez Chéquer JC. Comparación de los niveles séricos del factor de crecimiento del endotelio vascular y su correlación con el estradiol sérico en mujeres con preeclampsia severa con respecto a mujeres con embarazos normales. *Tesis de Especialidad en Ginecología y Obstetricia* 2004; 1-24
29. Lehmann WD, Lauritzen CH, Schumann R. In vitro conversion of dehydroepiandrosterone and androstenedione to oestrogens by the microsomes of placentas from normal, toxemic, diabetic and postmature pregnancies. *Acta Endocrinol* 1973;73:771
30. Rahman SA, Mingorani V, Laumas KR. Biosynthesis of oestrogens and their inter-conversion in human placentae from normal and toxemic pregnancies. *Clin Endocrinol* 1975;4:333
31. Salas SP, Marshall G, Gutierrez BL, Rosso P. Time course of maternal plasma volume and hormonal changes in women with preeclampsia or fetal growth restriction. *Hypertension* 2006; 47:203-8.
32. Walsh SW. Progesterone and Estradiol production by normal and preeclamptic placentas. *Obstet Gynecol* 1988;71:222-26
33. Zeisler H, Husslein P, Tempfer C, Jirecek S, Joura EA, Hohlagschwandtner M. Serum levels of estrogens in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:S79.
34. Troisi R, Potischman N, Roberts JM, Ness R, Crombleholme W, Lykins D, Siiteri P, Hoover RN. Maternal serum oestrogen and androgen concentrations in preeclamptic and uncomplicated pregnancies. *Int J Epidemiol* 2003;32:455-460.
35. Leung A, Millar L, Koonings P, Montoro M, Mestman J. Perinatal outcome in Hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993;81:349-53
36. Lao TT, Chin RK, Swaminathan R, Lam YM. Maternal thyroid hormones and outcome of pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:71-4

37. Lao TT, Chin RK, Swaminathan R. Thyroid function in preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:880-3
38. Buimer M, Wassenaar A, Ganzevoort W et al. Transient Hypothyroxinemia in Severe Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;106:973-9.
39. Qublan HS, Al Kaysi IJ, Hindawi IM, Hiasat MS, Awamleh I, et al. Severe pre-eclampsia and maternal thyroid function. *J Obstet Gynaecol* 2003;23:244-6
40. Kaya E, Shanin Y, Ozkececi Z, Pasaoglu H. Relation between birth weight and thyroid function in preeclampsia-eclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1994;37:30-3.
41. Basbug M, Aygen E, Tayyar M. Correlation between Maternal Thyroid function test and Endothelin in preeclampsia-eclampsia. *Obstet Gynecol* 1999;94:551-5