



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO. 4
LUIS CASTELAZO AYALA

PREVALENCIA DE HIPOTIROIDISMO E HIPOTIROXINEMIA AISLADA EN EL
EMBARAZO Y FRECUENCIA DE RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS CON
Y SIN LA APLICACIÓN DE LOS NUEVOS CRITERIOS DE LA *AMERICAN
THYROID ASSOCIATION*
(PARTE II)

R-2014-3606-50

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

DRA. SHARON ESPERANZA BEDWELL CORDERO

TUTOR DE LA TESIS

Dra. en C. Eunice López Muñoz

ASESOR DE LABORATORIO CLÍNICO

Q.F.B. Rosario Guadalupe Chan Verdugo

Ciudad de México, Julio 2016.





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.

CARTA DE ACEPTACIÓN DEL TRABAJO DE TESIS

Por medio de la presente informo que la **Dra. Sharon Esperanza Bedwell Cordero**, residente de la especialidad en Ginecología y Obstetricia ha concluido la escritura de su **tesis y otorgo la autorización para su presentación y defensa de la misma.**

Director de la UMAE No. 4 Hospital de Ginecología y Obstetricia
"Luis Castelazo Ayala", IMSS.

Dr. OSCAR MORENO ÁLVAREZ

Director de Educación e Investigación en Salud, UMAE No. 4 Hospital de Ginecología y
Obstetricia "Luis Castelazo Ayala", IMSS.

Dr. JUAN CARLOS MARTÍNEZ CHEQUER.

Investigador Asociado A, Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva
Coordinación de Investigación en Salud, IMSS.

Tutor de Tesis

DRA. EN C. EUNICE LÓPEZ MUÑOZ

AGRADECIMIENTOS

El presente proyecto de investigación se pudo llevar a cabo gracias a un conjunto de personas que se volvieron durante el proceso muy importantes para mí, y otras más que siempre han estado apoyándome en todo durante mi vida profesional. Así a través de este apartado me permito otorgarles mi más grande agradecimiento por todo su apoyo, tiempo y dedicación.

A mi tutora de tesis, la Dra. en C. Eunice López Muñoz, quien con su paciencia, tranquilidad, apoyo, y su gran profesionalismo me guió con tiempo y forma para la realización y conclusión de este importante proyecto.

A la Q.F.B. Rosario Guadalupe Chan Verdugo, quien me brindó los datos necesarios para poder llevar a cabo la investigación y la base de datos logrando obtener los resultados aquí planteados. Gracias por su esfuerzo y dedicación.

A mis padres, quienes durante este tiempo han logrado el equilibrio en mí para poder estar lejos de ellos y lograr un paso más en este arduo camino. A mi madre que con su gran amor y apoyo me ha convertido en una mujer dedicada y responsable. Gracias por ser la base de mi vida... los amo.

A mi abuelita, ese ser querido que siempre me daba sabios consejos, que me amo de manera incondicional y que desde el cielo continua guiándome, siempre estarás conmigo.

A ese ser que ha estado en las buenas y en las malas tomándome de la mano para no caer, apoyándome e impulsándome... Gracias Cielo.

Y por último a Dios, que me ha dado la fuerza y la sabiduría para salir adelante.

A todos mil gracias... y que Dios los bendiga hoy y siempre.

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
Agradecimientos	3
Índice de tablas, gráficos y figuras	4
Abreviaturas	8
Resumen	9
Marco teórico	13
Antecedentes	19
Justificación	21
Planteamiento del problema	22
Pregunta de investigación	23
Objetivos	24
Hipótesis	25
Material y métodos	26
Diseño del estudio	26
Ubicación y población de estudio	26
Tamaño de la muestra y muestreo	26
Criterios de selección	27
Variables de estudio	28
Estrategia de trabajo	36
Análisis estadístico	38
Aspectos éticos	39
Recursos, financiamiento y factibilidad	40
Resultados	42
Discusión	71
Conclusiones	78
Referencias	80
Anexos	83

ÍNDICE DE TABLAS

		Pág.
Tabla 1.	Diagnóstico de hipotiroidismo e hipotiroxinemia aislada	14
Tabla 2.	Factores de riesgo para disfunción tiroidea en el embarazo	17
Tabla 3.	Tabla de variables	26
Tabla 4.	Antecedentes gineco obstétricos	41
Tabla 5.	Valores obtenidos en las determinaciones de TSH y T4L	47
Tabla 6.	Valores obtenidos por trimestre de la gestación en las determinaciones de TSH y T4L	49
Tabla 7.	Frecuencia de diagnóstico de hipotiroidismo clínico	51
Tabla 8.	Frecuencia de diagnóstico de hipotiroidismo subclínico	53
Tabla 9.	Frecuencia de diagnóstico de hipotiroxinemia aislada	55
Tabla 10.	Hallazgos de los recién nacidos	66

ÍNDICE DE GRÁFICOS

		Pág.
Gráfico 1.	Distribución de la variable edad	40
Gráfico 2.	Edad gestacional de la primera consulta	42
Gráfico 3.	Etapa en que la que se realizó el diagnóstico de alteración tiroidea	43
Gráfico 4.	Edad en que realizó el diagnóstico de alteración tiroidea (previo a la gestación)	43
Gráfico 5.	Perfil tiroideo	44
Gráfico 6.	Diagnóstico clínico establecido en la primera consulta	45
Gráfico 7.	Otros antecedentes patológicos	45
Gráfico 8.	Media de las determinaciones de TSH y T4L realizadas durante el embarazo	47
Gráfico 9.	Perfiles tiroideos realizados/ 1000 consultas otorgadas 2015	57
Gráfico 10.	Tasa de prevalencia de hipotiroidismo clínico/1000 consultas	58
Gráfico 11.	Tasa de prevalencia de hipotiroidismo subclínico/1000 consultas	59
Gráfico 12.	Tasa de prevalencia de hipotiroxinemia aislada/1000 consultas	60
Gráfico 13.	Amenaza de parto pretérmino hipotiroidismo clínico	61
Gráfico 14.	Amenaza de parto pretérmino en hipotiroidismo subclínico	62
Gráfico 15.	Amenaza de parto pretérmino en hipotiroxinemia aislada	62
Gráfico 16.	Frecuencia de enfermedad hipertensiva	63
Gráfico 17.	Frecuencia de diabetes mellitus	64
Gráfico 18.	Frecuencia de alteraciones del crecimiento fetal	65
Gráfico 19.	Sexo neonatal	66
Gráfico 20.	Peso neonatal en hijos de madre con hipotiroidismo clínico	67
Gráfico 21.	Talla neonatal en hijos de madre con hipotiroidismo clínico	68
Gráfico 22.	Capurro en hijos de madre con hipotiroidismo clínico	68

ÍNDICE DE FIGURAS

		Pág.
Figura 1.	Algoritmo de procedimientos	35

ABREVIATURAS

TSH: Hormona estimulante de tiroides
ATA: *American Thyroid Association*
UMAE: Unidad Médica de Alta Especialidad
TH: Hormonas tiroideas
TBG: Globulina de unión a tiroxina
FT4/T4L: Tiroxina libre
TT4: Tiroxina
TT3: Triyodotironina
β-hCG: Fracción beta de hormona gonadotropina coriónica
ETA: *European Thyroid Association*
OMS: Organización mundial de la salud
µg: Microgramos
µU/ml: Microunidades por mililitro
TPO: Anticuerpos antiperoxidasa
Kg/m²: Kilogramos por metro cuadrado
INF- α: Interferon alfa
UCIN: Unidad de cuidados intensivos neonatales
µg/dl: Microgramos por decilitro
nmol/l: Nanomoles por litro
ng/dl: Nanogramos por decilitro
SDG: Semanas de gestación
µg/día: Microgramos por día
g: Gramos
DHL: Deshidrogenasa láctica
P: Percentil
ADA: *American Diabetes Association*
HGO4: Hospital de Gineco Obstetricia No. 4
UIM: Unidad de Investigación Médica
RCIU: Restricción en el crecimiento intrauterino
DE: Desviación estándar

PREVALENCIA DE HIPOTIROIDISMO E HIPOTIROXINEMIA AISLADA EN EL EMBARAZO Y FRECUENCIA DE RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS CON Y SIN LA APLICACIÓN DE LOS NUEVOS CRITERIOS DE LA *AMERICAN THYROID ASSOCIATION* (PARTE II).

RESUMEN

Antecedentes: El hipotiroidismo clínico materno se asocia a mayor frecuencia de complicaciones perinatales y alteraciones en el desarrollo neurocognitivo del producto de la gestación, sin embargo, aun cuando algunos estudios han relacionado también al hipotiroidismo subclínico y con menos frecuencia a la hipotiroxinemia aislada, con efectos perinatales adversos, no se ha evidenciado del todo su participación en alteraciones neuroconductuales. Llama particularmente la atención el hecho que, los puntos de referencia de TSH (Hormona Estimulante de Tiroides) sérica, para establecer el diagnóstico de hipotiroidismo durante la gestación, con frecuencia son los propuestos por el fabricante de los reactivos y sin cambio con respecto a los puntos de corte para mujeres no embarazadas. En 2011, la *American Thyroid Association (ATA)*, basada en los cambios fisiológicos que ocurren durante el embarazo, en cuanto a niveles de hormonas tiroideas y TSH se refiere, propuso nuevos puntos de corte para el diagnóstico de hipotiroidismo durante el embarazo.

Objetivo: Identificar diferencias en la prevalencia de hipotiroidismo clínico, subclínico e hipotiroxinemia aislada y en la frecuencia de resultados perinatales adversos, con el uso de valores de referencia de TSH recomendados por el fabricante de reactivos de laboratorio vs. los de la ATA.

Material y Métodos: Estudio observacional, descriptivo, comparativo y retrospectivo, que incluyó todas las pacientes embarazadas en quienes se realizó perfil tiroideo y cuyo embarazo fue vigilado y resuelto en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala", IMSS, en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2015. Se realizó estadística descriptiva para cada una de las variables de estudio, con frecuencias y tablas para las variables cualitativas y medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas. Se realizó cálculo de tasa de prevalencia y prueba X^2 o exacta de Fisher para comparar la frecuencia de hipotiroidismo clínico, subclínico e hipotiroxinemia aislada, tomando en cuenta el punto de corte establecido por el fabricante de reactivos de laboratorio vs. el sugerido por la ATA.

Resultados: Se incluyeron 480 pacientes embarazadas en quienes se realizó perfil tiroideo en el año 2015 (algunas pacientes contaban con perfil tiroideo previo en 2014). La edad promedio de las pacientes fue de 32.77 años. El promedio de edad gestacional en que se otorgó la primera consulta en la UMAE HGO4 fue a las 15.93 SDG. El 78% de las pacientes contaban con diagnóstico de hipotiroidismo pregestacional. En 294 pacientes se confirmó el diagnóstico en la primera consulta: el 75% se clasificó como hipotiroidismo primario, el 11% como hipotiroidismo secundario, el 7% como hipertiroidismo, el 5% como hipotiroidismo subclínico y el 2% como hipotiroxinemia aislada. En pacientes con hipotiroidismo, se inició o continuó Levotiroxina en el 73% y con Novotiral en el 0.1% de los casos. Se dio seguimiento solicitando perfil tiroideo (TSH y T4L o sólo TSH) de 1 a 5 ocasiones. En la primer determinación hormonal el promedio de TSH fue de 2.94 $\mu\text{U/ml}$ (DE ± 5.03) y el promedio de T4L fue de 1.08 ng/dl (DE ± 0.88). En la segunda determinación hormonal el promedio de TSH fue de 2.73 $\mu\text{U/ml}$ (DE ± 5.30) y el promedio de T4L fue de 1.05 ng/dl (DE ± 0.85). En la tercera determinación hormonal el promedio de TSH fue de 1.95 $\mu\text{U/ml}$ (DE ± 2.88) y el promedio de T4L fue de 1.09 ng/dl (DE ± 0.98). En la cuarta determinación hormonal el promedio de TSH fue de 2.31 $\mu\text{U/ml}$ (DE ± 3.04) y el promedio de T4L fue de 1.15 ng/dl (DE ± 1.34). En la quinta y última determinación hormonal el promedio de TSH fue de 1.41 $\mu\text{U/ml}$ (DE ± 1.57) y el promedio de T4L fue de 1.03 ng/dl (DE ± 0.30). Se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de casos diagnosticados con hipotiroidismo clínico en la primera cuantificación ($p=0.008$) y en la segunda cuantificación ($p=0.04$), siendo mayor la frecuencia al tomar los criterios de la ATA que al tomar los de la UMAE HGO4. La prevalencia por cada 1000 consultas otorgadas a pacientes con embarazo de alto riesgo según los criterios de la UMAE HGO4 y la ATA fue: de hipotiroidismo clínico 2.07 y 2.91; de hipotiroidismo subclínico 2.27 y 3.16 y de Hipotiroxinemia aislada 7.10 y 5.43 respectivamente. En los resultados perinatales, se incluyeron a 333 mujeres que contaban con el primer perfil tiroideo realizado en la UMAE HGO4. La frecuencia de enfermedad hipertensiva fue del 16.81; donde el diagnóstico más frecuente fue hipertensión gestacional leve (7.1%) y preeclampsia

severa (5%). El 15.61% de las pacientes presentaron intolerancia a los carbohidratos, y el 20.1% diabetes mellitus. En las alteraciones del crecimiento fetal, el diagnóstico más frecuente correspondió a restricción del crecimiento tipo I (12%) y peso bajo para la edad gestacional (6%). La interrupción del embarazo en un 57.1% fue por cesárea. En cuanto a los hallazgos de los recién nacidos, el sexo más frecuente fue el femenino (53%), con un promedio de peso neonatal de 2895.14 g (DE \pm 589.62). La calificación Apgar promedio al minuto y cinco minutos de vida, fue de 7.87 (DE \pm 1.07) y 8.77 (DE \pm 0.793) respectivamente. La edad gestacional promedio por Capurro fue de 37.85 semanas (DE \pm 2.25). No se reportaron casos de muerte materna o de muerte neonatal. **Conclusiones:** La frecuencia y prevalencia de hipotiroidismo clínico se incrementa con el uso de los nuevos criterios de la ATA, mientras que el hipotiroidismo subclínico y de la hipotiroxinemia aislada disminuye, por lo que se sugiere el uso de los criterios de la ATA para establecer el diagnóstico y efectuar el seguimiento de las pacientes con hipotiroidismo durante la gestación. Existe un retraso en el otorgamiento de la primera consulta por servicios de alta especialidad, para el seguimiento y control de las pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo previo a la gestación (probablemente por falta de planeación y desconocimiento de las pacientes de la importancia del control, retraso en el trámite administrativo para el envío a nuestra UMAE, o bien, saturación de servicios). En lo que respecta a los resultados perinatales y neonatales, la frecuencia de amenaza de parto pretérmino, enfermedad hipertensiva, diabetes mellitus y alteraciones en el crecimiento fetal, fueron similares a la reportada en la literatura para las pacientes con hipotiroidismo clínico, subclínico e hipotiroxinemia aislada, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en su frecuencia con el uso de los criterios de la UMAE HGO4 o de la ATA. Lo ideal sería que nuestra población tomara sus propios rangos de referencia en cuestión a los perfiles tiroideos, ya que existe variabilidad entre diversas poblaciones, sin embargo, por el momento, se sugiere el uso de los criterios de la ATA para establecer el diagnóstico y efectuar el seguimiento de las pacientes con hipotiroidismo durante la gestación, ya que usándolos se ha demostrado que se detectan más casos, permitiendo el ajuste del tratamiento. Se sugiere el seguimiento pediátrico y neurológico de los hijos de estas pacientes para determinar si existen diferencias en la prevalencia de alteraciones del crecimiento y desarrollo al largo plazo, al utilizar los criterios sugeridos por el fabricante de reactivos de laboratorio en la UMAE HGO4 en comparación con los sugeridos por la ATA para el diagnóstico de hipotiroidismo clínico, subclínico e hipotiroxinemia aislada.

PREVALENCE OF HYPOTHYROIDISM AND ISOLATED HYPOTHYROXINEMIA IN PREGNANCY AND ADVERSE PERINATAL OUTCOMES FREQUENCY WITH AND WITHOUT THE AMERICAN THYROID ASSOCIATION NEW CRITERIA IMPLEMENTATION (PART II)

SUMMARY

Background: Overt maternal hypothyroidism is associated with increased of perinatal complications and impaired fetal neurocognitive development. However, even though some studies have linked to subclinical hypothyroidism, and less often, isolated hypothyroxinemia to adverse perinatal outcomes, have not entirely shown participation in neurobehavior disorders. Particularly draws attention to the benchmarks of TSH (proposed Thyroid Stimulating Hormone Thyroid) levels to diagnose of hypothyroidism during pregnancy are often proposed by the reagents manufacturer without changing the cutoffs for nonpregnant women. In 2011, the American Thyroid Association (ATA), based on the levels of thyroid hormones and TSH physiological changes during pregnancy, proposed new cutoffs to diagnose hypothyroidism during pregnancy. **Objective:** To identify the prevalence of overt hypothyroidism, subclinical hypothyroidisms and isolated hypothyroxinemia differences, and adverse perinatal outcomes frequency with TSH cutoff recommended by the laboratory reagents manufacturers vs ATA. **Material and Methods:** Observational, descriptive, comparative, retrospective study, that included all pregnant patients who performed thyroid function and pregnancy were followed and delivery in the UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala", IMSS between January 1th, 2015 to December 31, 2015. Descriptive analysis was performed for each variable, frequencies and tables for qualitative variables and measures of central tendency and dispersion for the quantitative variables. Prevalence, X² test and Fisher's exact test were calculated to compare overt hypothyroidism, subclinical hypothyroidisms and isolated hypothyroxinemia using both cutoff: recommended by the laboratory reagents manufacturers vs ATA. **Results:** 480 pregnant patients were included that thyroid function was performed during 2015 (some patients had thyroid function tests 2014). The patients average age was 32.77 years. The gestational age average in the first medical visit at HGO4 UMAE was 15.93 weeks. 78% of patients were diagnosed hypothyroidism prior to pregnancy. 294 patients were confirmed diagnosis at the first medical visit: 75% as primary hypothyroidism, 11% secondary hypothyroidism, 7% hyperthyroidism, 5% subclinical hypothyroidism and 2% isolated hypothyroxinemia. Hypothyroidism patients was initiated or continued Levothyroxine in 73% and Novotiral in 0.1% of cases. Monitoring thyroid test was in 1 to 5 times (TSH and FT4 or TSH only). Average TSH was 2.94 μ U/ml (SD \pm 5.03) and FT4 was 1.08 ng/dl (\pm 0.88) at the first quantitation. At the time of the second one was 2.73 μ U/ml (SD \pm 5.30) and 1.05 ng/dl (\pm 0.85), for TSH and FT4, respectively. In the third quantitation the average TSH was 1.95 μ U/ml (SD \pm 2.88) and FT4 was 1.09 ng/dl (\pm 0.98). Average, in the fourth quantitation, TSH was 2.31 μ U/ml (SD \pm 3.04) and FT4 1.15 ng/dl (\pm 1.34). In the fifth and final hormone TSH quantitation, average was 1.41 μ U/ml (SD \pm 1.57) and FT4 was 1.03 ng/dl (\pm 0.30). The overt hypothyroidism diagnosed was statistically significant difference at the first and second quantification ($p = 0.008$ and $p = 0.04$, respectively) with higher frequency using ATA criteria then UMAE HGO4 criteria. Patients prevalence with high-risk pregnancy according to the UMAE HGO4 and the ATA criteria was: overt hypothyroidism 2.07 and 2.91; subclinical hypothyroidism 2.27 and 3.16 and 7.10 and 5.43 isolated hypothyroxinemia, respectively, per 1,000 medical visit. Adverse perinatal outcomes analysis were included 333 women with the first thyroid tests performed in the UMAE HGO4. Hypertensive disease frequency was 16.81%. Mild gestational hypertension (7.1%) and severe preeclampsia (5%) were the more common diagnosis. 15.61% had impaired glucose tolerance and 20.1% diabetes mellitus. Intrauterine growth restriction type I was found in 12% and low weight for gestational age in 6%. Delivery was cesarean section in 57.1% of cases. Finding on birth was: female sex on 53% cases, birth weight average was 2895.14 g (DE \pm 589.62), Apgar score average at one and five minute after birth was 7.87 (SD \pm

1.07) and 8.77 (SD \pm 0.793), respectively. Gestational age average was 37.85 weeks (DE \pm 2.25) by capurro method. No cases of maternal death or neonatal death were reported. **Conclusions:** Hypothyroidism prevalence and frequency increase with ATA criteria, while subclinical hypothyroidism and isolated hypothyroxinaemia decreases, so the use of ATA criteria for a given diagnosis and monitoring of pregnancy is suggested. There is a delay in the first medical appointment in highly specialized services for monitoring and management of patient with prior diagnosis hypothyroidism (probably by the lack of planning and patients ignorance of the importance of control, delay in administrative procedure for sending our UMAE, or saturation services). In regards perinatal and neonatal outcomes, the frequency of preterm labor, hypertensive disease, diabetes mellitus and impaired fetal growth, were similar to those reported in the literature for patients with overt hypothyroidism, subclinical and isolated hypothyroxinemia, although, there were no statistically significant difference in frequency using UMAE HGO4 or ATA criteria. Ideally, our people take their own reference ranges concerned to thyroid tests, as there is variability between different populations, however, for the moment, using the ATA criteria is suggested to establish diagnosis and perform monitoring of patients with hypothyroidism during gestation because using them, has been shown detect more cases, allowing treatment adjustment. Pediatric and neurological monitoring of the newborn of this patients is suggested to determine whether there are differences in the prevalence of long term abnormal growth and development, using the criteria suggested by the laboratory reagents manufacturers at UMAE HGO4 compared to ATA suggested for diagnostic of hypothyroidism, subclinical hypothyroidism and isolated hypothyroxinemia.

PREVALENCIA DE HIPOTIROIDISMO E HIPOTIROXINEMIA AISLADA EN EL EMBARAZO Y FRECUENCIA DE RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS CON Y SIN LA APLICACIÓN DE LOS NUEVOS CRITERIOS DE LA *AMERICAN THYROID ASSOCIATION* (PARTE II).

MARCO TEÓRICO

Hormonas tiroideas durante el embarazo

Existe evidencia del papel fundamental de las hormonas tiroideas (TH) durante la gestación, particularmente en el proceso de implantación y estadios tempranos del desarrollo embrionario (1). Durante el embarazo normal ocurren múltiples cambios en la fisiología de la glándula tiroides materna para mantener un adecuado nivel de TH en cada fase de la gestación (2). Durante el embarazo, la concentración de globulina de unión a tiroxina (TBG) se incrementa 2-3 veces, tanto por mayor síntesis hepática, como por incremento en la sialilación de la TBG (ambas relacionadas con la alta concentración de estrógenos). El incremento en los niveles séricos de TBG produce reducción temporal de tiroxina libre (FT4) e incremento en los niveles de hormona estimulante de tiroides (TSH), la cual a su vez estimula a la glándula tiroidea. Las hormonas tiroideas tiroxina (TT4) y triyodotironina (TT3) totales, se incrementan levemente durante las fases tempranas del embarazo, alcanzando una meseta en el segundo trimestre de la gestación. La β -hCG tiene leve actividad tirotrópica y cuanto más se incrementen los niveles de β -hCG, habrá mayor estimulación de la tiroides, con incremento de las hormonas tiroideas libres y disminución de los niveles de TSH (1,3). Además, la tiroglobulina frecuentemente se eleva durante el embarazo, indicando un incremento en la función de la glándula tiroides, particularmente en las primeras semanas y en la parte final de la gestación.

Acción de las hormonas tiroideas en el feto

En la primera mitad del embarazo, las hormonas tiroideas que participan en el desarrollo del sistema nervioso central fetal provienen únicamente de la madre. Aproximadamente a las 6 semanas de gestación, con la participación de la FT4 materna, inicia la proliferación neuronal y la migración neuronal en la corteza

cerebral, hipocampo y eminencia ganglionar medial fetal. Al inicio del segundo trimestre la tiroides fetal inicia la producción de sus propias hormonas, con un desarrollo total del sistema hipotálamo-hipófisis-tiroides hasta las 18-20 semanas de gestación (4).

Las hormonas tiroideas también participan en la neurogénesis, migración neuronal, crecimiento axonal, ramificación dendrítica y sinaptogénesis, diferenciación y migración glial, así como inicio de la mielinización (5,6). Por último, las hormonas tiroideas maternas y las producidas por el producto, participan en el neurodesarrollo hasta el nacimiento, cuando la tiroides fetal alcanza su maduración total (6).

Hipotiroidismo clínico, subclínico e hipotiroxinemia aislada

Definición

El hipotiroidismo clínico en el embarazo se define según la *European Thyroid Association (ETA)* y la *American Thyroid Association (ATA)* como “disminución de la FT4 en relación al aumento de la TSH, o la elevación de la TSH por arriba de 10 mU/l independientemente de la FT4”. La prevalencia del hipotiroidismo clínico en el embarazo se estima de 0.3% a 0.5 %.

Por otro lado, el hipotiroidismo subclínico en el embarazo se define según la ETA y ATA como “la elevación de la TSH por arriba de los límites normales de referencia en el embarazo, asociado con niveles séricos normales de T4, ya sea TT4 o FT4, en pacientes sin manifestaciones clínicas”. Éste ocurre en el 2 al 2.5 % de las embarazadas en general, aunque en algunos países se reporta con mayor frecuencia, por ejemplo en China es del 4% y en España se reporta hasta el 13.7%. El grupo *The Cochrane Collaboration* ha reportado una incidencia de hipotiroidismo subclínico de un 3 al 5% (7).

Mientras que la hipotiroxinemia aislada se define por la presencia de un valor normal de TSH, con un valor de FT4 inferior al percentil 5 o 10 del rango normal de referencia (2,8). No se conoce con exactitud la frecuencia de esta alteración.

Etiología

A nivel mundial, en particular en las regiones montañosas y en la región central de África, América del Sur y el norte de Asia, la causa más común de hipotiroidismo es la deficiencia de yodo (9). La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que cerca de 2 000 millones de personas presentan deficiencia de yodo (excreción urinaria de yodo $<100 \mu\text{g}$ por día) (Reid, 2013).

En las áreas de suficiencia de yodo, la causa más común de hipotiroidismo durante el embarazo, es un trastorno autoinmune denominado enfermedad de Hashimoto (tiroiditis crónica). La tasa anual promedio es de aproximadamente 4 por mil mujeres, aunque puede llegar a ser mayor en algunas poblaciones, como la japonesa, donde algunas variantes genéticas y la dieta alta en yodo pueden contribuir a dicho incremento. Los autoanticuerpos tiroideos se detectan en aproximadamente 50% de las mujeres embarazadas con hipotiroidismo subclínico y en más del 80% con hipotiroidismo clínico. La presencia de autoanticuerpos tiroideos (peroxidasa o tiroglobulina tiroideas) en suero materno, confirma el origen autoinmune del hipotiroidismo (7).

Otra de las causas de hipotiroidismo, particularmente en países desarrollados, es el antecedente de tiroidectomía o terapia ablativa con yoduro radiactivo. En cuanto al hipotiroidismo secundario (de origen pituitario), se ha relacionado con exposición a radiación, hipofisectomía (extracción quirúrgica de la glándula pituitaria), o síndrome de Sheehan (necrosis pituitaria posparto); mientras que el hipotiroidismo terciario (hipotalámico) es poco frecuente (7).

Cuadro clínico

El hipotiroidismo clínico puede cursar con síntomas altamente inespecíficos, tales como: debilidad, letargia, lenguaje lento, disminución de la memoria, intolerancia al frío, cabello grueso, edema de párpados, facial y periférico, macroglosia, bocio, cardiomegalia, bradicardia, palpitaciones, estreñimiento, disminución de reflejos osteotendinosos, piel pálida, fría, seca y gruesa, disminución de la sudoración y ganancia de peso inapropiada para la edad gestacional, mientras que el

hipotiroidismo subclínico y la hipotiroxinemia aislada suelen cursar asintomáticos (10).

Diagnóstico

El diagnóstico de hipotiroidismo se realiza ante la sospecha clínica y principalmente por pruebas de laboratorio, ya que el hipotiroidismo clínico cursa con sintomatología inespecífica que se puede asociar con variaciones en el estilo de vida u otras condiciones propias al embarazo, y el hipotiroidismo subclínico y la hipotiroxinemia aislada cursan asintomáticos.

El diagnóstico de hipotiroidismo primario durante el embarazo, se basa en la determinación sérica de TSH, la cual debe encontrarse por arriba de los valores de referencia. La ATA ha sugerido el establecimiento de puntos de corte específicos para cada población, sin embargo, en caso de no existir dichos parámetros, se sugieren los niveles de referencia mostrados en la Tabla 1. Cabe mencionar que la ATA, además sugirió el establecimiento de puntos de corte específicos para cada trimestre de la gestación: primer trimestre de la gestación: 0.1 a 2.5 $\mu\text{U/ml}$, segundo trimestre de la gestación: 0.2 a 3.0 $\mu\text{U/ml}$ y tercer trimestre de la gestación: 0.3 a 3.0-3.5 $\mu\text{U/ml}$ (11).

Tabla 1. Diagnóstico de hipotiroidismo e hipotiroxinemia aislada durante la gestación.

	Clínico		Subclínico	Hipotiroxinemia aislada
TSH	>2.5 U/ml	>10 U/ml	>2.5 $\mu\text{U/ml}$ y <10 $\mu\text{U/ml}$	<2.5 $\mu\text{U/ml}$
FT4	<5th-10th	-	Normal	<5th-10th

En cuanto a la FT4, las mayoría de los estudios reportan una disminución importante de sus concentraciones conforme progresa el embarazo, sin embargo, las mediciones de FT4 durante la gestación, son complicadas por incremento de la TBG y disminución de las concentraciones de albúmina, lo que puede ocasionar que los inmunoensayos no puedan realizarse (11).

El método óptimo sugerido por la ATA para la cuantificación sérica de FT4 durante el embarazo, es la medición de T4 en dializado o ultrafiltrado de muestras séricas, empleando extracción/cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem (LC/MS/MS). Si dicha metodología no se encuentra disponible, puede utilizarse cualquier otro método disponible con sus puntos específicos de referencia y estando conscientes de sus limitaciones (11).

Así, la determinación de TSH sérica es la forma más segura de establecer el estado del funcionamiento de la glándula tiroides durante la gestación (11).

Tratamiento

1. Suplementación con yodo

La ingesta adecuada de yodo en la mujer no embarazada es de 100-150 µg por día, por lo que una mujer que planea embarazarse, este embarazada o lactando, requiere una ingesta mínima de 250 µg por día, la cual puede ser cubierta mediante dieta suficiente en yodo y 150 µg de potasio yodado incluido en algunos multivitamínicos prenatales (2).

2. Reemplazo con hormona tiroidea exógena

En las poblaciones con suficiencia de yodo, el reemplazo con hormona tiroidea exógena (levotiroxina), es una intervención ampliamente conocida para normalizar los niveles de TSH. Se recomienda optimizar el tratamiento antes de la concepción para lograr una concentración de TSH en suero de <2.5 µU/ml (13), ya que durante el embarazo, entre el 50 y 85% de la mujeres hipotiroideas requieren un incremento de la dosis de aproximadamente 25-47% para mantener el nivel normal de TSH (2,13).

La levotiroxina debe ingerirse en ayuno (>45minutos antes del consumo de alimentos, bebidas u otros medicamentos), además de evitar en las siguientes 4 horas, la ingesta de calcio, hierro o vitaminas prenatales, ya que estos pueden disminuir su absorción y provocar niveles inadecuados de tiroxina circulante (2).

Se recomienda un incremento de 2 tabletas semanales (29%) inmediatamente después de la sospecha de embarazo para las mujeres que antes de la gestación

se mantenían eutiroideas con una dosis diaria de hormona tiroidea exógena (8), sin embargo, es importante tomar en cuenta que tanto la etiología del hipotiroidismo materno como los niveles preconcepcionales de TSH, pueden modificar los requerimientos de hormona tiroidea exógena (8).

En cuanto a las pacientes con hipotiroidismo subclínico, sólo cuando tienen anticuerpos antiperoxidasa (TPO) positivos, se recomienda tratamiento con levotiroxina exógena para mantener el nivel de TSH en el rango normal por trimestre (2). En el caso de hipotiroidismo subclínico con anticuerpos negativos (8) y de hipotiroxinemia aislada, no hay suficiente evidencia para recomendar el uso de levotiroxina exógena (14).

La monitorización de los niveles de TSH durante la gestación, debe efectuarse aproximadamente cada 4 semanas durante la primera mitad del embarazo y al menos en una ocasión entre las 26 y 32 semanas de gestación (8,15).

Posterior a la interrupción del embarazo, la dosis de hormona tiroidea exógena, debe ser nuevamente ajustada y reducida, con la monitorización de niveles de TSH en suero 6 semanas después (8).

Prevención

Hasta el momento aún sigue siendo controversial la decisión de realizar tamizaje con determinación de TSH y anticuerpos anti-tiroideos en todas las mujeres embarazadas. La *American Association of Clinical Endocrinologists* en 2002 recomendó el tamizaje con determinación de TSH en forma rutinaria a todas las mujeres antes del embarazo o en el primer trimestre de la gestación, sin embargo, en 2011 la *American Thyroid Association* recomendó la determinación de TSH en mujeres embarazadas sólo cuando se les considerada de alto riesgo (11) (Tabla 2).

Tabla 2. Factores de riesgo para disfunción tiroidea durante el embarazo

Antecedente de disfunción tiroidea
Antecedente de bocio
Antecedente de cirugía tiroidea
Antecedente familiar de enfermedad tiroidea
Antecedente de anticuerpos antitiroideos positivos
Síntomas o signos clínicos sugestivos de hipotiroidismo
Diabetes mellitus tipo 1
Antecedente de pérdida gestacional recurrente o parto pretérmino
Enfermedad autoinmune (vitíligo, insuficiencia adrenal, hipoparatiroidismo, gastritis atrófica, anemia perniciosa, esclerosis sistémica, lupus eritematoso, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, entre otros).
Antecedente de infertilidad
Antecedente de radiación en cabeza o cuello
Obesidad mórbida (Índice de masa corporal \geq a 40 Kg/m ²)
Edad mayor de 30 años
Antecedente de tratamiento con Amiodarona, Litio, Interferón- α (INF- α), Sorafenib, o Sunitinib.
Antecedente de exposición a medios de contraste yodados en las últimas 6 semanas.
β -talasemia o anemia perniciosa
Hiperprolactinemia
Dislipidemia
Depresión
Síndrome de Turner
Síndrome de Down
Antecedente de falla cardíaca
Residencia en área de deficiencia de yodo moderada o severa

ANTECEDENTES

Hipotiroidismo y alteraciones perinatales

La enfermedad tiroidea es el segundo trastorno endocrino más común (después de la diabetes mellitus) que afecta a las mujeres en edad reproductiva. Durante los últimos diez años, hubo un incremento en el conocimiento sobre la disfunción tiroidea, especialmente sobre la deficiencia tiroidea (13, 16, 17). Aunque la asociación entre el hipotiroidismo materno y el aumento de la morbilidad y la mortalidad perinatal se ha descrito durante más de un siglo, los estudios de cohortes prospectivos han resaltado este problema de forma considerable (18,19).

Tanto el hipotiroidismo clínico como el subclínico tienen efectos adversos significativos sobre el embarazo y el desarrollo fetal, sin embargo, estos efectos se observan con mayor frecuencia en mujeres sintomáticas. Las principales complicaciones relacionadas a la presencia de hipotiroidismo durante la gestación, son mayor prevalencia de aborto espontáneo, hipertensión inducida por el embarazo y preeclampsia, así como desprendimiento placentario, anemia y hemorragia posparto según lo informado en varias cohortes retrospectivas (12, 16, 20-22). Particularmente se ha descrito una fuerte asociación entre el hipotiroidismo tratado de forma inadecuada y preeclampsia, hecho que no sorprende ya que el hipotiroidismo *per se* es considerado una causa de hipertensión reversible en la población hipotiroidea no embarazada.

La presencia de complicaciones obstétricas por hipotiroidismo también contribuyen al incremento en la frecuencia de resultados neonatales adversos, entre los que se incluyen: parto prematuro, bajo peso al nacer, aumento de los ingresos a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y aumento de la morbilidad y la mortalidad neonatal.

Además, existe evidencia del impacto perjudicial que el hipotiroidismo materno puede tener en el desarrollo del cerebro fetal. Se ha reportado la presencia de retraso del crecimiento y desarrollo, sordera y deterioro neuropsicológico en los hijos de madres hipotiroideas, como resultado de la deficiencia grave de yodo o hipotiroidismo materno no tratado durante la gestación (23).

Por otro lado, aún existe debate sobre la relación de hipotiroxinemia aislada materna durante la gestación y la presencia de resultados perinatales adversos. En algunos estudios se ha observado disminución de las habilidades psicomotoras e incluso reducción del coeficiente intelectual en productos de madre con FT4 menor al percentil 10 (particularmente durante el primer trimestre de la gestación), sin embargo, aún no se obtienen resultados de seguimiento a largo plazo en hijos de madres con hipotiroxinemia aislada que permitan establecer conclusiones (11).

JUSTIFICACIÓN

La ATA ha recomendado nuevos puntos de referencia de TSH en suero para establecer el diagnóstico de hipotiroidismo en cada trimestre de la gestación, por lo que resultó de particular interés comparar la prevalencia de hipotiroidismo clínico, subclínico e hipotiroxinemia aislada durante la gestación cuando el valor de referencia utilizado fue el sugerido por el proveedor de los reactivos en nuestro hospital vs. los recomendados por la ATA. Además de identificar si existían diferencias en la frecuencia de los resultados perinatales adversos observados con uno y otro punto de referencia.

El identificar una alta frecuencia de resultados perinatales adversos al tomar como punto de referencia un valor más estricto como el que sugiere la ATA, podría indicar la conveniencia de la aplicación de estos valores para el establecimiento del diagnóstico de hipotiroidismo durante la gestación y ofrecer el tratamiento oportuno a este grupo de mujeres con el fin de reducir la frecuencia de complicaciones maternas, fetales y neonatales, relacionadas con deficiencia de hormonas tiroideas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Diversos estudios han mostrado que el hipotiroidismo clínico materno se asocia a mayor frecuencia de complicaciones perinatales y alteraciones en el desarrollo neurocognitivo del producto de la gestación, sin embargo, aún cuando algunos estudios han relacionado también al hipotiroidismo subclínico e hipotiroxinemia aislada, con efectos adversos perinatales, no se ha evidenciado del todo su participación en alteraciones neuroconductuales.

Llama particularmente la atención el hecho que, los puntos de referencia de TSH sérica, para establecer el diagnóstico de hipotiroidismo durante la gestación, habitualmente son los propuestos por el fabricante de los reactivos y sin cambio con respecto a los puntos de corte para mujeres no embarazadas.

En 2011, la ATA, basada en los cambios fisiológicos que ocurren durante el embarazo, en cuanto a niveles de hormonas tiroideas y TSH se refiere, propuso, la necesidad de establecer nuevos puntos de corte para el diagnóstico de hipotiroidismo durante el embarazo, mismos que deberían ser específicos para cada trimestre de la gestación y para cada población. Sin embargo, en caso de no contar con parámetros específicos de la población, se sugirió la utilización de los recomendados por la ATA.

Con el establecimiento de estos nuevos puntos de referencia, se ha reportado un cambio importante en la prevalencia de hipotiroidismo durante la gestación, llegando incluso a proponerse la necesidad de realizar estudios de tamizaje tiroideo a todas las mujeres que planearan embarazarse o que se encuentren en el primer trimestre de la gestación, obviamente con el consecuente incremento en el gasto económico que el uso de esta medida implica.

Sin embargo, no hay que olvidar que, si bien el tamizaje universal para disfunción tiroidea en el primer trimestre de la gestación, puede incrementar los gastos en pruebas de laboratorio, es importante determinar, si esta medida permite la identificación de mujeres y fetos en riesgo, el otorgamiento oportuno de tratamiento y por lo tanto la reducción de eventos perinatales y neonatales adversos, con los beneficios en salud y económicos que esto representaría.

El presente estudio propuso la realización de cálculos de prevalencia de hipotiroidismo clínico, subclínico e hipotiroxinemia aislada, en el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2015 y el 31 de diciembre de 2015, tomando como punto de corte para el diagnóstico de hipotiroidismo los valores de referencia sugeridos por el fabricante de reactivos del laboratorio en la UMAE HGO4, en comparación con los sugeridos por la ATA, a fin de comparar la prevalencia y determinar si existían diferencias en la frecuencia de resultados perinatales adversos observados con uno u otro punto de corte.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existen diferencias en la prevalencia de hipotiroidismo clínico, subclínico e hipotiroxinemia aislada durante la gestación y en la frecuencia de resultados perinatales adversos con el uso de valores de referencia de TSH sugeridos por el fabricante de reactivos de laboratorio en la UMAE HGO4 vs. los de la ATA?

OBJETIVOS

General

- Identificar diferencias en la prevalencia de hipotiroidismo clínico, subclínico e hipotiroxinemia aislada y en la frecuencia de resultados perinatales adversos, con el uso de valores de referencia de TSH por el fabricante de reactivos de laboratorio en la UMAE HGO4 vs. los de la ATA.

Específicos

- Determinar la prevalencia de hipotiroidismo clínico, subclínico e hipotiroxinemia aislada, tomando como valor de referencia para el diagnóstico, el sugerido por el fabricante de reactivos de laboratorio en la UMAE HGO4 vs. el sugerido por la ATA, en pacientes embarazadas atendidas en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 Luis Castelazo Ayala en un periodo de 12 meses.
- Determinar la frecuencia de resultados perinatales adversos en pacientes embarazadas, con diagnóstico de hipotiroidismo clínico, subclínico e hipotiroxinemia aislada, tomando como valor de referencia para el diagnóstico, el sugerido por el fabricante de reactivos de laboratorio en la UMAE HGO4 vs. el sugerido por la ATA.
- Comparar la prevalencia de hipotiroidismo clínico, subclínico e hipotiroxinemia aislada, así como la frecuencia de resultados perinatales adversos en pacientes embarazadas, tomando como valor de referencia para el diagnóstico, el sugerido por el fabricante de reactivos de laboratorio en la UMAE HGO4 vs. el sugerido por la ATA.

HIPOTESIS

- Existen diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$) en la prevalencia de hipotiroidismo clínico, subclínico e hipotiroxinemia aislada durante el embarazo, tomando como valor de referencia para el diagnóstico, el sugerido por el fabricante de reactivos de laboratorio en la UMAE HGO4 vs. el sugerido por la ATA.
- Existen diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$) en la frecuencia de los resultados perinatales adversos en las pacientes embarazadas, con diagnóstico de hipotiroidismo clínico y subclínico, tomando como valor de referencia para el diagnóstico, el sugerido por el fabricante de reactivos de laboratorio en la UMAE HGO4 vs. el sugerido por la ATA.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, descriptivo y comparativo, retrospectivo.

UBICACIÓN

El estudio se llevó a cabo en el departamento de Medicina Materno Fetal, Obstetricia, Expediente electrónico y Laboratorio Clínico de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, Luis Castelazo Ayala, IMSS.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se incluyeron todas las pacientes embarazadas que contaron con perfil tiroideo y cuyo embarazo fue vigilado y resuelto en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”, IMSS, en el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2015 y el 31 de diciembre de 2015.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluyeron todas las pacientes embarazadas en quienes se realizó perfil tiroideo y cuyo embarazo fue vigilado y resuelto en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”, IMSS, en el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2015 y el 31 de diciembre de 2015.

MUESTREO

Muestreo de casos consecutivos.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- Pacientes embarazadas que contaron con perfil tiroideo realizado en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”, IMSS, en el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2015 y el 31 de diciembre del 2015.
- Pacientes con expediente electrónico disponible.
- Pacientes con seguimiento y resolución del embarazo en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”.

Criterios de eliminación

- Pacientes embarazadas que no contaron con expediente electrónico.
- Pacientes que no tuvieron seguimiento y resolución del embarazo en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”.

VARIABLES DE ESTUDIO

Tabla 3. Variables de estudio

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medición
Edad materna	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de la madre hasta el momento del embarazo	Cuantitativa Continua	Años
TSH	Hormona producida por la hipófisis que regula la producción de hormonas tiroideas	Valor otorgado por laboratorio de la hormona que regula la producción de hormonas tiroideas	Cuantitativa Continua	μU/ml
FT4	Hormona tiroidea secretada por las células foliculares de la glándula tiroides en su fracción libre	Hormona tiroidea secretada por las células foliculares de la glándula tiroides en su fracción libre	Cuantitativa Continua	ng/ dl
TT4	Hormona tiroidea secretada por las células foliculares de la glándula tiroides	Hormona tiroidea secretada por las células foliculares de la glándula tiroides	Cuantitativa Continua	μg/dl
T3	Hormona tiroidea que participa en los procesos fisiológicos de crecimiento y desarrollo, control del metabolismo y temperatura corporal	Hormona tiroidea que participa en los procesos fisiológicos de crecimiento y desarrollo, control del metabolismo y temperatura corporal	Cuantitativa Continua	nmol/l ng/dl
Diagnóstico previo de alteración tiroidea	Antecedente de diagnóstico de alteración tiroidea previo a la gestación	Antecedente de diagnóstico de alteración tiroidea previo a la gestación	Cualitativa Dicotómica	NO=0 SI=1

Tipo de alteración tiroidea previa a la gestación	Alteración tiroidea diagnosticada antes del embarazo	Alteración tiroidea diagnosticada antes del embarazo	Cualitativa Nominal	0=NINGUNA 1=HIPOTIROIDISMO CLÍNICO 2=HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO 3=HIPOTIROXINEMIA AISLADA 4=HIPERTIROIDISMO
Diagnóstico de hipotiroidismo clínico, subclínico o hipotiroxinemia aislada durante la gestación	Diagnóstico de alteración tiroidea durante la gestación con rangos de referencia para TSH y FT4 del fabricante	Diagnóstico de alteración tiroidea durante la gestación con rangos de referencia para TSH y FT4 del fabricante	Cualitativa Dicotómica	0=NO 1=SI
Tipo de alteración tiroidea diagnosticada durante la gestación	Alteración tiroidea diagnosticada durante el embarazo con rangos de referencia para TSH y FT4 del fabricante	Alteración tiroidea diagnosticada durante el embarazo con rangos de referencia para TSH y FT4 del fabricante	Cualitativa Nominal	0=NINGUNA 1=HIPOTIROIDISMO CLÍNICO 2=HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO 3=HIPOTIROXINEMIA AISLADA
Edad gestacional al diagnóstico de hipotiroidismo clínico, subclínico o hipotiroxinemia aislada	Tiempo transcurrido entre la concepción y el diagnóstico de hipotiroidismo clínico, subclínico o hipotiroxinemia aislada con rangos de referencia para TSH y FT4 del fabricante	Duración del embarazo calculado desde el primer día de la última menstruación normal (FUM) o por USG traspolado de primer trimestre en pacientes con amenorrea no confiable, hasta el diagnóstico de hipotiroidismo clínico, subclínico o hipotiroxinemia aislada con rangos de referencia para TSH y FT4 del fabricante	Cuantitativa Continua	Semanas de gestación (SDG)

Tratamiento previo a la gestación para hipotiroidismo	Conjunto de medios de cualquier clase cuya finalidad es la curación o alivio de los síntomas asociados a hipotiroidismo	Conjunto de medios de cualquier clase cuya finalidad es la curación o alivio de los síntomas asociados a hipotiroidismo	Cualitativa Dicotómica	NO=0 SI=1
Tratamiento iniciado durante la gestación para hipotiroidismo	Conjunto de medios de cualquier clase cuya finalidad es la curación o alivio de los síntomas asociados a hipotiroidismo	Conjunto de medios de cualquier clase cuya finalidad es la curación o alivio de los síntomas asociados a hipotiroidismo (iniciado durante la gestación)	Cualitativa Dicotómica	NO=0 SI=1
Dosis de levotiroxina previo a la gestación	Cantidad en µg de hormona tiroidea exógena administrada a la paciente como tratamiento previo a la gestación	Cantidad en µg de hormona tiroidea exógena por día administrada a la paciente como tratamiento previo a la gestación	Cuantitativa Continua	µg/día
Dosis de levotiroxina durante la gestación	Cantidad en µg de hormona tiroidea exógena administrada a la paciente como tratamiento durante la gestación	Cantidad en µg de hormona tiroidea exógena por día administrada a la paciente como tratamiento durante la gestación	Cuantitativa Continua	µg/día
Diagnóstico de hipotiroidismo clínico, subclínico o hipotiroxinemia aislada durante la gestación	Diagnóstico de alteración tiroidea durante la gestación con rangos de referencia para TSH y FT4 de la ATA	Diagnóstico de alteración tiroidea durante la gestación con rangos de referencia para TSH y FT4 de la ATA	Cualitativa Dicotómica	0=NO 1=SI
Tipo de alteración tiroidea diagnosticada durante la gestación	Alteración tiroidea diagnosticada durante el embarazo con rangos de referencia para TSH y FT4 de la ATA	Alteración tiroidea diagnosticada durante el embarazo con rangos de referencia para TSH y FT4 de la ATA	Cualitativa Nominal	0=NINGUNA 1=HIPOTIROIDISMO CLÍNICO 2=HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO 3=HIPOTIROXINEMIA AISLADA

Edad gestacional al diagnóstico de hipotiroidismo clínico, subclínico o hipotiroxinemia aislada	Tiempo transcurrido entre la concepción y el diagnóstico de hipotiroidismo clínico, subclínico o hipotiroxinemia aislada con rangos de referencia para TSH y FT4 de la ATA	Duración del embarazo desde el primer día de la FUM o por USG traspolado de primer trimestre en pacientes con amenorrea no confiable, hasta el diagnóstico de hipotiroidismo clínico, subclínico o hipotiroxinemia aislada con rangos de referencia para TSH y FT4 de la ATA	Cuantitativa Continua	Semanas de gestación (SDG)
Amenaza de parto pretérmino	Presencia de dinámica uterina regular asociada a modificaciones cervicales progresivas desde las 22 a las 36.6 SDG	Presencia de dinámica uterina con longitud cervical <25 mm antes de la semana 28 de gestación, <20 mm entre la 28 y 31.6 SDG y <15 mm a las 32 SDG o más	Cualitativa Dicotómica	NO=0 SI=1
Hipertensión gestacional leve	Elevación de la presión arterial en una gestante después de las 20 SDG	Elevación de la presión arterial $\geq 140/90$ mmHg en una mujer gestante previamente normotensa (NT) después de las 20 SDG y hasta las 6 semanas postparto y sin proteinuria significativa y sin evidencia de datos de vasoespasmos (VE) o daño a órgano blanco persistentes (DOBP)	Cualitativa Dicotómica	NO=0 SI=1
Hipertensión gestacional severa	Elevación de la presión arterial en una gestante después de las 20 SDG y hasta las 6 semanas postparto	Elevación de la presión arterial $\geq 160/110$ mmHg en una mujer gestante previamente NT después de las 20 SDG de gestación y hasta las 6 semanas postparto y sin proteinuria significativa y sin evidencia de datos de VE o DOBP	Cualitativa Dicotómica	NO=0 SI=1
Preeclampsia leve	Elevación de la presión arterial en una gestante después de las 20 SDG y	Elevación de la presión arterial $\geq 140/90$ mmHg en una mujer gestante previamente NT	Cualitativa Dicotómica	NO=0 SI=1

	hasta las 6 semanas postparto	después de las 20 SDG y proteinuria ≥ 300 mg en una recolección de orina de 24 hrs o ≥ 30 mg/dL, en dos muestras de orina tomadas al azar con una diferencia de 6 hrs y con un lapso no mayor a 7 días. Sin evidencia de datos de VE o DOBP		
Preeclamsia severa	Elevación de la presión arterial en una gestante después de la semana 20 del embarazo y hasta las 6 semanas posparto.	Elevación de la presión arterial $\geq 160/120$ mmHg en una mujer gestante previamente normotensa después de las 20SDG y proteinuria ≥ 2 g en una recolección de orina de 24 hrs, oliguria, creatinina >1.2 mg/dL, transaminasas >70 UI/L, DHL > 600 UI, trombocitopenia $<100,000/\text{mm}^3$, datos de vasoespasmo persistente, coagulación intravascular diseminada	Cualitativa Dicotómica	NO=0 SI=1
Restricción de crecimiento intrauterino (RCIU)	Feto con peso fetal estimado $<P_3$, con alteraciones hemodinámicas (Índice de pulsatilidad de la Arteria Cerebral Media $<P_5$, de la Arteria Umbilical $>P_{95}$, de las Arterias Uterinas $>P_{95}$ e Índice Cerebro Placentario $<P_5$	Feto con peso fetal estimado $<P_3$, con alteraciones hemodinámicas (Índice de pulsatilidad de la Arteria Cerebral Media $<P_5$, de la Arteria Umbilical $>P_{95}$, de las Arterias Uterinas $>P_{95}$ e Índice Cerebro Placentario $<P_5$	Cualitativa Dicotómica	NO=0 SI=1
Pequeño para edad gestacional	Feto que se encuentra con peso fetal estimado en el P_{10}	Feto que se encuentra con peso fetal estimado en el P_{10}	Cualitativa Dicotómica	NO=0 SI=1

	sin alteraciones hemodinámicas	sin alteraciones hemodinámicas		
Óbito	Muerte fetal intrauterina con peso >500 g o con desarrollo gestacional mayor de 22 SDG	Muerte fetal intrauterina con peso >500 g o con desarrollo gestacional mayor de 22 SDG	Cualitativa Dicotómica	NO=0 SI=1
Diabetes Gestacional	Estado hiperglucémico que aparece o se detecta por primera vez durante el embarazo	Estado hiperglucémico que aparece o se detecta por primera vez durante el embarazo de acuerdo a los criterios de la <i>American Diabetes Association (ADA)</i>	Cualitativa Dicotómica	NO=0 SI=1
<i>Abruptio placentae</i>	Es la separación parcial o total de la placenta de su inserción decidua en el útero, previa al nacimiento del feto	Es la separación parcial o total de la placenta de su inserción decidua en el útero, previa al nacimiento del feto	Cualitativa Dicotómica	NO=0 SI=1
Eutocia	Conjunto de fenómenos activos y pasivos que permiten la expulsión del producto, la placenta y sus anexos por vía vaginal	Conjunto de fenómenos activos y pasivos que permiten la expulsión del producto, la placenta y sus anexos por vía vaginal	Cualitativa Dicotómica	NO=0 SI=1
Cesárea	Intervención quirúrgica que permite extraer el feto mediante la abertura del útero	Intervención quirúrgica que permite extraer el feto mediante la abertura del útero	Cualitativa Dicotómica	NO=0 SI=1
Mortalidad materna	Es la muerte materna que ocurre durante la gestación o dentro de los primeros 42 días del puerperio, producida por cualquier causa relacionada o agravada por el embarazo o su manejo, no por causas accidentales o incidentales	Es la muerte materna que ocurre durante la gestación o dentro de los primeros 42 días del puerperio, producida por cualquier causa relacionada o agravada por el embarazo o su manejo, no por causas accidentales o incidentales	Cualitativa Dicotómica	NO=0 SI=1
Morbilidad materna	Presencia de enfermedad sistémica o complicación	Presencia de enfermedad sistémica o complicación	Cualitativa Dicotómica	NO=0 SI=1

	materna durante el embarazo, terminación o en el puerperio	materna durante el embarazo, terminación o en el puerperio		
Tipo de morbilidad materna	Tipo de enfermedad o complicación durante la gestación, terminación del embarazo o puerperio	Tipo de enfermedad o complicación durante la gestación, terminación del embarazo o puerperio	Cualitativa Nominal	Lupus eritematoso sistémico Obesidad Diabetes mellitus tipo 1 Diabetes mellitus tipo 2 Hipertensión arterial sistémica Hemorragia obstétrica Placenta previa Atonía uterina Infección de vías urinarias Infección cervicovaginal Ruptura prematura de membranas Corioamnioitis
Peso del recién nacido	Es la primera medida de peso del producto de la concepción, posterior al nacimiento	Es la primera medida de peso expresada en gramos, del producto de la concepción, posterior al nacimiento	Cuantitativa continua	Gramos (g)
Apgar	Examen clínico que se realiza al recién nacido para obtener una aproximación del estado general del neonato después del parto	Escala para la valoración clínica que se realiza al recién nacido para obtener una aproximación del estado general del neonato	Cuantitativa discreta	0-10
Silverman Andersen	Examen clínico que valora la presencia de dificultad respiratoria del recién nacido	Escala para la valoración clínica del neonato sobre la presencia o no de dificultad respiratoria	Cuantitativa discreta	0-10
Capurro	Criterio utilizado para estimar la edad gestacional del neonato	Criterios clínicos utilizados para estimar la edad gestacional del neonato mediante exploración física	Cuantitativa continua	Semanas

Mortalidad neonatal	Neonato que fallece después de nacimiento y antes de los 28 días de vida extrauterina	Neonato que fallece después de nacimiento y antes de los 28 días de vida extrauterina	Cualitativa Dicotómica	NO=0 SI=1
Morbilidad neonatal	Presencia de enfermedad sistémica o complicación neonatal desde el nacimiento hasta los 28 días de vida extrauterina	Presencia de enfermedad sistémica o complicación neonatal desde el nacimiento hasta los 28 días de vida extrauterina	Cualitativa Dicotómica	NO=0 SI=1
Anomalía congénita	Presencia de malformación, disrupción, deformación, displasia, secuencia o síndrome en el neonato	Presencia de malformación, disrupción, deformación, displasia, secuencia o síndrome en el neonato	Cualitativa Dicotómica	NO=0 SI=1

ESTRATEGIA DE TRABAJO

Se revisó un listado del laboratorio clínico de pacientes embarazadas que contaban con determinación de perfil tiroideo entre el 1 de enero del 2015 y el 31 de diciembre de 2015. Se identificaron las pacientes que cumplieron con los criterios de selección. Se consultó el expediente electrónico de laboratorio y clínico de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 Luis Castelazo Ayala, IMSS, con el fin de obtener la mayor cantidad de datos posibles. Se llenó hoja de recolección de datos con las variables de estudio antes descritas. Por último se realizó análisis estadístico y reporte de resultados.

ALGORITMO DE PROCEDIMIENTOS



Figura 1. Algoritmo de procedimientos

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó estadística descriptiva con tablas y gráficos de frecuencias para las variables cualitativas, medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas.

Posteriormente se realizó cálculo de prevalencia de hipotiroidismo durante el embarazo con rangos de referencia de TSH y FT4 del fabricante y con rangos de referencia sugeridos por la ATA para el diagnóstico de hipotiroidismo clínico, subclínico e hipotiroxinemia aislada por 1000 consultas otorgadas en el periodo de estudio.

Se realizó estadística inferencial con prueba X^2 o exacta de Fisher para identificar diferencias en la frecuencia de hipotiroidismo clínico, subclínico e hipotiroxinemia aislada al usar los criterios de la UMAE HGO4 vs. los de la ATA.

ASPECTOS ÉTICOS

Se trató de una investigación sin riesgo de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud, ya que sólo se consultaron registros de laboratorio, archivo clínico y electrónico. No requirió carta de consentimiento informado.

Este estudio, se ajustó a las normas éticas institucionales (IMSS), a la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud, además de apearse a la Declaración de Helsinki y sus enmiendas.

Fue sometido a evaluación por el Comité Local de Investigación y Ética de la UMAE HGO No.4 Luis Castelazo Ayala, siendo aprobado para su realización, con el número de registro: R-2014-3606-50.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

RECURSOS HUMANOS

- ***Responsable técnico y tutor principal de la tesis***

Dra. En C. Eunice López Muñoz

Médico Especialista en Genética, Maestra y Doctora en Ciencias Médicas.

Investigador Asociado A de la UIM en Medicina Reproductiva de la UMAE HGO No. 4.

Llevó a cabo la revisión y supervisión global de la redacción del proyecto de investigación, hojas de recolección de datos y base de datos. Realizó el análisis estadístico, revisión y supervisión de la tesis.

- ***Médico Residente de la especialidad en Ginecología y Obstetricia, y autor de la tesis.***

Dra. Sharon Esperanza Bedwell Cordero

Médico Residente de la Especialidad en Ginecología y Obstetricia, quien llevó a cabo la recolección de datos clínicos y de laboratorio, elaboró la base de datos y redactó el escrito final.

- ***Asesor de laboratorio clínico***

Q.F.B. Rosario Guadalupe Chan Verdugo

Química Adscrita al Servicio de Laboratorio clínico de la UMAE HGO No. 4, responsable de la toma de muestras, recolección de datos y resultados de estudios de laboratorio hormonales. Participó en la búsqueda y elaboración de listado de pacientes embarazadas en quienes se realizó perfil tiroideo en el periodo de estudio, así como revisión general del proyecto de investigación.

RECURSOS MATERIALES

- Equipo de cómputo de laboratorio clínico para elaboración de listado de pacientes que cumplieron los criterios de selección.
- Equipo de cómputo con programa EXCEL 2011 para Mac versión 14.4.8 y WORD 2011 para Mac versión 14.4.8, para elaboración de protocolo, hojas de recolección de datos, base de datos y escrito final.
- Software SPSS v. 22, IBM para Mac, para análisis estadístico
- Accesorios de papelería (lápiz, hojas de captación de datos, etc.)

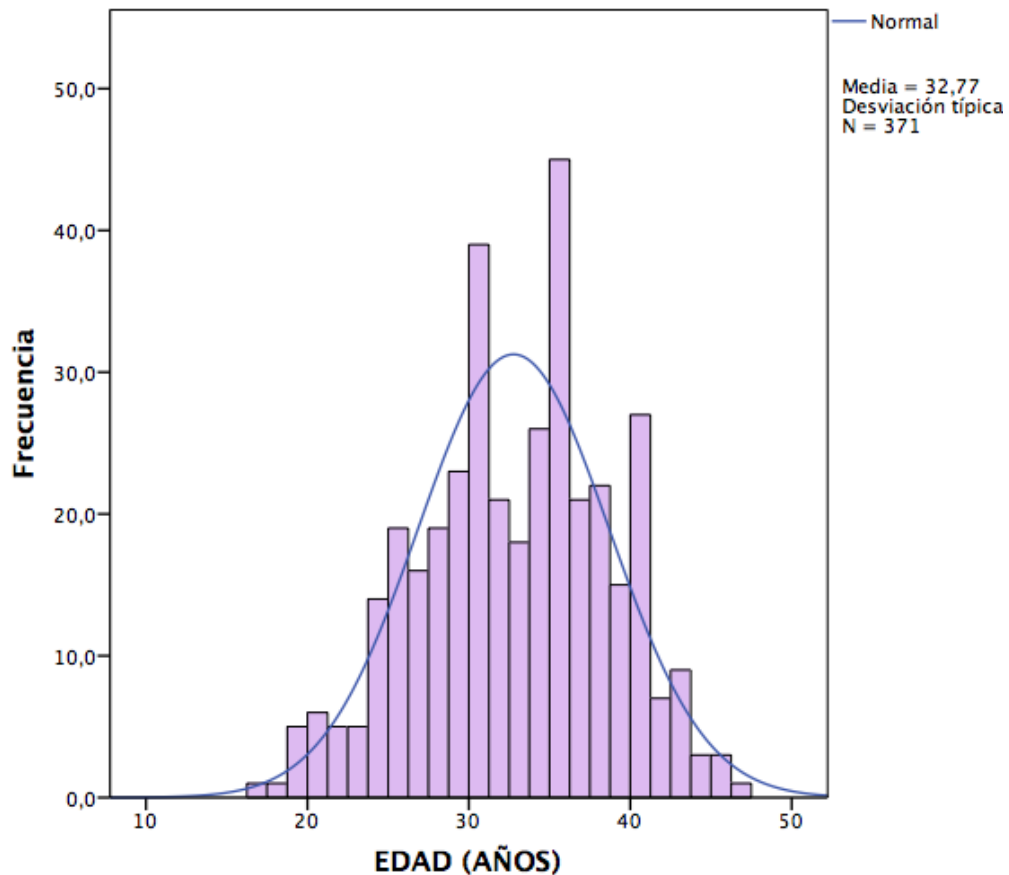
RECURSOS FINANCIEROS

Se utilizaron equipos de cómputo disponibles en los servicios participantes o de uso personal de los investigadores.

RESULTADOS

Se revisaron 480 expedientes de pacientes embarazadas registradas en la libreta de perfiles tiroideos del laboratorio clínico de la UMAE HGO 4 en el año 2015 (algunas de ellas contaban con perfiles tiroideos previos en 2014), de los cuales se seleccionaron 372 que contaban con resultados de perfil tiroideo en el expediente de laboratorio. La edad de las pacientes fue reportada en el expediente electrónico en 371 pacientes. Se observó que la edad mínima de las pacientes fue de 17 años y la máxima de 47 años, con una media de 32.77 años ($DE \pm 5.91$). Mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov se obtuvo una $p=0.089$ por lo que la distribución de la variable edad no fue normal (Gráfico 1).

Gráfico 1. Distribución de la variable edad



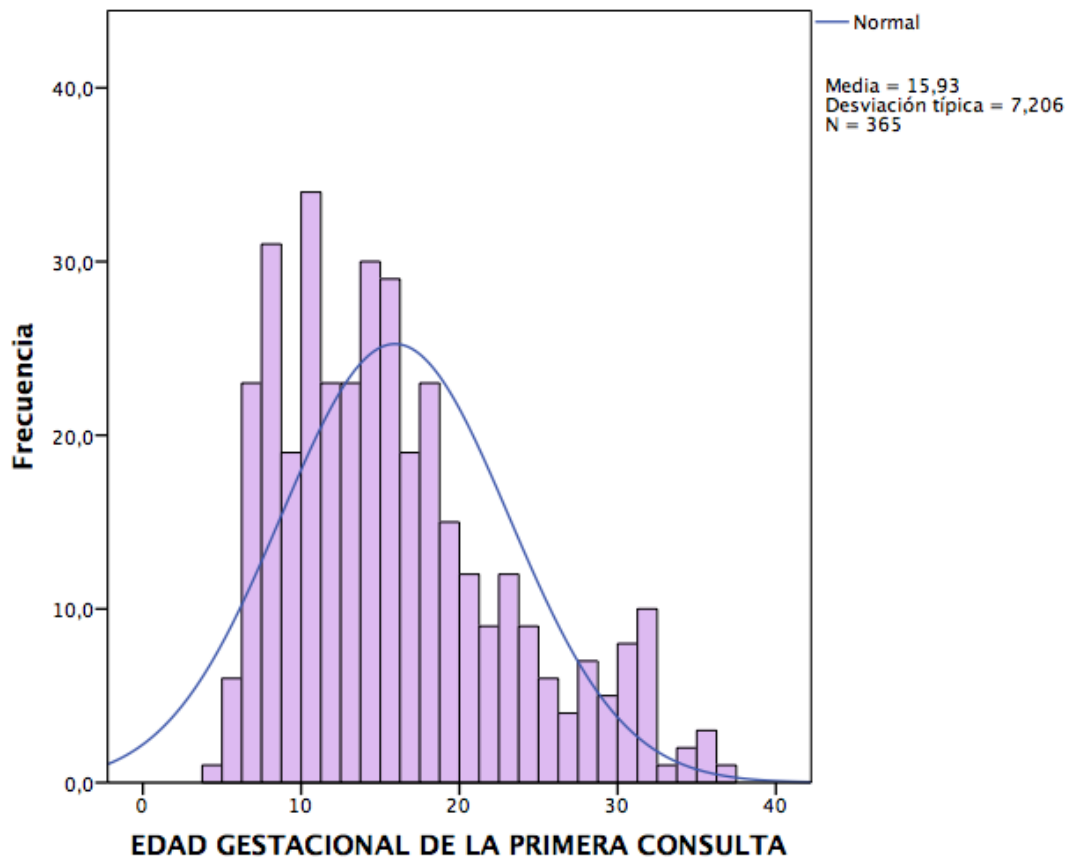
Los antecedentes gineco obstétricos de las pacientes se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Antecedentes gineco obstétricos

EVENTOS	GESTAS		PARTOS		CESAREAS		ABORTOS	
	N	%	N	%	N	%	N	%
0	0	0.00	250	67.20	135	36.29	242	65.05
1	138	37.10	74	19.89	155	41.67	73	19.62
2	112	30.11	36	9.68	62	16.67	38	10.22
3	76	20.43	12	3.23	20	5.38	12	3.23
4	33	8.87	0	0.00	0	0.00	5	1.34
5	8	2.15	0	0.00	0	0.00	1	0.27
6	2	0.54	0	0.00	0	0.00	0	0.00
7	2	0.54	0	0.00	0	0.00	0	0.00
8	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.27
9	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
10	1	0.27	0	0.00	0	0.00	0	0.00
TOTAL	372	100.00	372	100.00	372	100.00	372	100.00

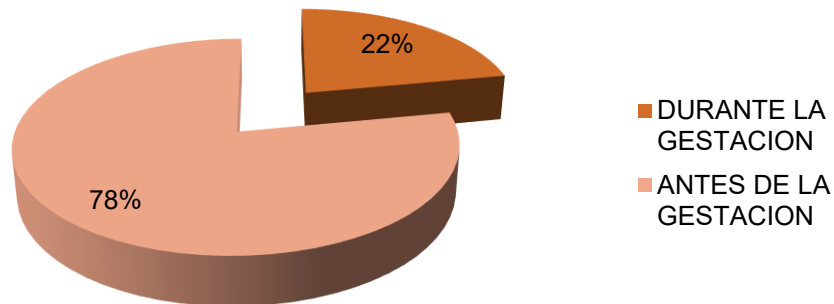
Se observó que la edad gestacional en la cual acudieron por primera vez a consulta en la UMAE HGO4, fue reportada en 365 de las pacientes incluidas en el estudio. La edad mínima fue de 4 SDG y la máxima de 37 SDG, con un promedio de 15.93 semanas (DE ± 7.20) (Gráfico 2).

Gráfico 2. Edad gestacional de la primera consulta



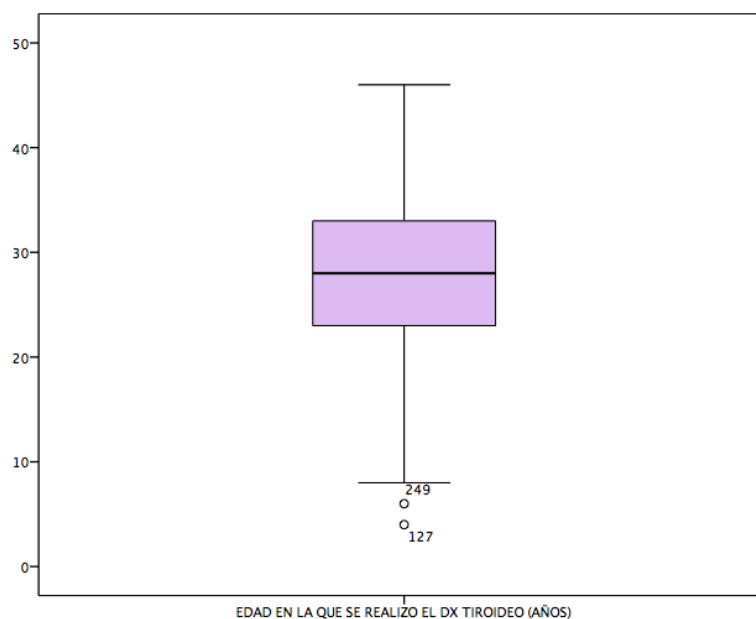
El 78% de los casos (290 pacientes) contaban con diagnóstico de alteración tiroidea previa a la gestación mientras que el 22% de los casos (82 pacientes) correspondieron a reciente diagnóstico (durante la gestación) (Gráfico 3).

Gráfico 3. Etapa en que se realizó el diagnóstico de alteración tiroidea



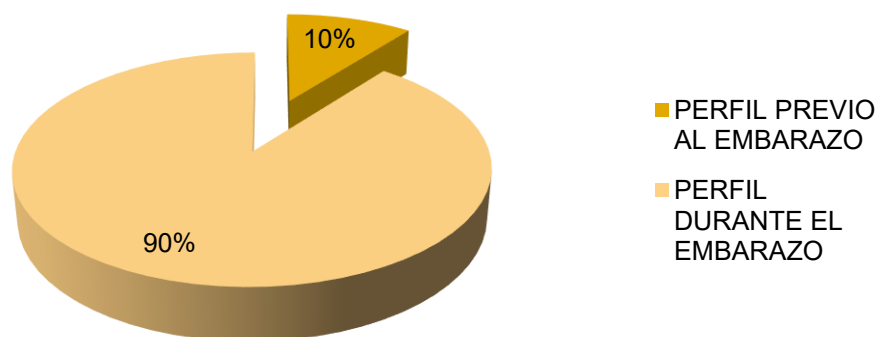
La edad de diagnóstico de alteración tiroidea previa a la gestación fue reportada en 278 pacientes, con una edad mínima de 4 años y máxima de 46 años, y un promedio de 27.09 (DE ± 8.04) años de edad (Gráfico 4).

Gráfico 4. Edad en que realizó el diagnóstico de alteración tiroidea (previo a la gestación)



Sólo el 10% de las pacientes contaba con perfil tiroideo preconcepcional (Gráfico 5).

Gráfico 5. Perfil tiroideo

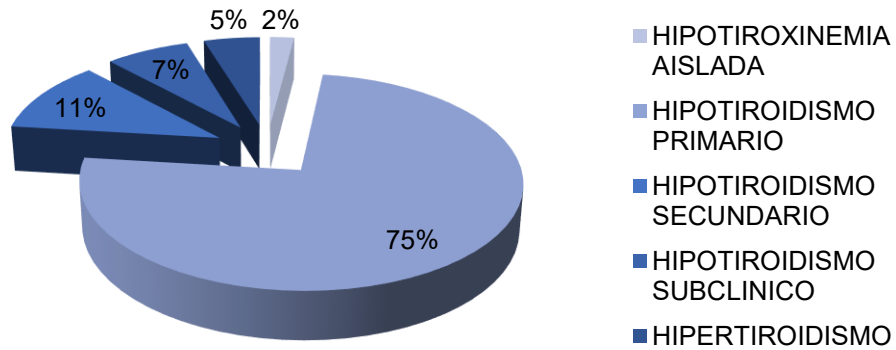


De las 278 pacientes con diagnóstico de alteración tiroidea previa a la gestación, 73.38% (204 pacientes) se encontraban en tratamiento con levotiroxina, con una dosis diaria mínima de 25 µg, una máxima de 250 µg y un promedio de 96.71 (DE ± 45.31) µg.

En 294 pacientes se confirmó el diagnóstico en la primera consulta: el 75% de las pacientes se clasificó como hipotiroidismo primario, el 11% como hipotiroidismo secundario, el 7% como hipertiroidismo, el 5% como hipotiroidismo subclínico y el 2% como hipotiroxinemia aislada. Sin embargo, en 78 pacientes (16.25%) no se clasificó el tipo de alteración tiroidea ya que no contaban con perfil hormonal actualizado (Gráfico 6).

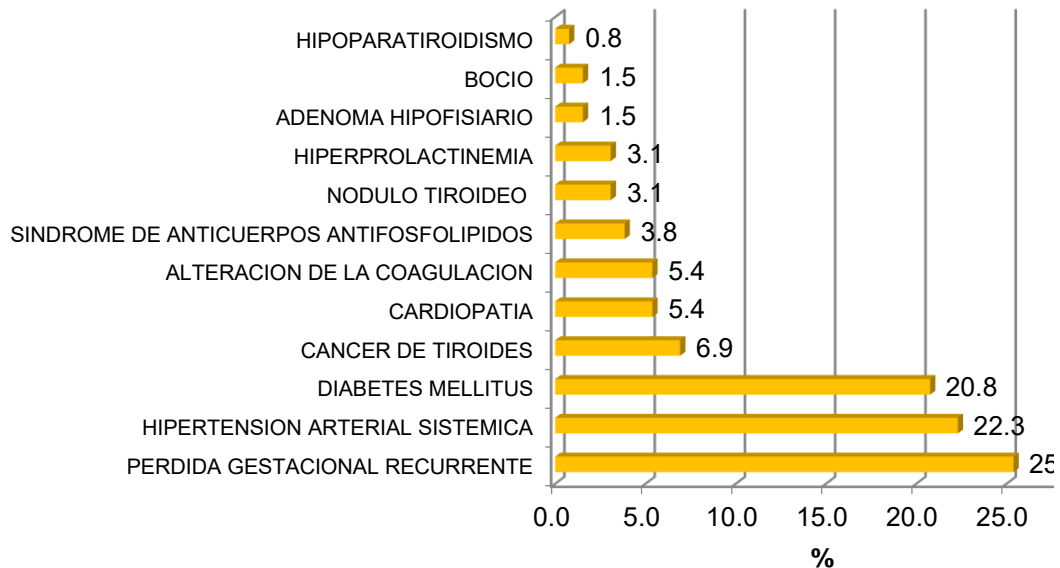
En el caso de las pacientes con hipotiroidismo, se inició o continuó el tratamiento con Levotiroxina en el 73% de los casos (273 pacientes), con una dosis promedio de 108.63 µg/día (DE ± 44.13), un mínimo de 32 y un máximo de 196 µg/día; con Novotiral en el 0.1% de los casos (2 pacientes), con una dosis promedio de 100 µg/día, un mínimo de 50 y un máximo de 150 µg/día.

Gráfico 6. Diagnóstico clínico establecido en la primera consulta



Otras alteraciones reportadas en las pacientes durante la primera consulta, se muestran en el gráfico 7.

Gráfico 7. Otros antecedentes patológicos



Para el seguimiento de las pacientes con alteración tiroidea, se solicitaron diferentes determinaciones de hormonas tiroideas (TSH y T4L o sólo TSH), en algunos casos incluso hasta en 5 ocasiones. Los valores obtenidos en las diferentes determinaciones hormonales se muestran en la tabla 5.

Se puede observar que en la primera determinación de TSH, se incluyeron a las 372 pacientes, obteniendo una media de 2.94 $\mu\text{U/ml}$ ($\text{DE} \pm 5.03$) con un mínimo de 0.0 y máximo de 72.87 $\mu\text{U/ml}$. Sin embargo, la determinación de T4L sólo fue solicitada a 331 pacientes, en las que se reportó una media de 1.08 ng/dl ($\text{DE} \pm 0.88$) con un mínimo de 0.140 y un máximo de 9.26 ng/dl .

En cuanto a la segunda determinación hormonal, se solicitó TSH a 238 pacientes obteniendo un valor mínimo de 0.004 y máximo de 49.10 con una media de 2.73 ($\text{DE} \pm 5.30$) $\mu\text{U/ml}$, mientras que únicamente se solicitó determinación de T4L a 224 pacientes, observando un valor mínimo de 0.300 y máximo de 11.0 con una media de 1.05 ($\text{DE} \pm 0.85$) ng/dl .

La tercera determinación hormonal de TSH se efectuó en 136 pacientes, obteniendo un valor mínimo de 0.00 y máximo de 30.70 con una media de 1.95 ($\text{DE} \pm 2.88$) $\mu\text{U/ml}$, mientras que T4L se solicitó en 135 pacientes, observando un valor mínimo de 0.340 y máximo de 10.40 con una media de 1.09 ($\text{DE} \pm 0.98$) ng/dl .

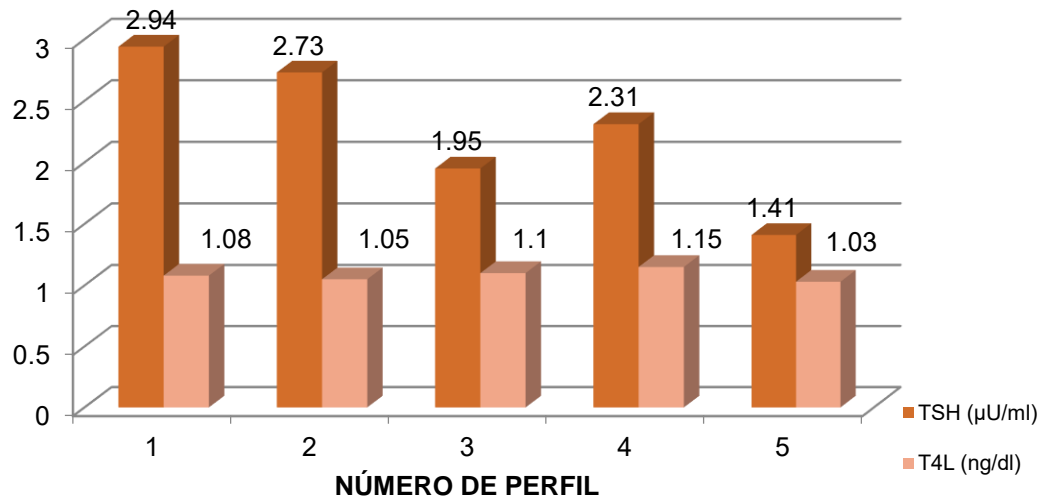
La cuarta determinación hormonal de TSH sólo se realizó en 61 pacientes, con un valor mínimo de 0.005 y máximo de 20.9 con una media de 2.31 ($\text{DE} \pm 3.04$) $\mu\text{U/ml}$ y de T4L en 58 pacientes con un valor mínimo de 0.300 y máximo de 11.06 con una media de 1.15 ($\text{DE} \pm 1.34$) ng/dl .

La última y quinta determinación hormonal de TSH se realizó en 21 pacientes observando un valor mínimo de 0.000 y máximo de 6.90 con una media de 1.41 ($\text{DE} \pm 1.57$) $\mu\text{U/ml}$ y de T4L en 21 pacientes con un mínimo de 0.520 y máximo de 1.99 con una media de 1.03 ($\text{DE} \pm 0.30$) ng/dl (Gráfico 8).

Tabla 5. Valores obtenidos en las determinaciones de TSH ($\mu\text{U/ml}$) y T4L (ng/dl)

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
TSH-1	372	0.000	72.87	2.94	5.03
T4L-1	331	0.140	9.26	1.08	0.88
TSH-2	238	0.004	49.10	2.73	5.30
T4L-2	224	0.300	11.00	1.05	0.85
TSH-3	136	0.000	30.70	1.95	2.88
T4L-3	135	0.340	10.40	1.09	0.98
TSH-4	61	0.005	20.90	2.31	3.04
T4L-4	58	0.300	11.06	1.15	1.34
TSH-5	21	0.000	6.90	1.41	1.57
T4L-5	21	0.520	1.99	1.03	0.30

Grafico 8. Media de las determinaciones de TSH y T4L realizadas durante el embarazo



En la tabla 6, se observan los valores de TSH y T4L obtenidos en cada perfil tiroideo realizado a las pacientes, así como el trimestre de la gestación en el que se efectuó la determinación.

El primer perfil tiroideo se realizó en 333 mujeres embarazadas, de las cuales el 41.44% se encontraban en el segundo trimestre de la gestación, 39.63% en el tercer trimestre y 18.9% en el primer trimestre de la gestación.

El segundo perfil tiroideo se realizó en 220 mujeres embarazadas, de las cuales el 38.18% se encontraban en el segundo trimestre de la gestación, 42.72% en el tercer trimestre y 5.4% en el primer trimestre de la gestación.

El tercer perfil tiroideo se realizó en 104 mujeres embarazadas, de las cuales el 4.8% se encontraban en el segundo trimestre de la gestación, 90.38% en el tercer trimestre y 4.8% en el primer trimestre de la gestación.

El cuarto perfil tiroideo se realizó en 55 mujeres embarazadas, de las cuales el 9.09% se encontraban en el segundo trimestre de la gestación, 89.09% en el tercer trimestre y 1.8% en el primer trimestre de la gestación.

El quinto perfil tiroideo se realizó en 21 mujeres embarazadas, de las cuales el 9.09% se encontraban en el segundo trimestre de la gestación, 72.42% en el tercer trimestre y 23.80% en el primer trimestre de la gestación.

Tabla 6. Valores obtenidos por trimestre de la gestación en las determinaciones de TSH (μ U/ml) y T4L (ng/dl)

	PRIMER TRIMESTRE			SEGUNDO TRIMESTRE			TERCER TRIMESTRE			
		N	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE
PRIMER PERFIL	TSH-1	63	3.19	4.62	138	2.53	3.08	132	2.81	3.64
	T4L-1	52	1.37	1.17	129	1.05	0.82	128	0.96	0.59
SEGUNDO PERFIL	TSH-2	12	6.13	11.32	84	2.85	5.41	124	2.39	4.61
	T4L-2	7	1.30	0.59	78	1.06	0.78	122	0.96	0.29
TERCER PERFIL	TSH-3	5	1.66	1.88	5	1.66	1.88	94	2.09	3.29
	T4L-3	3	1.15	0.19	3	1.15	0.19	97	0.95	0.21
CUARTO PERFIL	TSH-4	1	0.82	.	5	0.73	1.21	49	2.20	1.93
	T4L-4	1	1.69	.	5	1.17	0.20	46	0.93	0.14
QUINTO PERFIL	TSH-5	1	0.90	.	15	1.70	1.72	5	0.66	0.97
	T4L-5	2	0.98	0.049	14	0.90	0.17	5	1.42	0.34

Con los datos antes mencionados, se efectuó la clasificación de las pacientes de acuerdo a los criterios diagnósticos establecidos por el fabricante de reactivos de laboratorio utilizados en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, en los que el punto de referencia para establecer el diagnóstico de hipotiroidismo es similar al utilizado para mujeres no embarazadas, es decir un valor de TSH $>4 \mu\text{U/ml}$, mientras que el rango normal de referencia para T4L es 0.89 a 1.76 ng/dl. Si la TSH es superior a lo normal y la T4L es menor al rango normal, se establece el diagnóstico de hipotiroidismo clínico; si la TSH es superior a lo normal, pero la T4L se encuentra en el rango normal, se establece el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico; pero si la TSH es normal y la T4L es menor al rango normal, el diagnóstico corresponde a hipotiroxinemia aislada.

Posteriormente, se efectuó la reclasificación de las pacientes de acuerdo a los nuevos criterios para el diagnóstico de hipotiroidismo durante la gestación sugeridos por la ATA, en donde los puntos de referencia para TSH son trimestre de la gestación dependientes: para el primer trimestre un valor $\geq 2.5 \mu\text{U/ml}$, para el segundo trimestre un valor $\geq 3 \mu\text{U/ml}$ y para el tercer trimestre un valor $\geq 3 \mu\text{U/ml}$. En cuanto a los valores de T4L, de acuerdo con las sugerencias de la ATA, se tomó en consideración el mismo rango de normalidad sugerido por el proveedor de laboratorio, ya que no contamos con dializado o ultrafiltrado de muestras séricas, empleando extracción/cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem (LC/MS/MS) (método ideal para medir T4L durante la gestación).

En la tabla 7, se muestra la frecuencia de **hipotiroidismo clínico** de acuerdo a los criterios diagnósticos utilizados en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 en comparación con la frecuencia observada al utilizar los criterios sugeridos por la ATA. En algunos casos no se logró clasificar a las pacientes ya que algunos de los perfiles tiroideos fueron realizados previos a la gestación, o bien eran incompletos (no contaban con T4L) o fueron realizados en el año 2014.

Tabla 7. Frecuencia de diagnóstico de hipotiroidismo clínico según criterios de la UMAE HGO4 vs ATA (2015).

Perfil Tiroideo	Clasificación	n (%)
Primero (realizado a 333 pacientes embarazadas)	Hipotiroidismo clínico UMAE HGO4	28 (8.40%)
	Hipotiroidismo clínico ATA Primer trimestre	5 (2.14%)
	Hipotiroidismo clínico ATA Segundo trimestre	23 (9.87%)
	Hipotiroidismo clínico ATA Tercer trimestre	22 (9.44%)
	Hipotiroidismo clínico ATA Total	50 (21.45%)
Segundo (realizado a 220 pacientes embarazadas)	Hipotiroidismo clínico UMAE HGO4	13 (5.91%)
	Hipotiroidismo clínico ATA Primer trimestre	0 (0.00%)
	Hipotiroidismo clínico ATA Segundo trimestre	7 (3.18%)
	Hipotiroidismo clínico ATA Tercer trimestre	18 (8.18%)
	Hipotiroidismo clínico ATA Total	25 (10.72%)
Tercero (realizado a 104 pacientes embarazadas)	Hipotiroidismo clínico UMAE HGO4	2 (1.92%)
	Hipotiroidismo clínico ATA Primer trimestre	0 (0.00%)
	Hipotiroidismo clínico ATA Segundo trimestre	1 (0.96%)
	Hipotiroidismo clínico ATA Tercer trimestre	5 (4.80%)
	Hipotiroidismo clínico ATA Total	6(5.76%)
Cuarto (realizado a 55 pacientes embarazadas)	Hipotiroidismo clínico UMAE HGO4	3 (5.45%)
	Hipotiroidismo clínico ATA Primer trimestre	0 (0.00%)
	Hipotiroidismo clínico ATA Segundo trimestre	0 (0.00%)
	Hipotiroidismo clínico ATA Tercer trimestre	5 (9.09%)
	Hipotiroidismo clínico ATA Total	5 (9.09%)
Quinto (realizado a 21 pacientes embarazadas)	Hipotiroidismo clínico UMAE HGO4	1 (4.76%)
	Hipotiroidismo clínico ATA Primer trimestre	0 (0.00%)
	Hipotiroidismo clínico ATA Segundo trimestre	0 (0.00%)
	Hipotiroidismo clínico ATA Tercer trimestre	1 (4.76%)
	Hipotiroidismo clínico ATA Total	1 (4.76%)

Se realizó prueba de X^2 o exacta de Fisher para identificar diferencias en la frecuencia de pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo clínico de acuerdo a los criterios de la UMAE HGO No.4 vs. los de la ATA. Se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de casos diagnosticados con hipotiroidismo clínico en la primera cuantificación ($p=0.008$) y en la segunda cuantificación ($p=0.04$), siendo mayor la frecuencia al tomar los criterios de la ATA. En el caso de la tercera, cuarta y quinta cuantificación, no hubo diferencias en la frecuencia del diagnóstico de hipotiroidismo clínico entre ambos criterios ($p=0.149$, $p=0.761$ y $p=1.00$ respectivamente).

En la tabla 8, se muestra la frecuencia de **hipotiroidismo subclínico** de acuerdo a los criterios diagnósticos utilizados en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 en comparación con la frecuencia observada al utilizar los criterios sugeridos por la ATA.

Se realizó prueba de X^2 o exacta de Fisher para identificar diferencias en la frecuencia de pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico de acuerdo a los criterios de la UMAE HGO No.4 vs. los de la ATA. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de casos diagnosticados con hipotiroidismo subclínico en la primera ($p=0.105$), segunda ($p=0.330$), tercera ($p=0.429$), cuarta ($p=0.104$) y quinta cuantificación ($p=1$) entre ambos criterios.

Tabla 8. Frecuencia de diagnóstico de hipotiroidismo subclínico según criterios de la UMAE HGO4 vs ATA (2015).

Perfil Tiroideo	Clasificación	n (%)
Primero (realizado a 333 pacientes embarazadas)	Hipotiroidismo subclínico UMAE HGO4	58 (17.41%)
	Hipotiroidismo subclínico ATA Primer trimestre	15 (4.50%)
	Hipotiroidismo subclínico ATA Segundo trimestre	17 (5.10%)
	Hipotiroidismo subclínico ATA Tercer trimestre	11 (3.30%)
	Hipotiroidismo subclínico ATA Total	43 (12.91%)
Segundo (realizado a 220 pacientes embarazadas)	Hipotiroidismo subclínico UMAE HGO4	24 (10.90%)
	Hipotiroidismo subclínico ATA Primer trimestre	3 (1.36%)
	Hipotiroidismo subclínico ATA Segundo trimestre	7 (3.18%)
	Hipotiroidismo subclínico ATA Tercer trimestre	8 (3.63%)
	Hipotiroidismo subclínico ATA Total	18 (8.18%)
Tercero (realizado a 104 pacientes embarazadas)	Hipotiroidismo subclínico UMAE HGO4	17 (16.34%)
	Hipotiroidismo subclínico ATA Primer trimestre	0 (0.00%)
	Hipotiroidismo subclínico ATA Segundo trimestre	2 (1.92%)
	Hipotiroidismo subclínico ATA Tercer trimestre	11 (10.57%)
	Hipotiroidismo subclínico ATA Total	13 (12.5%)
Cuarto (realizado a 55 pacientes embarazadas)	Hipotiroidismo subclínico UMAE HGO4	11 (2.00%)
	Hipotiroidismo subclínico ATA Primer trimestre	0 (0.00%)
	Hipotiroidismo subclínico ATA Segundo trimestre	0 (0.00%)
	Hipotiroidismo subclínico ATA Tercer trimestre	5 (9.09%)
	Hipotiroidismo subclínico ATA Total	5 (9.09%)
Quinto (realizado a 21 pacientes embarazadas)	Hipotiroidismo subclínico UMAE HGO4	1 (4.76%)
	Hipotiroidismo subclínico ATA Primer trimestre	0 (0.00%)
	Hipotiroidismo subclínico ATA Segundo trimestre	0 (0.00%)
	Hipotiroidismo subclínico ATA Tercer trimestre	1 (4.76%)
	Hipotiroidismo subclínico ATA Total	1 (4.76%)

En la tabla 9, se muestra la frecuencia de **hipotiroxinemia aislada** de acuerdo a los criterios diagnósticos utilizados en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 en comparación con la frecuencia observada al utilizar los criterios sugeridos por la ATA.

Se realizó prueba de X^2 o exacta de Fisher para identificar diferencias en la frecuencia de pacientes con diagnóstico de hipotiroxinemia aislada de acuerdo a los criterios de la UMAE HGO No.4 vs. los de la ATA. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de casos diagnosticados con Hipotiroxinemia aislada en la primera ($p=0.085$), segunda ($p=0.196$) tercera ($p=0.554$), cuarta ($p=0.606$) y quinta cuantificación ($p=1$) entre ambos criterios.

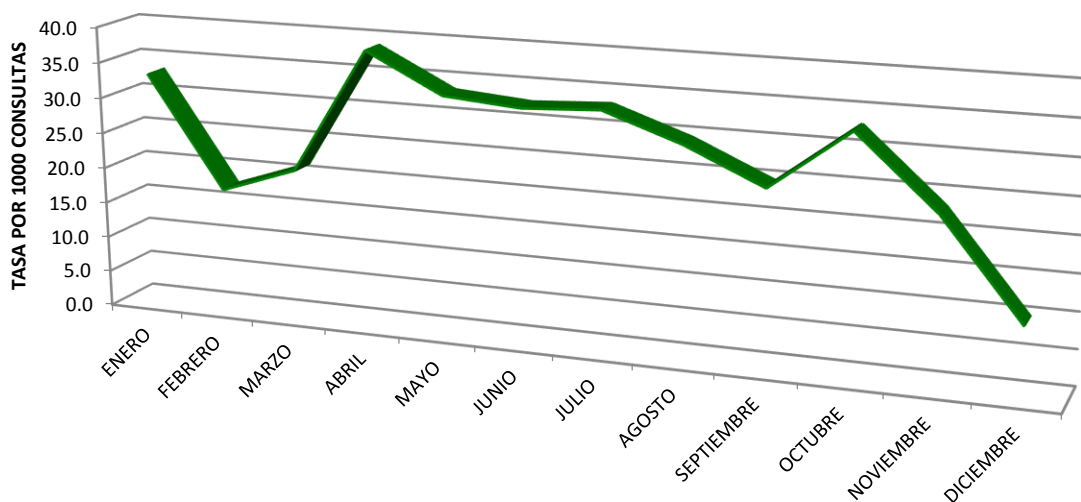
Tabla 9. Frecuencia de diagnóstico de hipotiroxinemia aislada según criterios de la UMAE HGO4 vs ATA (2015).

Perfil Tiroideo	Clasificación	n (%)
Primero (realizado a 333 pacientes embarazadas)	Hipotiroxinemia aislada UMAE HGO4	78 (23.42%)
	Hipotiroxinemia aislada ATA Primer trimestre	1 (0.30%)
	Hipotiroxinemia aislada ATA Segundo trimestre	23 (6.90%)
	Hipotiroxinemia aislada ATA Tercer trimestre	36 (10.81%)
	Hipotiroxinemia aislada ATA Total	60 (18.01%)
Segundo (realizado a 220 pacientes embarazadas)	Hipotiroxinemia aislada UMAE HGO4	65 (29.54%)
	Hipotiroxinemia aislada ATA Primer trimestre	0 (0.00%)
	Hipotiroxinemia aislada ATA Segundo trimestre	21 (9.54%)
	Hipotiroxinemia aislada ATA Tercer trimestre	32 (14.54%)
	Hipotiroxinemia aislada ATA Total	53 (24.09%)
Tercero (realizado a 104 pacientes embarazadas)	Hipotiroxinemia aislada UMAE HGO4	36 (34.61%)
	Hipotiroxinemia aislada ATA Primer trimestre	0 (0.00%)
	Hipotiroxinemia aislada ATA Segundo trimestre	3 (2.88%)
	Hipotiroxinemia aislada ATA Tercer trimestre	29 (27.88%)
	Hipotiroxinemia aislada ATA Total	32 (30.76%)
Cuarto (realizado a 55 pacientes embarazadas)	Hipotiroxinemia aislada UMAE HGO4	10 (18.18%)
	Hipotiroxinemia aislada ATA Primer trimestre	0 (0.00%)
	Hipotiroxinemia aislada ATA Segundo trimestre	0 (0.00%)
	Hipotiroxinemia aislada ATA Tercer trimestre	8 (14.54%)
	Hipotiroxinemia aislada ATA Total	8 (14.54%)
Quinto (realizado a 21 pacientes embarazadas)	Hipotiroxinemia aislada UMAE HGO4	4 (19.04%)
	Hipotiroxinemia aislada ATA Primer trimestre	0 (0.00%)
	Hipotiroxinemia aislada ATA Segundo trimestre	0 (0.00%)
	Hipotiroxinemia aislada ATA Tercer trimestre	4 (19.04%)
	Hipotiroxinemia aislada ATA Total	4 (19.04%)

Para calcular la prevalencia de alteraciones tiroideas, se tomó en cuenta el número de consultas otorgadas en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 en los servicios de Obstetricia, Endocrinología y Medicina Interna, ya que las pacientes con factor de riesgo o diagnóstico de alteración tiroidea y embarazo, usualmente son valoradas por los servicios antes mencionados, al menos una vez por mes. Esto significa que cada una de las pacientes embarazadas en quienes se realizó perfil tiroideo, al menos recibió tres consultas por mes. De esta manera las tasas fueron calculadas por cada 1000 consultas otorgadas por cada mes y en forma global anual en el periodo de estudio.

En el gráfico 9, se muestra el número de perfiles tiroideos realizados por cada 1000 consultas otorgadas en el periodo de estudio. Se observa un incremento de la solicitud de perfiles tiroideos a mitad del año y disminución importante al final del mismo.

**Gráfico 9. Perfiles tiroideos realizados por 1000 consultas otorgadas
(2015)**

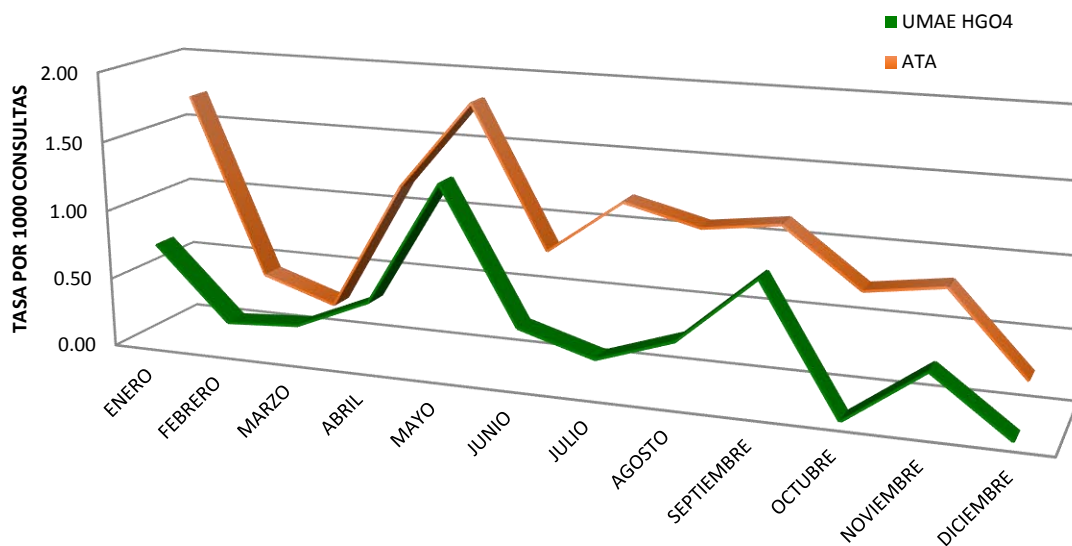


MES	CONSULTAS				PACIENTES		PERFILES
	OBST	ENDO	MED INT	TOTAL	CON PERFIL	POR 3 CONSULTAS	POR 1000
ENERO	3162	651	250	4063	45	135	33.2
FEBRERO	3807	732	261	4800	28	84	17.5
MARZO	3238	616	249	4103	29	87	21.2
ABRIL	3349	690	224	4263	55	165	38.7
MAYO	3487	687	237	4411	49	147	33.3
JUNIO	3919	797	273	4989	54	162	32.5
JULIO	3303	650	221	4174	46	138	33.1
AGOSTO	3714	704	284	4702	46	138	29.3
SEPTIEMBRE	3682	456	264	4402	36	108	24.5
OCTUBRE	3417	439	249	4105	45	135	32.9
NOVIEMBRE	3880	733	317	4930	38	114	23.1
DICIEMBRE	3339	692	293	4324	14	42	9.7
TOTAL	42297	7847	3122	53266	485	1455	27.3

OBST: Obstetricia, ENDO: Endocrinología, MED INT: Medicina Interna.

En el gráfico 10, se muestra la tasa de prevalencia de **hipotiroidismo clínico** por cada 1000 consultas otorgadas en el periodo de estudio. Se comparan las tasas de prevalencia en función de los criterios utilizados para clasificar a las pacientes (HGO4 vs. ATA). Se observa un incremento en la tasa de prevalencia de hipotiroidismo clínico al utilizar los criterios de la ATA.

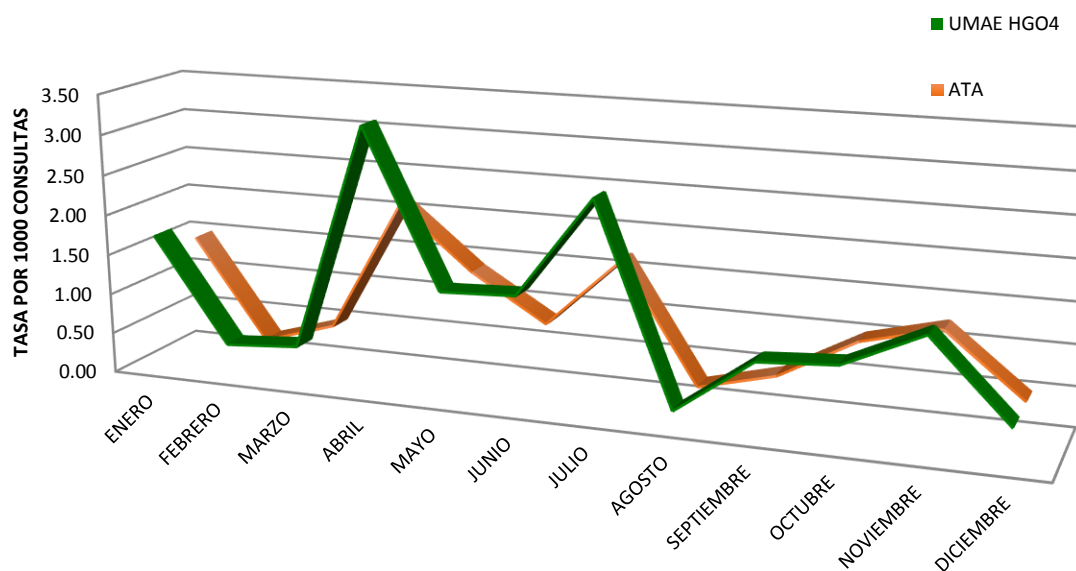
Gráfico 10. Tasa de prevalencia de hipotiroidismo clínico/1000 consultas (2015)



MES	UMAE HGO4		ATA	
	N	TASA X 1000	N	TASA X 1000
ENERO	3	0.74	7	1.72
FEBRERO	1	0.21	2	0.42
MARZO	1	0.24	1	0.24
ABRIL	2	0.47	5	1.17
MAYO	6	1.36	8	1.81
JUNIO	2	0.40	4	0.80
JULIO	1	0.24	5	1.20
AGOSTO	2	0.43	5	1.06
SEPTIEMBRE	4	0.91	5	1.14
OCTUBRE	0	0.00	3	0.73
NOVIEMBRE	2	0.41	4	0.81
DICIEMBRE	0	0.00	1	0.23
TOTAL	24	0.45	50	0.94

En el gráfico 11, se muestra la tasa de prevalencia de **hipotiroidismo subclínico** por cada 1000 consultas otorgadas en el periodo de estudio. Se comparan las tasas de prevalencia en función de los criterios utilizados para clasificar a las pacientes (HGO4 vs. ATA). Se observa un incremento en la tasa de prevalencia de hipotiroidismo subclínico al utilizar los criterios de la UMAE HGO4.

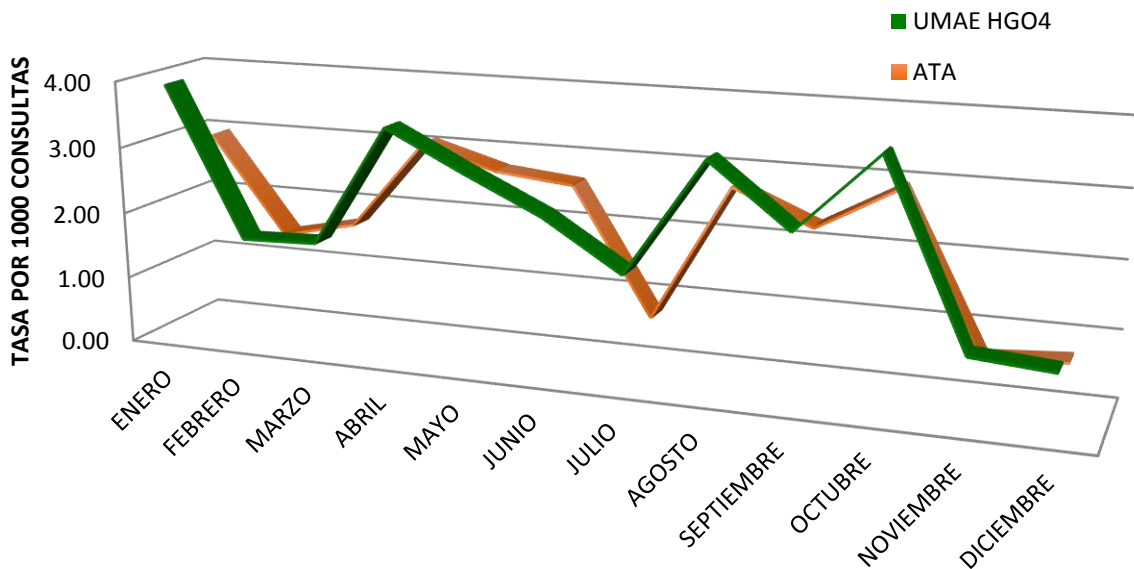
Gráfico 11. Tasa de prevalencia de hipotiroidismo subclínico/1000 consultas



MES	UMAE HGO4		ATA	
	N	TASA X1000	N	TASA X 1000
ENERO	7	1.72	6	1.48
FEBRERO	2	0.42	1	0.21
MARZO	2	0.49	2	0.49
ABRIL	14	3.28	9	2.11
MAYO	6	1.36	6	1.36
JUNIO	7	1.40	4	0.80
JULIO	11	2.64	7	1.68
AGOSTO	1	0.21	1	0.21
SEPTIEMBRE	4	0.91	2	0.45
OCTUBRE	4	0.97	4	0.97
NOVIEMBRE	7	1.42	6	1.22
DICIEMBRE	2	0.46	2	0.46
TOTAL	67	1.26	50	0.94

En cuanto a la **hipotiroxinemia aislada**, en el gráfico 12 se comparan las tasas de prevalencia en función de los criterios utilizados para clasificar a las pacientes (HGO4 vs. ATA). Se observa un incremento en la tasa de prevalencia de hipotiroxinemia aislada al utilizar los criterios de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4.

Gráfico 12. Tasa de prevalencia de hipotiroxinemia aislada/1000 consultas



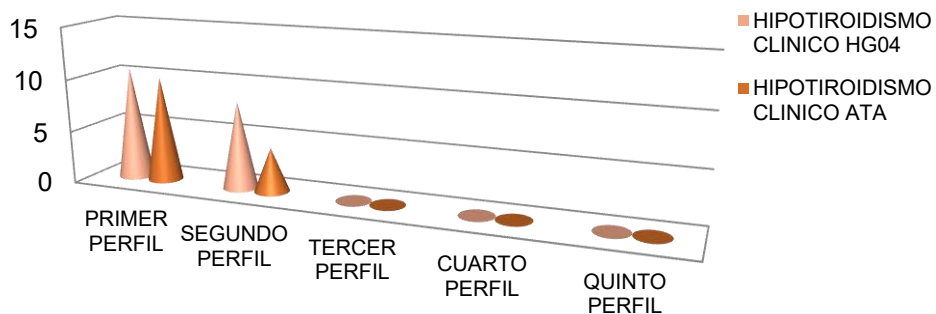
MES	UMAЕ HG04		ATA	
	N	TASA X 1000	N	TASA X 1000
ENERO	16	3.94	12	2.95
FEBRERO	8	1.67	7	1.46
MARZO	7	1.71	7	1.71
ABRIL	15	3.52	13	3.05
MAYO	13	2.95	12	2.72
JUNIO	12	2.41	13	2.61
JULIO	7	1.68	3	0.72
AGOSTO	16	3.40	13	2.76
SEPTIEMBRE	11	2.50	10	2.27
OCTUBRE	15	3.65	12	2.92
NOVIEMBRE	5	1.01	3	0.61
DICIEMBRE	4	0.93	3	0.69
TOTAL	129	2.42	108	2.03

RESULTADOS PERINATALES

En el análisis de los resultados perinatales, se incluyeron a las 333 mujeres que contaban con el primer perfil tiroideo realizado en la UMAE HGO4.

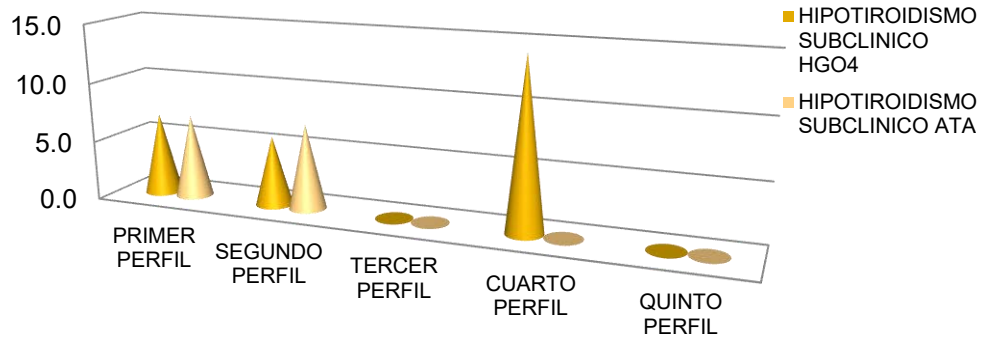
En el gráfico 13 se muestra la frecuencia de amenaza de parto pretérmino en pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo clínico por cada perfil tiroideo realizado según criterios diagnósticos de la UMAE HGO4 en comparación con los criterios diagnósticos sugeridos por la ATA. Al realizar prueba exacta de Fisher no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Gráfico 13. Amenaza de parto pretérmino en pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo clínico por criterios de la UMAE HGO4 vs. ATA



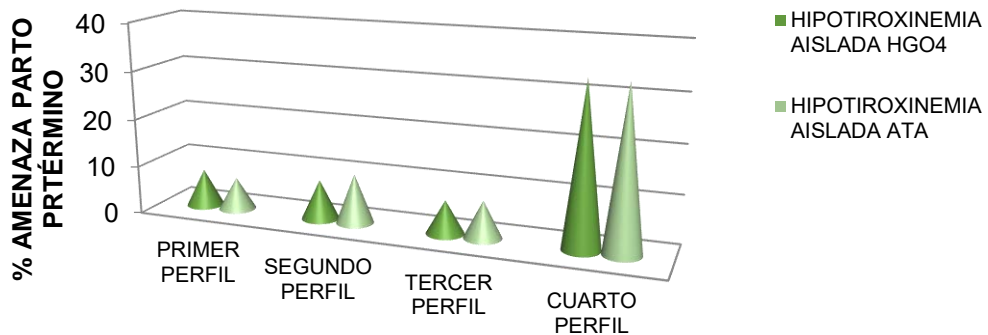
En el gráfico 14 se muestra la frecuencia de amenaza de parto pretérmino en pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico por cada perfil tiroideo realizado según criterios diagnósticos de la UMAE HGO4 en comparación con los criterios diagnósticos sugeridos por la ATA. Al realizar prueba exacta de Fisher no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Gráfico 14. Amenaza de parto pretérmino en pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico por criterios de la UMAE HGO4 vs. ATA



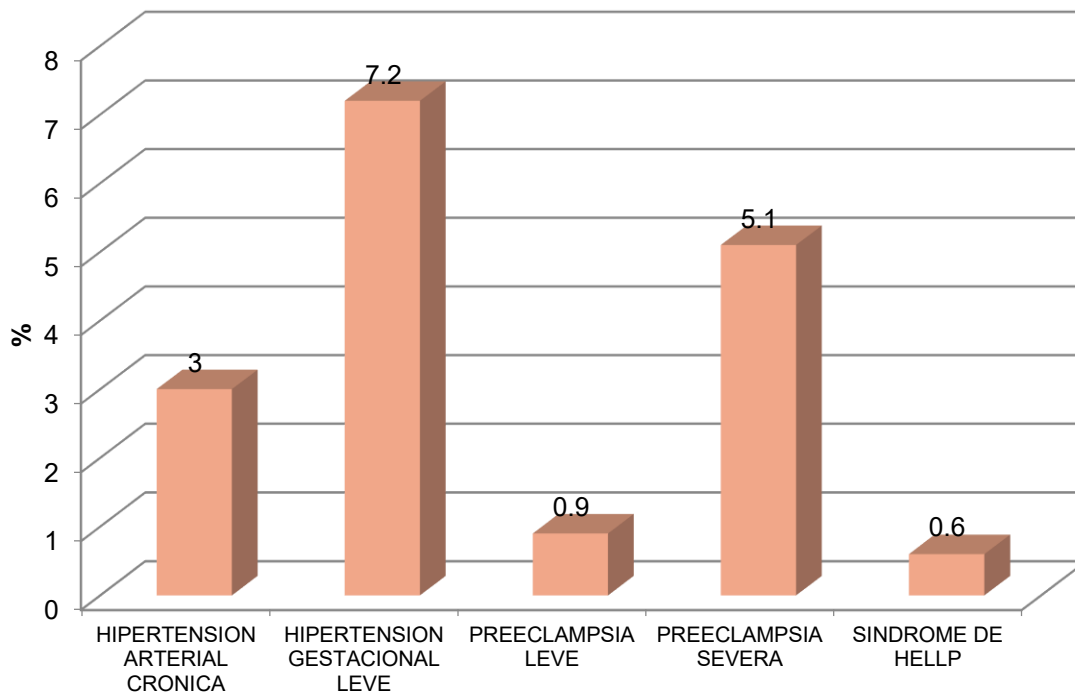
En el gráfico 15 se muestra la frecuencia de amenaza de parto pretérmino en pacientes con diagnóstico de hipotiroxinemia aislada por cada perfil tiroideo realizado según criterios diagnósticos de la UMAE HGO4 en comparación con los criterios diagnósticos sugeridos por la ATA. Al realizar prueba exacta de Fisher no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Gráfico 15. Amenaza de parto pretérmino en pacientes con diagnóstico de hipotiroxinemia aislada por criterios de la UMAE HGO4 vs. ATA



La frecuencia de enfermedad hipertensiva fue del 16.81%. En el gráfico 16 se muestra la frecuencia de los tipos de enfermedad hipertensiva reportados. Se observa que el diagnóstico más frecuente correspondió a hipertensión gestacional leve (7.1%) y preeclampsia severa (5%). Al realizar prueba exacta de Fisher no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de enfermedad hipertensiva en función de los criterios utilizados para el diagnóstico (UMAE vs. ATA) de hipotiroidismo clínico, subclínico o hipotiroxinemia aislada.

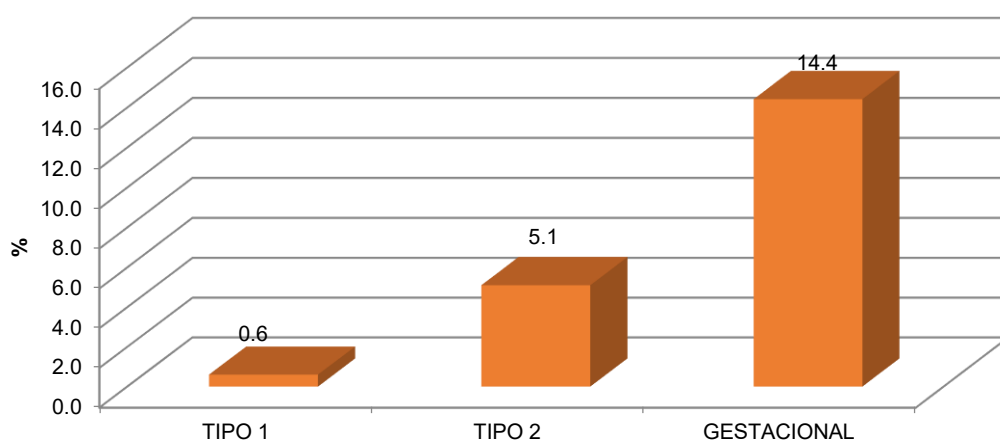
Gráfico 16. Frecuencia de enfermedad hipertensiva



Se observó que el 15.61% de las pacientes presentaba intolerancia a los carbohidratos, mientras que la frecuencia de diabetes mellitus fue de 20.1%. En el gráfico 17 se muestra la frecuencia diabetes. Se observa que el diagnóstico más frecuente correspondió a diabetes gestacional (14.4%) y diabetes mellitus tipo 2 (5.1%). Al realizar prueba exacta de Fisher no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de diabetes mellitus en función de

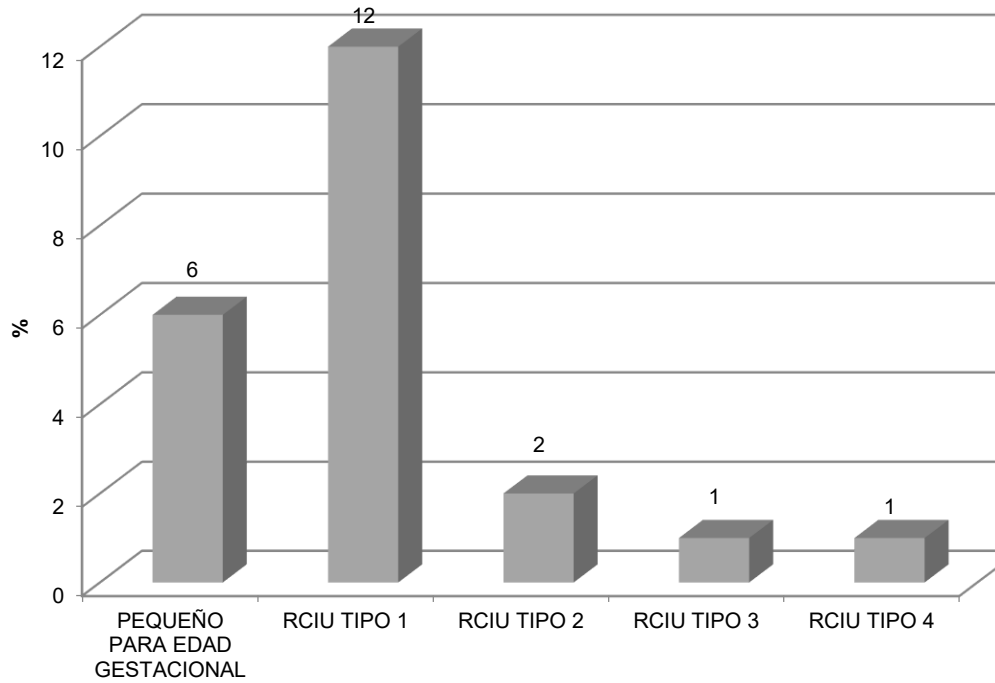
los criterios utilizados para el diagnóstico (UMAE vs. ATA) de hipotiroidismo clínico, subclínico o hipotiroxinemia aislada.

Gráfico 17. Frecuencia de diabetes mellitus



La frecuencia de alteraciones del crecimiento fetal se muestran en el gráfico 18. Se observa que el diagnóstico más frecuente correspondió a restricción del crecimiento tipo I (12%) y peso bajo para la edad gestacional (6%). Al realizar prueba exacta de Fisher no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de alteraciones del crecimiento fetal en función de los criterios utilizados para el diagnóstico (UMAE vs. ATA) de hipotiroidismo clínico, subclínico o hipotiroxinemia aislada.

Gráfico 18. Frecuencia de alteraciones del crecimiento fetal



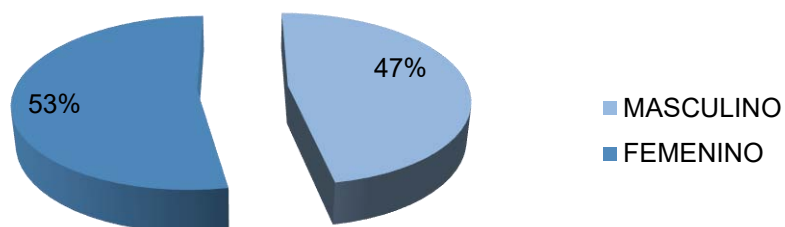
Se reportó *abruptio placentae* en 3 pacientes (0.90%). No se reportó ningún caso de óbito.

En cuanto a la interrupción del embarazo, se observó que 3 pacientes (0.90%) cursaron con parto distócico y en 190 pacientes (57.1%) se efectuó cesárea.

No se reportaron casos de muerte materna o de muerte neonatal.

En el gráfico 19, se observa que el sexo más frecuente en los recién nacidos fue el femenino (53%).

Gráfico 19. Sexo neonatal



Se reportó un promedio de peso neonatal de 2895.14 g (DE \pm 589.62) con un mínimo de 1000 y un máximo de 5500 g. La calificación Apgar promedio reportada al minuto y cinco minutos de vida, fue de 7.87 (DE \pm 1.07) y 8.77 (DE \pm 0.793) respectivamente. La valoración de edad gestacional promedio por Capurro fue de 37.85 semanas (DE \pm 2.25) con un mínimo de 28 y un máximo de 42 semanas de gestación (Tabla 10).

Tabla 10. Hallazgos de los recién nacidos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
PESO DEL RN (g)	255	1000	5500	2895.14	\pm 589.62
TALLA (cm)	254	35	53	48.27	\pm 2.93
APGAR 1 MIN	269	1	9	7.87	\pm 1.07
APGAR 5 MIN	269	1	9	8.77	\pm 0.793
SILVERMAN	84	0	0	0.00	\pm 0,0
CAPURRO	267	28	42	37.85	\pm 2.25

Al comparar el peso neonatal (gráfico 20), talla (gráfico 21), Apgar al minuto y a los cinco minutos, silverman y capurro (gráfico 22) de acuerdo al diagnóstico de hipotiroidismo clínico, subclínico o hipotiroxinemia aislada según criterios de la HGO4 vs. ATA, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (U de Mann-Whitney).

**Gráfico 20. Peso neonatal en hijos de madre con hipotiroidismo clínico
HGO4 vs. ATA**

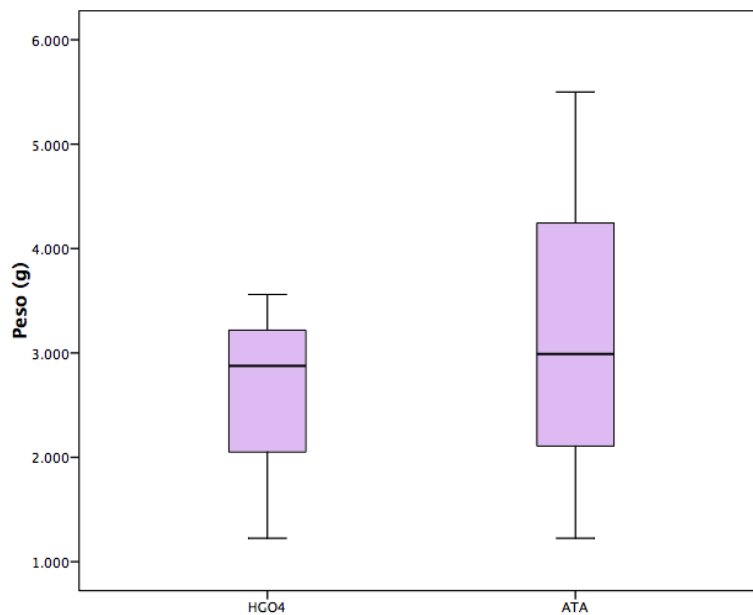


Gráfico 21. Talla neonatal en hijos de madre con hipotiroidismo clínico HGO4 vs. ATA

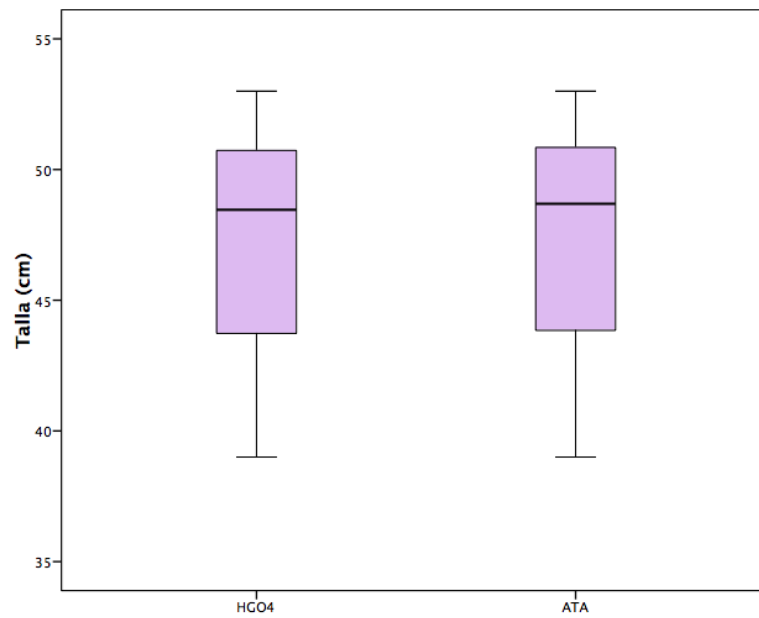
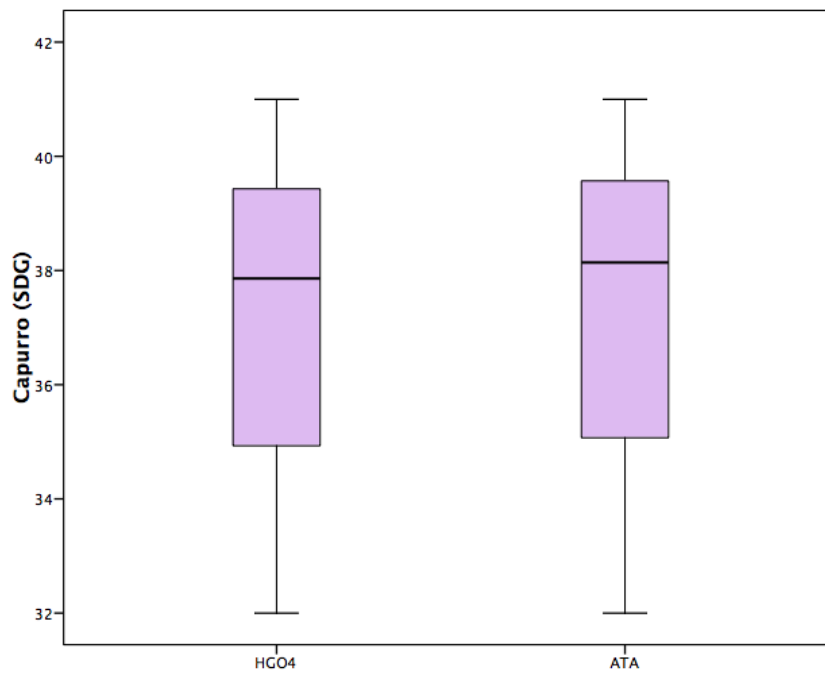


Gráfico 22. Capurro en hijos de madre con hipotiroidismo clínico HGO4 vs.ATA



DISCUSION

Las enfermedades tiroideas corresponden al segundo trastorno endócrino más frecuente en el sexo femenino (13, 16, 17, 24). Muchas de estas alteraciones se manifiestan en edad fértil, por lo que no es extraño que se observen durante la gestación. Existe evidencia del papel fundamental de las hormonas tiroideas durante el embarazo, ya que participan en el neurodesarrollo fetal y en caso de alteración constituyen un factor de riesgo para alteraciones fetales y posibles complicaciones en la madre (6, 12, 16, 18,19-22). Gran cantidad de estudios han encontrado mayor riesgo cuando se trata de hipotiroidismo clínico, sin embargo, sólo algunos estudios han relacionado al hipotiroidismo subclínico y con menos frecuencia, a la hipotiroxemia aislada, con efectos perinatales adversos y hasta el momento no se ha determinado del todo su participación en las alteraciones neuroconductuales en los productos de dichas gestaciones (11).

Por esta razón, es importante realizar una búsqueda intencionada de las pacientes con factores de riesgo o con antecedente de enfermedad tiroidea para efectuar el diagnóstico correcto e iniciar o ajustar el tratamiento oportunamente y evitar complicaciones futuras del binomio.

Dada la frecuencia de las enfermedades tiroideas en el embarazo y su relación con alteraciones perinatales, este trabajo se realizó para conocer la prevalencia de hipotiroidismo clínico, subclínico e hipotiroxinemia aislada en un hospital de tercer nivel como el nuestro, tomando como puntos de referencia de hormonas tiroideas los establecidos por el fabricante de reactivos de laboratorio y secundariamente reclasificar a las pacientes de acuerdo a los criterios sugeridos por la ATA.

Se incluyeron 480 pacientes embarazadas en quienes se realizó al menos un perfil tiroideo en el periodo de estudio. La edad promedio de las pacientes se encontró en el rango reportado en la literatura y correspondió a los 32.77 años de edad. El 78% de las pacientes ya contaba con el diagnóstico de hipotiroidismo previo a la gestación y sólo el 22% fue diagnosticado *de novo* en el embarazo. La edad gestacional promedio en que las pacientes acudieron a valoración por el servicio de

obstetricia, endocrinología o medicina materno fetal fue de 15.93 SDG, una edad gestacional tardía, ya que los ajustes en la dosis de levotiroxina deben realizarse desde el primer trimestre de la gestación, dada la participación de las hormonas tiroideas en el desarrollo del sistema nervioso central. Existe evidencia que las hormonas tiroideas maternas son identificadas en el embrión desde las 4 semanas de gestación y que los receptores nucleares de hormonas tiroideas en el cerebro fetal están presentes aproximadamente a las 8-9 semanas. En la primera semana del embarazo, las hormonas tiroideas que el feto requiere provienen exclusivamente de la madre (4,5).

Los diagnósticos más frecuentes confirmados en la primera consulta fueron hipotiroidismo primario, hipotiroidismo secundario, hipertiroidismo, hipotiroidismo subclínico e hipotiroxinemia aislada, sin embargo en el 16.25% de los casos no se pudo establecer el diagnóstico dado que no contaban con perfil hormonal, por lo que el retraso en el diagnóstico y por lo tanto el ajuste de las dosis de levotiroxina fue mayor. De hecho, dado el retraso en el envío a nuestra UMAE para iniciar el seguimiento de las pacientes, la realización del primer perfil tiroideo de control fue en un 41.44% durante el segundo trimestre de la gestación, 39.63% en el tercer trimestre y sólo en el 18.9% en el primer trimestre de la gestación.

Sólo un pequeño porcentaje de las pacientes (10%) contaba con perfil tiroideo preconcepcional, lo cual refleja la falta de planeación y quizá desconocimiento por parte de las pacientes sobre la importancia de un adecuado control de su estado hormonal, antes de intentar el embarazo. Otro de los factores que pueden influir en el retraso del envío de las pacientes de un primer o segundo nivel de atención a nuestra UMAE, es el trámite administrativo e institucional que deben realizar, así como la saturación de los servicios de alta especialidad (medicina materno fetal) que participan en su atención.

El seguimiento de las pacientes con alguna alteración tiroidea se debe realizar cada 4 semanas durante la primera mitad del embarazo y al menos en una ocasión entre las semanas 26 y 32 de gestación. La monitorización de niveles hormonales en

suero se debe realizar 6 semanas después del ajuste de la dosis. Así, todas las pacientes incluidas en el estudio, iniciaron seguimiento de sus niveles hormonales, mediante la determinación de TSH y en algunos casos de T4L, siendo necesario incluso en algunas de ellas efectuar la medición en una a 5 ocasiones, con el fin de efectuar el ajuste de la dosis de medicamento para lograr un control óptimo. En general, el promedio de TSH en la primera y segunda determinación (2.94 y 2.73 $\mu\text{U/ml}$) se encontró por arriba del valor óptimo sugerido de acuerdo a los criterios de la ATA ($\leq 2.5 \mu\text{U/ml}$), sin embargo en valor óptimo de acuerdo a los criterios utilizados en la UMAE HGO4 ($\leq 4 \mu\text{U/ml}$). El resto de las determinaciones de TSH (de la tercera a la quinta ocasión) los niveles promedios fueron óptimos (1.95, 2.31 y 1.41 $\mu\text{U/ml}$ respectivamente). En cuanto a los niveles de T4L, en general, se encontraron en niveles dentro de la normalidad (para un control óptimo 0.89-1,76 ng/dl). Llama particularmente la atención que de las 480 pacientes incluidas en el estudio en las que se inició el seguimiento hormonal, 404 pacientes fueron valoradas mediante perfil tiroideo en el tercer trimestre de la gestación, lo cual indica que aunque no todas las pacientes contaron con el seguimiento estrecho hormonal sugerido por la literatura internacional, si se realizó en un 84.1%.

El tratamiento que las pacientes recibieron fue Levotiroxina en el 73% de los casos y Novotiral en el 0.1%, mientras que en los casos identificados como hipertiroidismo (7%), el tratamiento indicado fue Tiamazol.

Para efectuar la reclasificación del diagnóstico de las pacientes en función de los criterios del fabricante de reactivos de laboratorio de la UMAE HGO4 y de la ATA, se tomaron en cuenta los valores de referencia mencionados con anterioridad, en las que el hipotiroidismo clínico en el embarazo se define según la *ETA* y *ATA* como “disminución de la FT4 en relación al aumento de la TSH, o la elevación de la TSH por arriba de 10 $\mu\text{U/ml}$ independientemente de la FT4” y el hipotiroidismo subclínico como “la elevación de la TSH por arriba de los límites normales de referencia en el embarazo, asociado con niveles séricos normales de T4, ya sea TT4 o FT4, en pacientes sin manifestaciones clínicas”, mientras que la hipotiroxinemia aislada se

define como "la presencia de un valor normal de TSH, con un valor de FT4 inferior al percentil 5 o 10 del rango normal de referencia" (2,8).

La frecuencia de hipotiroidismo clínico en la mujer embarazada en la primera y segunda determinación de hormonas tiroideas realizadas en nuestra UMAE fue de 28% y 13% respectivamente, mientras que con los criterios de la ATA fue de 50% y 25% respectivamente, por lo que se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de acuerdo a ambos criterios ($p=0.008$ y $p=0.04$), siendo mayor la frecuencia al tomar los criterios de la ATA.

Evidentemente al incrementarse la frecuencia de hipotiroidismo clínico con el uso de los criterios de la ATA, la frecuencia de hipotiroidismo subclínico e hipotiroxinemia aislada disminuyó con respecto a la frecuencia si se tomaban en cuenta los criterios de la HGO4.

La frecuencia de hipotiroidismo subclínico en la mujer embarazada en la primera, segunda, tercera, cuarta y quinta determinación de hormonas tiroideas realizadas en la UMAE HGO4 fue de 58%, 24%, 17%, 11% y 1% respectivamente, mientras que con los criterios de la ATA fue de 43%, 18%, 13%, 5% y 1% respectivamente; por lo que no se encontró diferencias estadísticamente significativas en las frecuencias de acuerdo a ambos criterios (en la primera ($p=0.105$), segunda ($p=0.330$), tercera ($p=0.429$), cuarta ($p=0.104$) y quinta cuantificación ($p=1$)).

La frecuencia de hipotiroxinemia aislada en la mujer embarazada en la primera, segunda, tercera, cuarta y quinta determinación de hormonas tiroideas realizadas en la UMAE HGO4 fue de 78%, 65%, 36%, 10% y 4% respectivamente, mientras que con los criterios de la ATA fue de 60%, 53%, 32%, 8% y 4% respectivamente; por lo que no se encontró diferencias estadísticamente significativas en las frecuencias de acuerdo a ambos criterios (en la primera ($p=0.085$), segunda ($p=0.196$), tercera ($p=0.554$), cuarta ($p=0.606$) y quinta cuantificación ($p=1$)).

Esto resulta particularmente interesante, ya que a pesar de estar recibiendo tratamiento en el 73.38% de los casos (ya tenían diagnóstico previo de hipotiroidismo), al reclasificar a estas pacientes, un porcentaje importante de ellas

tenían valores alterados de TSH y T4L, que permitían clasificarlas con hipotiroidismo clínico y subclínico, traduciéndose en un tratamiento subóptimo, por lo que ameritaban un mayor incremento en la dosis de tratamiento suplementario con levotiroxina.

También se refleja un subdiagnóstico de hipotiroidismo ya que los puntos de corte sugeridos por la ATA, son más estrictos en comparación con los niveles previamente sugeridos por la literatura o utilizados por nuestra UMAE. Es de suma importancia considerar los nuevos criterios para el diagnóstico de hipotiroidismo durante la gestación para realizar acciones y medidas específicas para la corrección y tratamiento oportunos, con la finalidad de disminuir las complicaciones tanto en el producto como en la madre.

En cuanto a la prevalencia de alteraciones tiroideas, la literatura internacional ha estimado una tasa de prevalencia de hipotiroidismo clínico del 0.3 % al 2.5% durante el embarazo, en nuestro estudio se observó en el límite inferior, aunque se existió un incremento en la tasa de prevalencia de hipotiroidismo clínico al utilizar los criterios de la ATA (con los criterios de UMAE HGO4 0.20% y con los de la ATA 0.29%).

La tasa de prevalencia reportada para el hipotiroidismo subclínico reportada en la literatura es de 2-2.5%, mientras que en nuestro estudio fue menor, aunque se observó un incremento en la tasa de prevalencia al utilizar los criterios de la ATA (con los criterios de la UMAE HGO4 0.22% y con los de la ATA 0.31%).

La tasa de prevalencia para la hipotiroxinemia aislada, no se conoce con exactitud en la literatura, sin embargo, en nuestro estudio se observó una tasa de 0.71% con los criterios de la UMAE HGO4 y de 0.54% con los criterios de la ATA.

En cuanto a los resultados perinatales, se incluyeron a las 333 mujeres que contaban con el primer perfil tiroideo realizado en la UMAE HG04.

La frecuencia de amenaza de parto pretérmino en pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo clínico, subclínico e hipotiroxinemia aislada por cada perfil tiroideo realizado según criterios diagnósticos de la UMAE HGO4 en comparación con los criterios diagnósticos sugeridos por la ATA no mostró diferencias estadísticamente significativas.

La frecuencia de enfermedad hipertensiva fue del 16.81%; donde el diagnóstico más frecuente correspondió a hipertensión gestacional leve (7.1%) y preeclampsia severa (5%). Se observó que el 15.61% de las pacientes presentaba intolerancia a los carbohidratos, mientras que la frecuencia de diabetes mellitus fue de 20.1%; donde el diagnóstico más frecuente correspondió a diabetes gestacional (14.4%) y diabetes mellitus tipo 2 (5.1%).

De los casos estudiados se encontraron alteraciones en el crecimiento fetal en un 22% (contaban con un control ultrasonográfico exacto de las pacientes), el diagnóstico más frecuente correspondió a restricción del crecimiento tipo I (12%) y peso bajo para la edad gestacional (6%). Se reportó *abruptio placentae* en 3 pacientes (0.90%). No se reportó ningún caso de óbito.

Todos estos parámetros comentados en los resultados perinatales (enfermedad hipertensiva, frecuencia de diabetes mellitus, y alteraciones del crecimiento) no tuvieron diferencias estadísticamente significativas según criterios diagnósticos de la UMAE HGO4 en comparación con los criterios diagnósticos sugeridos por la ATA.

La principal vía de interrupción del embarazo fue abdominal (57.1%) y en menor número de casos por vía vaginal, donde 3 pacientes cursaron con parto distócico. La decisión de la vía de interrupción del embarazo fue meramente obstétrica o inestabilidad materna fetal secundaria a alguna complicación hipertensiva, hiperglucemia al final de la gestación, etc.

Según los reportes de estadísticas nacionales, uno de los primeros lugares en mortalidad materno fetal lo ocupan las enfermedades hipertensivas asociadas al embarazo, sin embargo, en nuestro estudio no se reportó ningún caso de muerte materna. Solo se reportó como consecuencia, la estancia breve de las pacientes con Síndrome de HELLP (0.6%) en la unidad de cuidados intensivos del adulto.

De acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio pudimos observar que la edad promedio gestacional por Capurro fue de 37.85 SDG, el peso promedio fue 2.985.14 gr, el Apgar promedio al minuto y cinco minutos de vida fue de 7.87 y 8.77 respectivamente y la talla promedio 48.27 cm. No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar el peso, talla, Apgar al minuto y a los cinco minutos de acuerdo a los criterios diagnósticos sugeridos por el fabricante de reactivos de laboratorio de la UMAE HGO4 vs. criterios sugeridos por la ATA para hipotiroidismo clínico, subclínico o hipotiroxinemia aislada.

CONCLUSIONES

- La frecuencia y prevalencia de hipotiroidismo clínico se incrementa con el uso de los criterios diagnósticos sugeridos por la ATA.

-La frecuencia y prevalencia de hipotiroidismo subclínico y de hipotiroxinemia aislada disminuye al utilizar los criterios diagnósticos sugeridos por la ATA.

-Existe un retraso en el otorgamiento de la primera consulta por servicios de alta especialidad, para el seguimiento y control de las pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo previo a la gestación (probable falta de planeación y desconocimiento de las pacientes de la importancia del control, retraso en el trámite administrativo para el envío a nuestra UMAE, o bien, saturación de servicios).

-Una baja proporción de pacientes fue vigilada estrechamente y de acuerdo a lo sugerido por la literatura nacional e internacional se les realizaron determinación de niveles de hormonas tiroideas durante la gestación, efectuando el ajuste oportuno de la dosis de hormonas suplementarias que es de suma importancia.

-En lo que respecta a los resultados perinatales y neonatales, la frecuencia de amenaza de parto pretérmino, enfermedad hipertensiva, diabetes mellitus y alteraciones en el crecimiento fetal, fueron similares a la reportada en la literatura para las pacientes con hipotiroidismo clínico, subclínico e hipotiroxinemia aislada, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en su frecuencia con el uso de los criterios de la UMAE HGO4 o de la ATA.

-Lo ideal sería que nuestra población tomara sus propios rangos de referencia en cuestión a los perfiles tiroideos, ya que existe variabilidad entre diversas poblaciones, sin embargo, por el momento, se sugiere el uso de los criterios de la ATA para establecer el diagnóstico y efectuar el seguimiento de las pacientes con

hipotiroidismo durante la gestación, ya que usándolos se ha demostrado que se detectan más casos, permitiendo el ajuste del tratamiento.

-Se sugiere el seguimiento pediátrico y neurológico de los hijos de estas pacientes para determinar si existen diferencias en la prevalencia de alteraciones del crecimiento y desarrollo al largo plazo, al utilizar los criterios sugeridos por el fabricante de reactivos de laboratorio en la UMAE HGO4 en comparación con los sugeridos por la ATA para el diagnóstico de hipotiroidismo clínico, subclínico e hipotiroxinemia aislada.

REFERENCIAS

1. Colicchia M, Campagnolo L, Baldini E, et al. Molecular basis of thyrotropin and thyroid hormone action during implantation and early development. *Human Reprod Update* 2014;884-904.
2. Yazbeck CF, Sullivan SD. Thyroid disorders during pregnancy. *Med Clin North Am* 2012;96:235-256.
3. Fantz CR, Dagogo-Jack S, Ladenson JH, et al. Thyroid function during pregnancy. *Clin Chem* 1999;45:2250-2258.
4. de Escobar GM, Obregón MJ, del Rey FE. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:225-248.
5. Williams GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *J Neuroendocrinol* 2008;20:784-794.
6. Skeaff SA. Iodine deficiency in pregnancy: the effect on neurodevelopment in the child. *Nutrients* 2011;3:265-273.
7. Reid SM, Middleton P, Cossich MC, et al. Intervenciones para el hipotiroidismo clínico y subclínico durante el embarazo. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010 Issue 7. Art. No.: CD007752. DOI: 10.1002/14651858.CD007752.
8. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011;21:1081-1125.
9. Jameson JL, Weetman AP. Disorders of the thyroid gland. En *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, et al. Eds. 17th Edition. USA: Blackwell Publishing; 2008. pp 2224-2247.
10. Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2013;57:265-291.
11. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, et al. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J* 2014;3:76-94.

12. Harborne LR, Alexander CE, Thomson AJ, et al. Outcomes of pregnancy complicated by thyroid disease. *Aust N Z Obstet Gynaecol* 2005;45:239-242.
13. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92 (suppl 8):S1-S47.
14. Negro R, Greco G, Mangieri T, et al. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1263-1268.
15. Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, et al. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3234-3241.
16. Casey BM, Dashe JS, Spong CY, et al. Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;109:1129-1135.
17. Lazarus JH. Thyroid disorders associated with pregnancy: etiology, diagnosis, and management. *Treat Endocrinol* 2005;4:31-41.
18. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549-555.
19. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:149-155.
20. Casey BM, Leveno KJ. Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;108:1283-1292.
21. Davis LE, Leveno KJ, Cunningham GF. Hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988;72:108-112.
22. Leung AS, Lynne KM, Koonings PP, et al. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet and Gynecol* 1993;81:349-353.
23. Cao XY, Jiang XM, Dou ZH, et al. Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. *N Engl J Med* 1994;331:1739-1744.
24. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States

population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489-499.



PREVALENCIA DE HIPOTIROIDISMO E HIPOTIROXINEMIA AISLADA EN EL EMBARAZO Y FRECUENCIA DE RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS CON Y SIN LA APLICACIÓN DE LOS NUEVOS CRITERIOS DE LA AMERICAN THYROID ASSOCIATION (PARTE II).

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre						
Afilación						
Edad materna						
1	TSH	FT4	TT4	T3	Fecha	SDG
2	TSH	FT4	TT4	T3	Fecha	SDG
3	TSH	FT4	TT4	T3	Fecha	SDG
4	TSH	FT4	TT4	T3	Fecha	SDG
G		P		C	A	
FUM			SDG X FUM		Fecha	
USG previo		Trimestre		Fecha		SDG
Dx. previo de hipotiroidismo				Fecha del Dx.		
Tratamiento		Dosis levotiroxina				
Amenaza de parto pretérmino				Hipertensión gestacional leve		
Hipertensión gestacional severa				Preeclampsia leve		
Preeclampsia severa				RCIU		
Tipo de RCIU			Feto pequeño		Óbito	
DMGestacional			Abruptio P.		Eutocia	
Césarea		Mortalidad materna			Morbilidad materna	
Tipo de morbilidad materna (especificar)						
Enfermedad sistémica materna: _____						
Complicación obstétrica: _____						
Infección materna: _____						
Peso del RN:				Talla del RN:		
Apgar:				Silverman Andersen:		
Sexo del RN:				Capurro:		
Mortalidad Neonatal:				Morbilidad Neonatal:		
Tipo de morbilidad neonatal (especificar): _____ _____						
Anomalía congénita:				Especificar:		
Fecha de llenado:						
Elaboró:						