



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Instituto Nacional De Perinatología**

**ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES**

**Resultados perinatales y maternos en pacientes con hipotiroidismo  
clínico y subclínico en el Instituto Nacional de Perinatología**

**TESIS**

**Que para obtener el título de  
ESPECIALISTA EN MEDICINA MATERNO FETAL**

**PRESENTA:**

**Dra Erika Velázquez Hernández**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO  
EN MEDICINA MATERNO FETAL  
Dra. Sandra Acevedo Gallegos**

**ASESOR METODOLÓGICO  
Dr Juan Manuel Gallardo Gaona**



**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.**

**2016**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**AUTORIZACION DE TESIS**

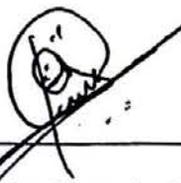
**Resultados perinatales y maternos en pacientes con hipotiroidismo clínico y subclínico en el Instituto Nacional de Perinatología**

**PRESENTA:**

**Dra Erika Velázquez Hernández**



**Dra. Viridiana Gorbea Chávez**  
Director de Educación en Ciencias de la Salud



**Dra. Sandra Acevedo Gallegos**  
Profesor titular



**Dr. Juan Manuel Gallardo Gaona**  
Director de Tesis



**Dra. Sandra Acevedo Gallegos**  
Asesor Metodológico

## INDICE

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| INTRODUCCION.....               | 3  |
| MARCO TEÓRICO.....              | 5  |
| JUSTIFICACION .....             | 19 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 20 |
| OBJETIVOS.....                  | 21 |
| METODOLOGIA .....               | 22 |
| RESULTADOS .....                | 31 |
| DISCUSIÓN .....                 | 43 |
| BIBLIOGRAFIA.....               | 46 |

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN.** La enfermedad tiroidea es la segunda endocrinopatía más frecuente durante el embarazo con prevalencia reportada de 0.3 a 0.5 % para hipotiroidismo clínico y de 3 a 5 % para hipotiroidismo subclínico. El hipotiroidismo clínico sin tratamiento durante el embarazo se relaciona directamente con resultados perinatales adversos; sin embargo, en el subclínico dichos resultados son controvertidos.

**OBJETIVO.** Identificar los principales resultados perinatales en pacientes con hipotiroidismo clínico y subclínico atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología

**METODOLOGIA.** Estudio de observacional, descriptivo, se incluyeron embarazadas con diagnóstico Hipotiroidismo clínico y subclínico, control prenatal desde el primer trimestre y resolución del embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología de enero del 2011 a enero 2015.

**RESULTADOS.** Se incluyeron 106 hipotiroidismo clínico y 74 con hipotiroidismo subclínico. En el grupo de hipotiroidismo clínico: 55.9 % (n=59) contaban con sobrepeso u obesidad al inicio del control prenatal, la THS promedio en el primer trimestre fue de 3.93 +/- 10.7; se realizó diagnóstico de diabetes gestacional 28.3 % de los casos (n=30); preeclampsia en el 7.5 %; el peso al nacimiento en el 83 % con peso adecuado para edad gestacional. En el grupo de hipotiroidismo subclínico: 56.7 % (n=42) contaban con sobrepeso u obesidad al inicio del control prenatal, la THS promedio en el primer trimestre fue de 2.19 +/- 1.14; diagnóstico de diabetes gestacional 16.2 % de los casos (n=12); preeclampsia en el 5.4 %; el peso al nacimiento se clasificó en 82.4 % con peso adecuado para edad gestacional.

**CONCLUSION.** La mayoría de resultados obstétricos y perinatales fueron similares a los reportados en mujeres sin hipotiroidismo, lo cual podría explicarse por el control prenatal temprano y la adecuada ganancia de peso durante el embarazo.

## INTRODUCCION

La enfermedad tiroidea es la segunda endocrinopatía más frecuente durante el embarazo <sup>(4)</sup> con prevalencia reportada a nivel internacional de 0.3 a 0.5 % para hipotiroidismo clínico y de 3 a 5 % para hipotiroidismo subclínico <sup>(9)</sup>. Se caracteriza por una acción inadecuada de las hormonas tiroideas en el organismo, donde la principal causa es su falta de producción por la glándula tiroides <sup>(1)</sup>. En países sin deficiencia de yodo el origen autoinmunitario de esta enfermedad es la causa más frecuente <sup>(10)</sup>.

El hipotiroidismo clínico sin tratamiento durante el embarazo se relaciona directamente con resultados perinatales adversos, entre ellos el riesgo incrementado de aborto, enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo, desprendimiento prematuro de placenta normo inserta, anemia, recién nacidos pretérmino, bajo peso al nacimiento y mayor incidencia de ingreso a los servicios de terapia intensiva neonatal <sup>(8)</sup>. Por tal razón existe unanimidad en cuanto al tratamiento de esta afección durante el embarazo y diferentes asociaciones como: La Asociación Americana de Tiroides, la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y la Sociedad de Endocrinología recomiendan un tamizaje dirigido a pacientes embarazadas con factores de riesgo <sup>(6)</sup>.

El hipotiroidismo subclínico se caracteriza por la coexistencia de concentraciones elevadas de tirotrópina (TSH) por arriba de los límites de referencia, junto con tiroxina libre (T4 libre) en límites normales <sup>(9)</sup>; aunque varios estudios asocian el hipotiroidismo subclínico con problemas obstétricos o con alteraciones neurocognitivas en la

descendencia <sup>(7)</sup>, no existe consenso en favor del tamizaje universal y su tratamiento durante el embarazo <sup>(5)</sup>.

En México se carece de guías de práctica clínica que normen la conducta médica para realizar un perfil tiroideo en la paciente embarazada; así también, se desconocen los datos epidemiológicos de este padecimiento y de sus repercusiones perinatales. El esclarecimiento de esta controversia podría modificar las políticas de atención a la paciente embarazada.

En un estudio previo realizado en el Instituto Nacional de Perinatología en el 2014 se reporta una prevalencia de enfermedad tiroidea durante el embarazo de 33.9 %, 12.8 % con hipotiroidismo clínico y 21.1 % con hipotiroidismo subclínico <sup>(39)</sup>.

El objetivo de este estudio es conocer los resultados perinatales asociados a hipotiroidismo clínico y subclínico de las pacientes que acuden a control prenatal al Instituto Nacional de Perinatología, y así poder justificar el tamizaje general a toda nuestra población de pacientes embarazadas independientemente de que cuenten o no con sintomatología o factores de riesgo para enfermedad tiroidea.

## MARCO TEÓRICO

### **Cambios fisiológicos de la función tiroidea durante el embarazo**

Los cambios fisiológicos de la tiroides durante el embarazo son considerables y pueden confundirse con alteraciones de la función tiroidea materna <sup>(4)</sup>. El volumen de la tiroides materna es 30 % más grande en el tercer trimestre del embarazo que durante el primer trimestre <sup>(3)</sup>.

El yodo es un componente esencial de las hormonas tiroideas, Triyodotironina (T3) y tiroxina (T4), producido por la glándula tiroides <sup>(1)</sup>. La tiroides fetal no comienza a concentrar yodo hasta las 10 – 12 semanas de gestación; la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas está controlada por la hormona estimulante de la tiroides (TSH) secretada por la glándula pituitaria fetal hasta las 20 semanas de gestación. Por lo tanto, al principio del embarazo, el feto depende de la tiroxina materna (que atraviesa la placenta en pequeñas cantidades) para mantener su función tiroidea normal <sup>(2)</sup>.

La T3 es la hormona tiroidea más activa, y aproximadamente el 80 % de T3 se produce a partir de la desyodación de T4 en el hígado, músculo y otros tejidos. La unión de T3 a los receptores de la hormona tiroidea en diferentes tejidos periféricos es importante para la regulación del metabolismo del cuerpo. Aproximadamente el 99.9 % de la T4 y el 99.7 % de T3 están unidas a proteínas, principalmente a la globulina

transportadora de hormona tiroidea (TBG), y en menor cantidad, a la albúmina y transtiretina <sup>(1)</sup>.

A principios del embarazo, el aumento de los niveles de estradiol materno, es resultado de un aumento en la glicosilación de TBG en el hígado. Esto disminuye el metabolismo periférico de la TBG, aumentando sus niveles séricos en 1.5 a 2 veces más en comparación con las mujeres eutiroideas no embarazadas; generando así un mayor requerimiento en la producción de T4 y T3 durante todo el embarazo <sup>(10)</sup>. Otras razones para el aumento en la demanda de hormona tiroidea durante la gestación incluyen: aumento en la degradación de T4 y T3 por la placenta, corión y el amnios, el mayor volumen de distribución de T4 debido al aumento en el volumen plasmático durante el embarazo; la transferencia mínima de T4 de la madre al feto a través de la placenta y el efecto de la gonadotropina coriónica humana (hCG) durante el embarazo <sup>(15)</sup>.

La gonadotropina coriónica humana (hCG) es una glucoproteína producida principalmente por la placenta con niveles máximos en el primer trimestre del embarazo. Se une al receptor de TSH en la membrana celular de la tiroides y es un estimulante débil, lo que resulta en un aumento de la secreción de T4 y T3, con la supresión parcial de la secreción de TSH <sup>(17)</sup>. Debido a los efectos de la hCG, el rango inferior de la TSH sérica es menor durante el embarazo. Después del primer trimestre, los niveles de TSH vuelven a los valores basales y aumentan progresivamente en el tercer trimestre en relación con el crecimiento de la placenta y la producción de deiodinasa placentaria <sup>(16)</sup>.

Estos cambios fisiológicos deben de considerarse al interpretar los resultados de las pruebas de función tiroidea durante el embarazo <sup>(23)</sup>. (Tabla 1)

| ESTADO MATERNO | EMBARAZO                 | HIPERTIROIDISMO |             | HIPOTIROIDISMO |             |
|----------------|--------------------------|-----------------|-------------|----------------|-------------|
|                | NORMAL                   | SUBCLÍNICO      | MANIFIESTO  | SUBCLÍNICO     | MANIFIESTO  |
| TSH            | Varía según el trimestre | Disminución     | Disminución | Aumenta        | Aumenta     |
| T4 LIBRE       | Ningún cambio            | Sin cambio      | Aumenta     | Ningún cambio  | Disminución |

### HIPOTIROIDISMO EN EL EMBARAZO

En ausencia de raras excepciones el hipotiroidismo materno primario se define como la presencia de una concentración elevada de TSH durante el embarazo <sup>(21)</sup>. Históricamente el intervalo de referencia para TSH sérica se obtuvo a partir de mediciones en individuos sanos sin embarazo. Con estos datos, los valores superiores a 4 mUI/L se consideran anormales <sup>(19)</sup>. En la actualidad y a partir del análisis en mujeres embarazadas sanas, se ha establecido que el rango de referencia superior es de 2.5- 3.0 mUI/L. Cuando se encuentra un nivel de TSH elevado en una paciente embarazada se debe medir la concentración sérica de T4 Libre para clasificar el estado de la paciente, ya sea como hipotiroidismo subclínico o como hipotiroidismo manifiesto <sup>(34)</sup>.

## Causas

La Tiroiditis autoinmune crónica es la principal causa de hipotiroidismo durante el embarazo en las regiones sin deficiencia de yodo <sup>(42)</sup>. Los estudios epidemiológicos realizados durante la primera mitad de la gestación mostraron que existen anticuerpos antitiroideos positivos en el 70-90% de las mujeres con hipotiroidismo manifiesto, 30-60% de las mujeres con hipotiroidismo subclínico, y cerca del 10% de las mujeres con hipotiroxinemia aislada <sup>(43)</sup>.

Tanto la deficiencia de yodo y el exceso de yodo son las posibles causas de hipotiroidismo materno. Varios estudios han demostrado que el hipotiroidismo congénito (cretinismo) es endémico en regiones severamente deficientes de yodo. Aunque estos estudios no evaluaron la función de la tiroides en las mujeres embarazadas, el hipotiroidismo materno se supone que es una causa común de cretinismo endémico. La deficiencia grave de yodo puede causar hipotiroidismo manifiesto tanto en la madre como para el feto <sup>(44)</sup>; sin embargo, la hipotiroxinemia aislada es más común en áreas con deficiencia de yodo leve a moderada. El exceso de yodo también puede causar hipotiroidismo materno o fetal, pero este conocimiento no quita la necesidad de que las mujeres que viven en regiones con deficiencia de yodo y de yodo suficiente (es decir, todas las mujeres) a tomar suplementos de yodo durante el embarazo para proporcionar suficiente sustrato para la producción de la hormona tiroidea adecuados para satisfacer

tanto la demanda materna y fetal. Por lo tanto, se recomienda un aumento del 50% en la ingesta de yodo en la dieta durante el embarazo, incluso en regiones yodo suficiente <sup>(51)</sup>.

La deficiencia de hierro puede tener efectos adversos sobre el metabolismo de la tiroides debido a la peroxidasa tiroidea (TPO) es una enzima que contiene el grupo hemo. Por lo tanto, la fortificación de sal yodada con hierro podría mejorar la eficacia de la sustitución de yodo en áreas con deficiencias. Un estudio epidemiológico de las mujeres embarazadas en Suiza mostró que el riesgo relativo de tener hipotiroxinemia en el segundo y tercer trimestre fue de 7-8 veces mayor en las mujeres con las reservas de hierro negativas que en las mujeres con las reservas de hierro positivas. La deficiencia de hierro es muy común en las embarazadas; se estima que el 40% de las mujeres de este grupo tienen las reservas disminuidas o ausentes. La prevalencia de deficiencia de hierro en las mujeres embarazadas en los EE.UU. es de aproximadamente 18% y es probablemente mucho más alta en las mujeres que viven en países en desarrollo. La relación entre la deficiencia de hierro, la deficiencia de yodo, y la disfunción de la tiroides en el embarazo requiere de mayor investigación. Sin embargo, este tema es bastante complicado porque el hipotiroidismo en sí puede causar anemia normocítica normocrómica, y los suplementos de hierro pueden dañar la absorción de levotiroxina <sup>(44)</sup>.

Otras causas de hipotiroidismo durante el embarazo incluyen tiroidectomía subtotal o total, la terapia con yodo radiactivo para el tratamiento del hipertiroidismo, la

radioterapia de la cabeza y el cuello, la terapia de reemplazo inadecuada de hipotiroidismo manifiesto o subclínico, y disgenesia tiroidea<sup>(52)</sup>.

### **Prevalencia**

Las datos sobre la prevalencia del hipotiroidismo en las mujeres embarazadas son limitadas, en Europa las cifras reportadas oscilan entre 4.6 a 11.8 % para hipotiroidismo subclínico y de 1.6 a 2 % para el manifiesto<sup>(4)</sup>. En Estados Unidos, se ha reportado una prevalencia de 2.5 % para hipotiroidismo manifiesto, en Italia de 12.5 %<sup>(6)</sup>. En México no existen estudios de prevalencia de enfermedad tiroidea durante el embarazo. En el Instituto Nacional de Perinatología se realizó entre octubre de 2012 y marzo del 2013 un estudio transversal con el objetivo de conocer la prevalencia de hipotiroidismo en un grupo de pacientes que acudían a control prenatal diagnosticado mediante el tamiz al ingreso, reportando que la prevalencia de enfermedad tiroidea en el embarazo fue de 33.9%, 12.8% con hipotiroidismo clínico y 21.1% hipotiroidismo subclínico<sup>(38)</sup>.

### **Diagnóstico**

Se hace en base a los rangos de TSH por trimestre de acuerdo a los recomendados por la Asociación Americana de Tiroides:

- Primer Trimestre: 0.1 a 2.5 mUI/L
- Segundo Trimestre: 0.2 a 3.0 mUI/L

- Tercer trimestre: 0.3 a 3.0 mUI/L

Cuando el nivel de TSH es anormalmente alta a o baja se deben medir los niveles séricos de T4 Libre <sup>(10)</sup>.

Hipotiroidismo clínico o manifiesto: TSH elevada (>2.5 mUI/L) en asociación con una disminución de T4 libre.

Hipotiroidismo subclínico: TSH sérica entre 2.5 y 10 mUI/L con una concentración normal de T4 Libre <sup>(10)</sup>.

### **Hipotiroidismo clínico y resultados perinatales**

Si no se trata el hipotiroidismo manifiesto durante el embarazo se asocia con un mayor riesgo de complicaciones, así como a efectos perjudiciales sobre el desarrollo neurocognitivo fetal. Se asocia con aborto espontáneo, muerte fetal, parto pretérmino, hipertensión gestacional, preeclampsia, diabetes gestacional, anemia, hemorragia post parto, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta y cesárea <sup>(16)</sup>.

El primer estudio para evaluar el impacto de los niveles de TSH y T4 libre en el embarazo y el resultado fetal en mujeres con hipotiroidismo manifiesto fue publicado en 1993. El estudio consistió en un análisis retrospectivo de los resultados del embarazo en 68 mujeres con hipotiroidismo. El estado de la tiroides fue medido a partir de TSH (el

límite superior fue de 5,0 mUI / L) y fT4 índice (determinado como el producto de la captación de T3 y T4 total, con un límite inferior de la normalidad de 4,5) se basó en los resultados de pruebas de función tiroidea durante la primera consulta de control prenatal. Veintitrés mujeres fueron diagnosticadas con hipotiroidismo manifiesto y 45 mujeres tenían hipotiroidismo subclínico. Las mujeres con hipotiroidismo manifiesto tuvieron un aumento significativo en la hipertensión gestacional, bajo peso al nacer y preeclampsia en comparación con los controles. Una mujer con hipotiroidismo manifiesto que suspendió su tratamiento durante el embarazo, presentó muerte fetal <sup>(15)</sup>.

En 2000, se realizó un análisis retrospectivo en Estados Unidos de los sueros almacenados de 9403 mujeres embarazadas. Las muestras se obtuvieron en el segundo trimestre del embarazo como parte de un programa de detección para síndrome de Down y defectos de tubo neural. El resultado en el embarazo se analizó basado en un nivel de TSH en o por encima de 6,0 mUI / L (209 mujeres o 2,2%) en comparación con un nivel de TSH inferior a 6,0 mUI / L. Las mujeres con una TSH por debajo de 6,0 mUI / L tuvieron una tasa de muerte fetal del 0,9%, que aumentó hasta el 3,8% en las mujeres con niveles de TSH por arriba de 6,0 mUI/L (odds ratio, 4,4; IC del 95%, 1,9 a 9,5) <sup>(20)</sup>.

Su et al, mostraron un mayor riesgo de muerte fetal (OR 13.45; IC 95%, 2.54 a 71.2), bajo peso al nacer (OR 9.05; IC 95 %, 1.01- 80.9) en los hijos de mujeres con hipotiroidismo manifiesto <sup>(31)</sup>.

Un análisis prospectivo que se realizó en 633 mujeres embarazadas de la India, donde realizó una medición de TSH entre las 13 y 26 semanas de gestación y aquellas con TSH por encima de 5.5 mUI/L (n=70), se analizaron también los niveles de T4 Libre; 29 mujeres fueron diagnosticadas con hipotiroidismo manifiesto. Reportando riesgo para muerte fetal (RR 7.6; IC 95 % 2.7-21.6), RCIU (RR 4.0; IC 95 %, 1.1- 11) e hipertensión inducida por el embarazo (RR 3.6; IC 95 %, 1.5 a 8.7) en pacientes con hipotiroidismo manifiesto en comparación con las 552 pacientes eutiroideas <sup>(37)</sup>.

En un estudio realizado por Juliane Léger, en Francia, encontraron que el Hipotiroidismo manifiesto se asoció con hipertensión gestacional, parto por cesárea de emergencia, parto inducido por vía vaginal y parto pretérmino. Con OR ajustados para un intervalo de confianza del 95% fueron 2,19 (1,26-3,81), 1,88 (1,17 a 3,02), 1,58 (1,12 a 2,24) y 1,85 (1,06- 3,25), respectivamente. Concentraciones de TSH al menos 10 mUI / l durante los primeros 3 o 6 meses de embarazo se asociaron con un mayor riesgo de parto pretérmino (OR 5,6; IC del 95%, 1,6-20,0) y la macrosomía fetal (ORa, 4,5; IC del 95% , 1,03 a 20,1), respectivamente <sup>(51)</sup>.

En un meta análisis realizado por Li-Li Gong en Taiwan (x), incluyeron 7 estudios que investigaron la relación entre el hipotiroidismo y la diabetes gestacional, encontrando que el hipotiroidismo manifiesto se asoció con un mayor riesgo de diabetes gestacional OR 1.892 (IC de 95 %, 1.679 – 2.132, p< 0.001).

## Hipotiroidismo subclínico y resultados perinatales

Aunque la tasa de complicaciones asociadas con hipotiroidismo subclínico es más baja que la observada en hipotiroidismo manifiesto, el aumento de resultados adversos del embarazo como aborto espontáneo, desprendimiento de la placenta, parto prematuro, sufrimiento fetal y preeclampsia también se han reportado en la enfermedad subclínica <sup>(7)</sup>. En un análisis retrospectivo de pacientes con diagnóstico antes de la concepción, con una TSH por encima de 5.0 mUI/L, con T4L en rango normal al momento del embarazo, presentaron una tasa de aborto de 71.4 % y una tasa de 78.6% para parto pretérmino <sup>(50)</sup>. En un estudio retrospectivo, Casey et al, diagnosticaron a 17, 298 mujeres antes de las 20 semanas de gestación, e identificaron que las complicaciones del embarazo como desprendimiento de placenta y nacimiento pretérmino fueron de dos a tres veces mayor en las mujeres con hipotiroidismo subclínico que en los controles <sup>(5)</sup>. En un estudio prospectivo, Negro et al, reportó una tasa significativamente más alta de aborto espontáneo en mujeres con anticuerpos antitiroideos negativos con hipotiroidismo subclínico (TSH entre 2 · 5 mUI / L y 5 · 0 mUI / L) en comparación con aquellos con concentraciones de TSH inferior a 2 · 5 mUI / L (6 · 1 % vs 3 · 6%, p = 0 · 006) <sup>(17)</sup>. En un estudio de cohorte de base poblacional prospectivo realizado en China, 1.017 mujeres embarazadas fueron diagnosticadas antes de las 20 semanas de gestación. Los

investigadores demostraron que el hipotiroidismo subclínico (TSH > percentil 95 y T<sub>4</sub> libre entre los percentiles 5 y 95) se asoció con un mayor riesgo de sufrimiento fetal, parto pretérmino y pobre desarrollo de la visión<sup>(7)</sup>. Karakosta et al, informaron de un aumento de cuatro veces en el riesgo de diabetes gestacional en mujeres con concentraciones séricas de TSH y anticuerpos antitiroideos positivos después de controlar las posibles variables de confusión como son la edad y el IMC<sup>(27)</sup>.

En un estudio realizado en el 2003 por Tudela et al, de las 24,883 mujeres incluidas en el estudio, 23.771 (95,5%) eran eutiroideos y 528 (2%) tenían hipotiroidismo subclínico. La probabilidad de presentar diabetes gestacional aumenta con el nivel de tirotrópina ( $P = 0,002$ ). Por ejemplo, cuando se utilizó una mujer embarazada hispana de edad y peso promedio, el porcentaje predicho de diabetes gestacional aumentó de 1,9% a 4,9% cuando la tirotrópina aumentó de 0,001 a 10 miliunidades / l ( $P = 0,001$ )<sup>(30)</sup>.

El hipotiroidismo subclínico se ha asociado con un mayor sufrimiento fetal (OR 3,65; IC del 95%: 1,44 a 9,26), la falta de desarrollo de la visión (OR 5,34; IC del 95%: 1,09 a 26,16), y el retraso del desarrollo neurológico (OR 10,49; IC del 95%: 1,01 a 119,19)<sup>(34)</sup>. Por el contrario, un estudio realizado por Behrooz et al, mostraron que los niveles de coeficiente intelectual y el rendimiento cognitivo de los niños nacidos de madres con hipotiroidismo tratados con LT4 fue similar entre aquellos cuyas madres tenían niveles elevados de TSH (media  $11,3 \pm 5,3$  mUI / L) y aquellos cuyas madres habían alcanzado concentraciones normales de TSH durante el embarazo. Del mismo modo, un estudio

prospectivo, aleatorizado y controlado por Lázaro et al, mostraron que el cribado prenatal y tratamiento del hipotiroidismo materno no dio lugar a la mejora de la función cognitiva en los hijos a los 3 años de edad. Se sabe que el primer trimestre es un período crucial para el desarrollo del cerebro fetal; por lo que este estudio fue criticado porque los pacientes no comenzaron la terapia de reemplazo de hormona tiroidea hasta 13 semanas de gestación o más tarde <sup>(40)</sup>.

Con los estudios anteriormente expuestos, podemos concluir que el hipotiroidismo subclínico, al igual que el manifiesto, tiene varias complicaciones obstétricas asociadas. Sin embargo, estos resultados no son claros, tal vez debido a las diferencias ( y limitaciones) en el diseño del estudio, así como un número insuficiente en el tamaño de la muestra.

## JUSTIFICACION

Actualmente existe suficiente evidencia de que el Hipotiroidismo manifiesto no diagnosticado o mal controlado tiene un impacto negativo sobre la fertilidad, el curso del embarazo y los resultados neurocognitivos en la descendencia. Sin embargo, existe escasa evidencia sobre los problemas asociados a hipotiroidismo subclínico, ya que no existen estudios prospectivos sobre los beneficios potenciales del tratamiento con levotiroxina. Por lo tanto, el cribado universal para la enfermedad de la tiroides antes o durante el embarazo es controvertido. Expertos de todo el mundo tienen diferentes puntos de vista sobre el cribado universal porque la evidencia de varios estudios en busca resultados perinatales adversos asociados a hipotiroidismo subclínico es controvertida.

En nuestro país se desconocen los datos epidemiológicos de este padecimiento y de sus repercusiones perinatales. El esclarecimiento de esta controversia podría modificar las políticas de atención a la paciente embarazada.

Debido a los planteamientos anteriormente expuestos, este estudio pretende conocer los resultados perinatales asociados a hipotiroidismo tanto clínico y subclínico de las pacientes que acuden a control prenatal al Instituto Nacional de Perinatología.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Muchos estudios han demostrado que el hipotiroidismo manifiesto durante el embarazo se asocia con resultados obstétricos adversos como aborto espontáneo, hipertensión gestacional, preeclampsia, desprendimiento de placenta, muerte fetal y resultado neonatal adverso, como parto pretérmino, bajo peso al nacer e ingreso a la unidad de cuidados intensivos. Por el contrario, los estudios realizados no han podido revelar una asociación entre el hipotiroidismo subclínico y los resultados adversos del embarazo, pero la interpretación de sus resultados ha sido limitada debido a la exclusión de un número significativo de pacientes al momento de realizar los análisis finales. Debido a esto en la actualidad no existe un consenso a nivel internacional para recomendar el cribado universal en todas las mujeres embarazadas para detección de disfunción tiroidea, ya que no se ha demostrado si el hipotiroidismo subclínico realmente tiene impacto en el resultado del embarazo y que por esta razón este indicado el tratamiento y vigilancia en este grupo de pacientes.

## **OBJETIVOS**

### **PRINCIPAL**

Identificar los principales resultados perinatales en pacientes con hipotiroidismo clínico y subclínico atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología

### **ESPECIFICOS**

- Reportar los niveles de TSH en pacientes con hipotiroidismo clínico y subclínico al por trimestre del embarazo.
- Recabar los resultados en los niveles de T4 libre en hipotiroidismo clínico y subclínico al por trimestre del embarazo.
- Reportar la frecuencia de anticuerpos antitiroideos positivos en las pacientes con hipotiroidismo clínico y subclínico.
- Describir los principales resultados perinatales y maternos de cada grupo de acuerdo al tipo de hipotiroidismo.

## **METODOLOGIA**

Tipo de estudio de investigación: Observacional

Tipo de estudio por recolección de datos: Retrolectivo

Tipo de estudio por análisis de datos: Descriptivo

Tipo de estudio por temporalidad: Longitudinal

Lugar donde se realizara el estudio: Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

Duración del estudio: julio 2015 – julio 2016

### **MUESTRA DEL ESTUDIO**

Expedientes de las pacientes embarazadas que acudieron a su control prenatal desde el primer trimestre con el diagnóstico de hipotiroidismo con embarazo único en la Consulta Externa de Obstetricia en el Instituto y aquellas pacientes del servicio de infertilidad en quienes se les hizo el diagnóstico de hipotiroidismo cuyo embarazo se resolvió en el Instituto Nacional de Perinatología.

**DISEÑO DEL MUESTREO:** No probabilístico de tipo casos consecutivos.

**Criterios de inclusión:**

- Pacientes con embarazo único y con el diagnóstico de hipotiroidismo con control prenatal desde el primer trimestre y resolución en INPer durante el periodo comprendido de enero 2011 a enero 2015, con información completa en el expediente clínico.

**Criterios de no inclusión:**

- Pacientes con padecimientos crónicos preexistentes o diagnosticados por primera vez en el embarazo que representen alguna comorbilidad como hipertensión crónica, diabetes pregestacional, cardiopatías, otras endocrinopatías, enfermedades autoinmunes y diagnóstico de incompetencia ístmico cervical.
- Pacientes que no cuenten con expediente clínico completo ya sea materno o neonatal para completar la base de datos o que no tengan la resolución del embarazo en el INPer

## OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

| Nombre de la Variable            | Definición conceptual   | Definición operacional  | Escala de medición                                |
|----------------------------------|---|---|---|
| <b>Hipotiroidismo clínico</b>    | TSH elevada, asociada a una disminución de la T4 libre  | TSH elevada (>2.5 mUI/L) en Asociación con una disminución de T4 libre.   | Cualitativa nominal dicotómica<br>1) Si<br>2) No  |
| <b>Hipotiroidismo subclínico</b> | TSH sérica elevada en relación con niveles normales de T4 libre   | TSH sérica entre 2.5 y 10 mUI/L con una concentración normal de T4 Libre  | Cualitativa nominal dicotómica:<br>1) Si<br>2) No |
| <b>Edad materna</b>              | Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta el momento actual   | Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo consignada en el expediente clínico                             | Cuantitativa Discreta<br>Medida en años           |
| <b>Aborto</b>                    | Interrupción espontánea o inducida del embarazo ocurrida desde el momento de la concepción hasta las 20 semanas de gestación o con un peso fetal menor a 500 gramos | Interrupción espontánea del embarazo ocurrida desde el momento de la concepción hasta las 20 semanas y 6 días de gestación. | Cualitativa nominal dicotómica<br>1) Si<br>2) No  |

|  |   |  |   |
|--|---|--|---|
| <b>Muerte fetal</b>                                      | Muerte que sucede posterior a la semana 20 con 6 días de embarazo hasta el término del mismo                  | Muerte fetal no asociada a patología obstétrica o fetal aparente que sucede posterior a las 20 y 6 días del embarazo hasta el término del mismo  | Cualitativa nominal dicotómica<br>1) Si<br>2) No  |
| <b>Desprendimiento prematuro de placenta norminserta</b> | Separación parcial o total de la placenta de su inserción decidual del uterino, previa al nacimiento del feto | Complicación obstétrica resultado de la separación parcial o total de la placenta de su inserción decidual del uterino, previa al nacimiento del feto.   | Cualitativa nominal dicotómica<br>1) Si<br>2) No  |
| <b>Parto pretérmino</b>                                  | Parto ocurrido posterior a la semana 20 y antes de las 36.6 semanas de gestación                              | Parto ocurrido después de las 20 semanas y 6 días de gestación y antes de las 37 semanas de gestación  | Cualitativa nominal dicotómica<br>1) Si<br>2) No  |
| <b>Diabetes gestacional</b>                              | Intolerancia a los carbohidratos diagnosticada por primera vez en el embarazo                                 | Intolerancia a los carbohidratos con diversos grados de severidad que se diagnostica por primera vez en el embarazo; con una curva de tolerancia con una carga oral de glucosa de 75 g, con determinaciones de glucosa basal y dos posprandiales a los 60 y 120 minutos. Ayuno: > 95 mg/dl, 1 hora: > 180 mg/dl, 2 h: > 155 mg/dl. | Cualitativa Ordinal:<br><br>-Intolerancia a Carbohidratos: 1 valor alterado en la CTOG<br><br>-Diabetes gestacional: 2 o más valores alterados. |
| <b>Trastorno hipertensivo asociado al</b>                | Incremento anormal de los valores de las cifras tensionales durante el  | Hipertensión gestacional: PAS $\geq$ 140 o PAD $\geq$ 90 mmHg después de la semana 20 de gestación sin   | Cualitativa nominal politómica<br>1) ausente  |

|                                       |  |  |   |  |
|---------------------------------------|--|--|---|--|
| <b>embarazo</b>                       | embarazo   | proteinuria. Preeclampsia sin datos de severidad: PAS $\geq$ 140 y/o PAD $\geq$ 90 mmHg con proteinuria ( $\geq$ 300 mg/24 h).PE con datos de severidad: PAS $\geq$ 160 o PAD $\geq$ 110 mmHg más: Trombocitopenia | 2)<br>3)<br>4)                            | hipertensión gestacional<br>preeclampsia sin datos de severidad<br>preeclampsia severa |
| <b>Vía de resolución del embarazo</b> | Método de finalización del embarazo en base al mecanismo de nacimiento del feto                                  | Método de finalización del embarazo en base al mecanismo de nacimiento del feto o aborto.  | Cualitativa nominal<br><br>1)<br>2)<br>3) | parto<br>cesárea<br>LUI, AMEU  |
| <b>Edad gestacional al nacimiento</b> | Tiempo medido en semanas desde el primer día del último ciclo menstrual de la mujer hasta la fecha de nacimiento | Semanas de gestación desde el primer día del último ciclo menstrual o calculada por el primer ultrasonido a la fecha de resolución del embarazo  | Cuantitativa continua                     |  |
| <b>Peso fetal al nacimiento</b>       | Medición del peso expresado en kilogramos y gramos del recién nacido inmediatamente después de su nacimiento     | Medición del peso expresado en kilogramos y gramos del recién nacido inmediatamente después de su nacimiento, el cual se clasifica en relación a su edad gestacional según las tablas de Jurado Garcia.            | Cuantitativa Continúa                     |  |

**Puntaje Apgar**

Examen clínico que se realiza al recién nacido después del parto, en la cual se realiza una prueba en la que se valoran 5 parámetros al minuto y 5 de posteriores al nacimiento para obtener una primera valoración simple (macroscópica), y clínica sobre el estado general del neonato después del parto

Examen clínico que se realiza al recién nacido después del parto, en la cual se realiza una prueba en la que se valoran 5 parámetros al minuto y 5 posteriores al nacimiento.

Cuantitativa discreta de intervalo  
1 – 10

| Esquema de puntuación del Test de Apgar |                  |                                |                     |
|---|------------------|--------------------------------|---------------------|
| SIGNO                                   | PUNTAJE          |                                |                     |
|   | 0                | 1                              | 2                   |
| FRECUENCIA CARDÍACA                     | Ausente          | <100                           | >100                |
| ESFUERZO RESPIRATORIO                   | Ausente          | Débil, irregular               | Llanto vigoroso     |
| TONO MUSCULAR                           | Flacidez total   | Cierta flexión de extremidades | Movimientos activos |
| IRRITABILIDAD REFLEJA                   | No hay respuesta | Reacción discreta (muecas)     | Llanto              |
| COLOR                                   | Cianosis total   | Cuerpo rosado, cianosis distal | Rosado              |

**Ingreso a unidad de cuidados intensivos neonatales**

Admisión a cualquier tipo de unidad de cuidados intensivos que los cuidados del recién nacido habitual

Admisión a cualquier tipo de Unidad de cuidados más intensivos que los cuidados del recién nacido con duración mayor de 24 horas o muerte del bebé o traslado a otro hospital.

Cualitativa Nominal:  
presente o ausente

**Ganancia de peso durante el embarazo**

Aumento total del peso durante la gestación

El Instituto de Medicina de los Estados Unidos recomienda una ganancia de peso, según el estado nutricional de la gestante al comenzar su embarazo:

Cualitativa ordinal:

1. Menor a la recomendada
2. Ganancia de peso adecuada
3. Mayor a la recomendada

| Categoría IMC                 | Ganancia total recomendada (kg) |
|-------------------------------|---------------------------------|
| Bajo (IMC < 19.8)             | 12.5-18                         |
| Normal (IMC 19.8 a 26.0)      | 11.5-16.0                       |
| Sobrepeso (IMC > 26.1 a 29.0) | 7.0-11.5                        |
| Obesas (IMC > 29.0)           | 6.0                             |

## **DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO**

Se solicitó apoyo al departamento de estadística del Instituto, se revisaron los registros diarios de la consulta de endocrinología, así como los diarios de ingreso y egreso hospitalario en búsqueda de pacientes con diagnóstico de Hipotiroidismo. Una vez identificadas las pacientes que hayan sido consignadas en el expediente como hipotiroideas, así como aquellos que cumplieron los criterios para el mismo, se recabaron datos concernientes al diagnóstico de la enfermedad y datos epidemiológicos generales como edad, antecedentes personales, antecedentes ginecoobstetricos así como resultados neonatales, los cuales se consignarán en el instrumento de recolección diseñado en una hoja de Excel. Los resultados obtenidos se integraron a un sistema estadístico donde se procesaron los datos obtenidos. Posteriormente se organizó la información obtenida a manera de tablas y gráficos a fin de poder valorar adecuadamente los resultados.

## **ANÁLISIS DE DATOS**

Se realizó estadística descriptiva, para las variables cualitativas con medidas de frecuencia como prevalencias expresadas en porcentajes y para las variables cuantitativas con estadísticas de tendencia central como media, moda o mediana así como medidas de dispersión como desviación estándar. Los datos se agregaron en el programa estadístico SPSS en su versión 24 para su procesamiento y posterior interpretación.

## **ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN**

El estudio no involucra directamente a las pacientes de acuerdo a los principios de justicia, equidad, beneficencia y no maleficencia. Cumple con los lineamientos establecidos en la declaración de Helsinki y los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud, así como las recomendaciones de las Guías de la Buena Práctica Clínica. De acuerdo con lo estipulado en el reglamento de la Ley General de Salud, en materia de investigación para la salud, título segundo “De los Aspectos Éticos de la investigación en seres humanos”, capítulo I “Disposiciones Comunes”, artículo 17 sección I de dicha ley, la investigación actual se considera como “Investigación sin riesgo” para las pacientes, puesto que los datos se obtendrán de los expedientes clínicos.

## RESULTADOS

Se obtuvieron los datos de un total de 180 pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo que iniciaron su control prenatal en el Instituto desde el primer trimestre de la gestación en el periodo comprendido entre enero del 2011 a enero del 2015.

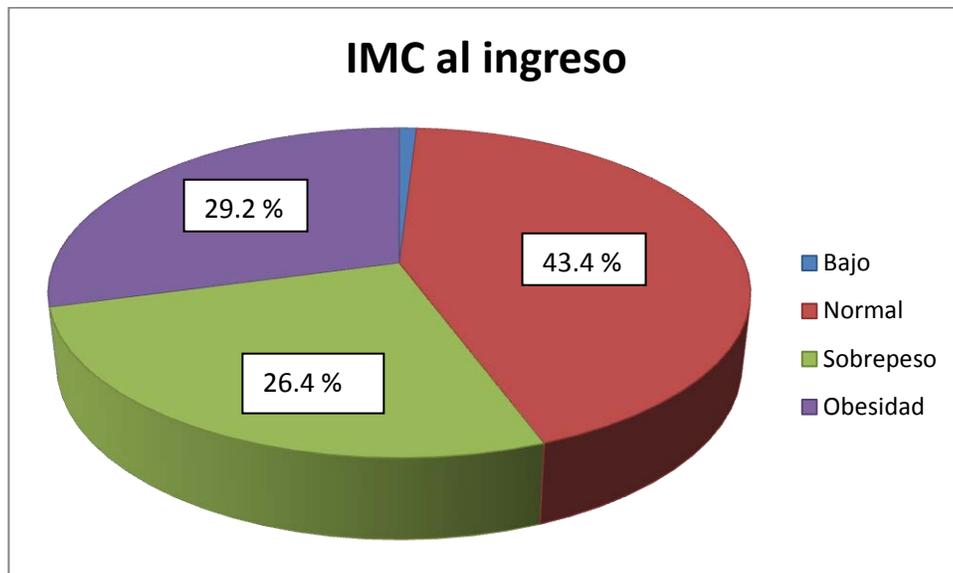
De las 180 pacientes, 106 cuentan con el diagnóstico de hipotiroidismo clínico y 74 con hipotiroidismo subclínico; y tomando en cuenta esto se realizó el análisis por separado para cada uno de los grupos.

### Resultados hipotiroidismo clínico

La edad promedio fue de 31 años, con una mínima de 18 y una máxima de 41, las semanas de gestación al ingreso en promedio fue de 10.6 semanas, el peso al ingreso de 67.13 +/- 12.06 kg, de las cuales el 55.6 % (n=59) se encontraban con sobrepeso y obesidad. En el 39.6 % (n= 42) las pacientes cursaban con su primer embarazo, en el 26.4 % (n= 28) se encontraban en su segunda gesta, 14.2 % (n=15) en el tercer embarazo y en 9 pacientes se trababa de su cuarta o más gestas.

**Características clínicas de las mujeres con Hipotiroidismo clínico al ingreso al Instituto**

| característica       | Valor |         |      |          |
|----------------------|-------|---------|------|----------|
|                      | media | mediana | moda | Min/max  |
| Edad (años)          | 31.3  | 32      | 34   | 18/41    |
| Semanas de gestación | 10.6  | 11.1    | 11   | 4.6/13.6 |
| Peso (kg)            | 67.1  | 66.1    | 60   | 44.2/103 |
| Talla (m)            | 1.53  | 1.57    | 1.6  | 1.4/1.64 |
| Número de gestas     | 2.3   | 2.0     | 1    | 1/7      |



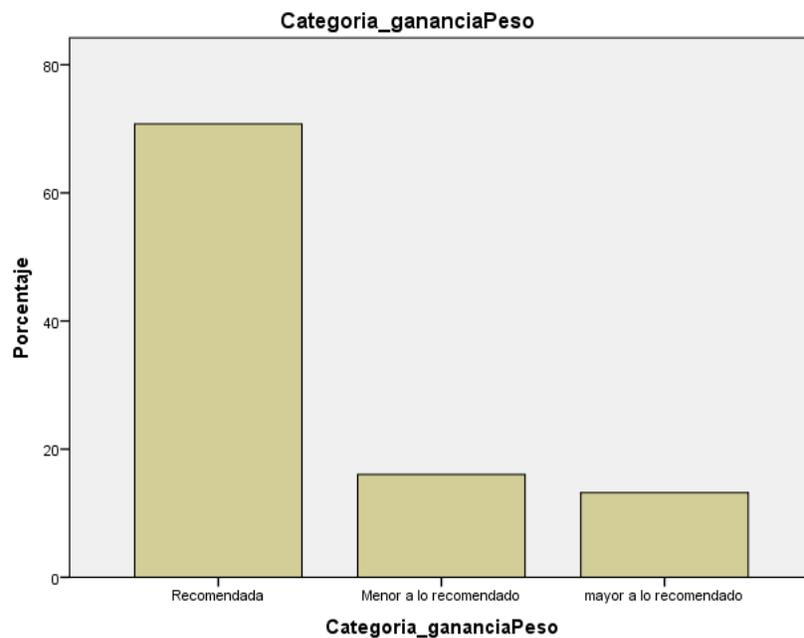
En cuanto a los antecedentes de familiares con diabetes, antecedentes personales patológicos y método de concepción, se resumen en la siguiente tabla, en la cual llama la atención que 17 pacientes contaban con antecedente de pérdidas recurrentes del primer trimestre y en 49 se encontraban con antecedente de infertilidad.

| Antecedente  | Número |
|--|--------|
| Diabetes mellitus en uno de los padres               | 30     |
| Diabetes gestacional                                 | 2      |
| Óbito  | 3      |
| Macrosómico  | 0      |
| Síndrome de ovario poliquístico                      | 4      |
| Pérdida gestacional recurrente (En el 1er trimestre) | 17     |
| Preeclampsia   | 1      |
| Infertilidad   | 49     |

La manera en que se logró el presente embarazo en el 89.6 % (n= 95) fue de manera espontánea.

| <b>Método de concepción</b>           |                   |                   |
|---------------------------------------|-------------------|-------------------|
| <b>Tipo de concepción</b>             | <b>Frecuencia</b> | <b>Porcentaje</b> |
| <b>Espontáneo</b>                     | 95                | 89.6              |
| <b>Inductores de la ovulación</b>     | 2                 | 1.9               |
| <b>Inseminación</b>                   | 3                 | 2.8               |
| <b>FIVTE (fertilización in vitro)</b> | 6                 | 5.7               |

La ganancia de peso durante el embarazo en promedio fue de 10.43 +/- 4.63 gramos. Y en base a las recomendaciones del Instituto de Medicina de los Estados Unidos se hizo la siguiente gráfica donde se clasifica la ganancia de peso de acuerdo al IMC pregestacional y podemos observar que en el 70.8 % de las pacientes, la ganancia de peso fue la recomendada.



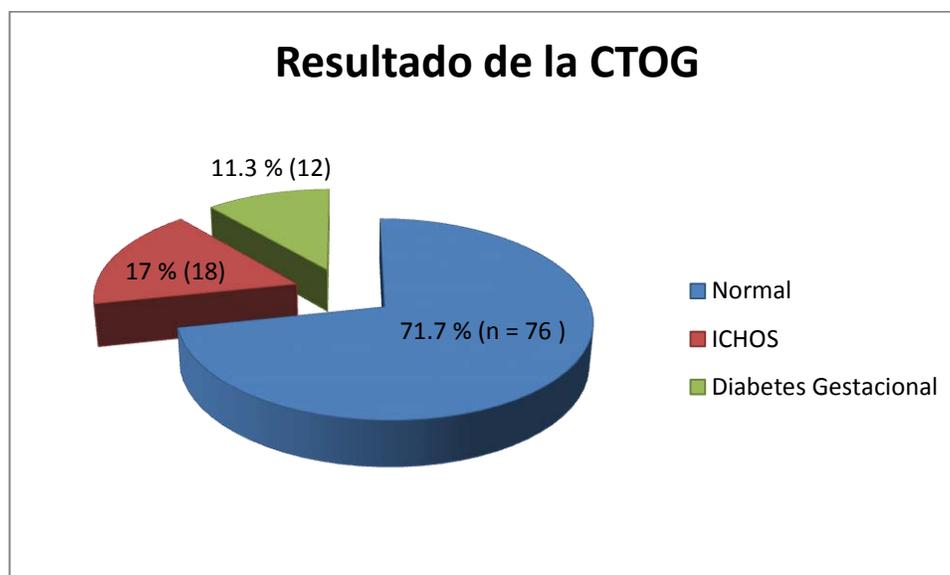
Características bioquímicas por trimestre, se resumen en la siguiente tabla, de las cuales en el 100 % de los casos se reportó el resultado de las pruebas de función tiroidea durante el primer trimestre. Los anticuerpos antitiroideos se encontraron positivos en 15 pacientes.

### Valores de las pruebas de función tiroidea por trimestre de gestación

|           | N   | Mínimo | Máximo | Media    | Desviación estándar |
|-----------|-----|--------|--------|----------|---------------------|
| TSH 1er T | 106 | 0.01   | 83.00  | 3.93     | 10.76               |
| T4L 1er T | 106 | 0.65   | 117.00 | 2.18     | 11.26               |
| T3T 1er T | 106 | 1.53   | 334.00 | 152.42   | 44.17               |
| TSH 2do T | 94  | 0.02   | 7.01   | 1.71     | 1.39                |
| T4L 2do T | 94  | 0.63   | 2.14   | 1.02     | 0.222               |
| T3T 2do T | 93  | 79.30  | 279.00 | 163.43   | 41.26               |
| TSH 3er T | 60  | -      | 6.04   | 1.42     | 1.08                |
| T4L 3er T | 60  | -      | 153.00 | 3.4740   | 19.63               |
| T3T 3er T | 60  | -      | 342.00 | 151.6743 | 50.52               |

Se realizó el diagnóstico de intolerancia a los carbohidratos ( ICHOS), es decir, pacientes con 1 solo valor alterado de la curva de tolerancia oral a la glucosa en el 17 % (n = 18) de los casos. Se encontraron 11.3 % (n=12) de casos de diabetes gestacional ( 2 o 3 valores de la curva de tolerancia oral a la glucosa alterados.

## Resultado de la CTOG

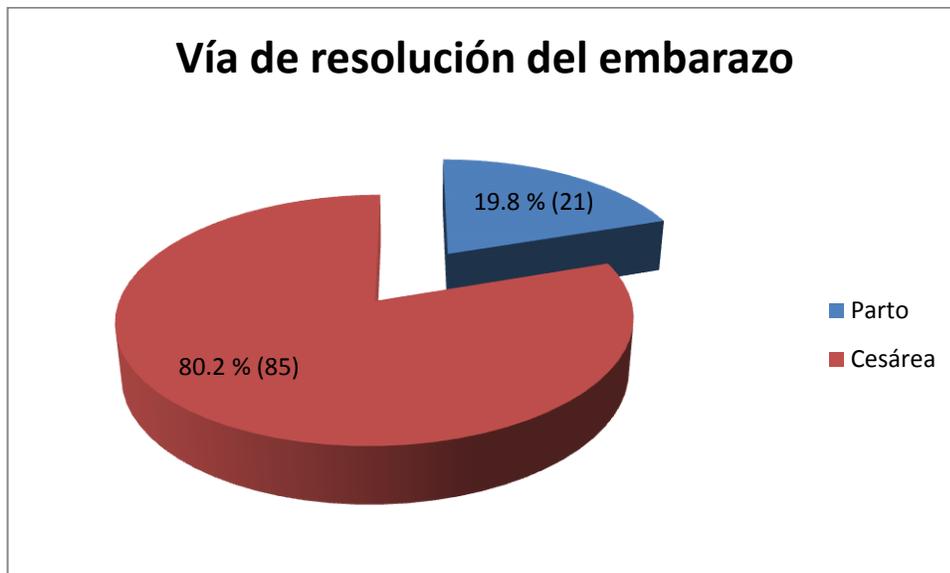


El diagnóstico de preeclampsia se realizó en 8 pacientes que corresponden al 7.5 % del grupo estudiado en la que 1 paciente presentó eclampsia. Se reportaron 2 casos de desprendimiento prematuro de placenta normoinserta y un parto inmaduro de 21 semanas de gestación.

En cuanto a las semanas de gestación a la resolución del embarazo, con un promedio de 38 (desviación estándar de 2.03) semanas, un mínimo de 25.1 y un máximo de 41.2 semanas. Se registraron 16 nacimientos pretérmino, que corresponde a l 15.09 % del total en este grupo estudiado.

La vía de resolución en el 80.2 % de los casos fue vía abdominal y solo en 19.8 % por parto.

### Vía de resolución del embarazo



El peso al nacimiento con un promedio de 2952 +/- 491.3 gramos, con un mínimo de 850 y un máximo de 3925 gramos.

### Clasificación del peso al nacimiento



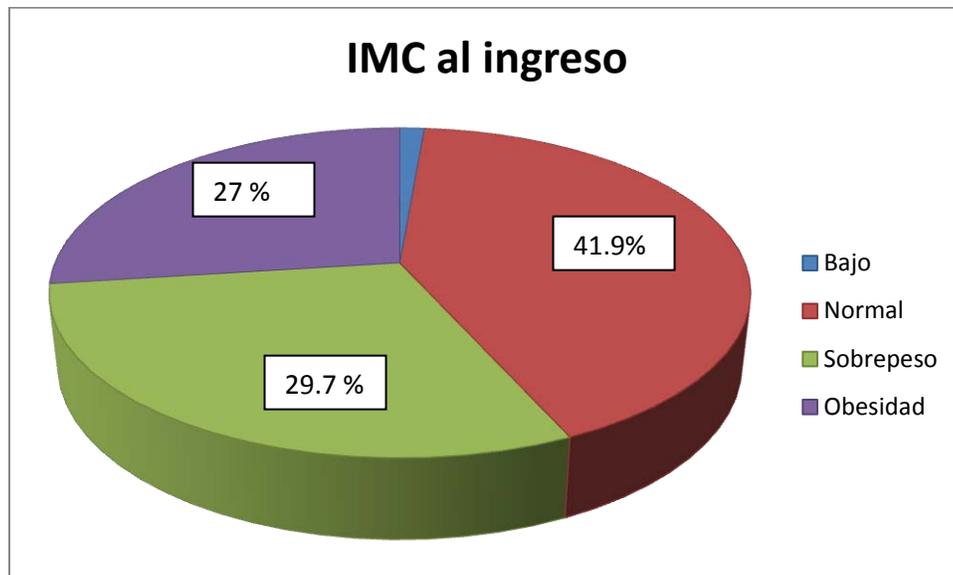
El Apgar reportado al primer y a los 5 minutos, tuvieron una moda de 8 y 9 respectivamente.

De los 106 recién nacidos, 4 (3.8 %) ingresaron a unidad de cuidados intensivos neonatales y 11 ( 10.4 %) ingreso a la unidad de cuidados intermedios.

### Resultados hipotiroidismo subclínico

La edad promedio fue de 31 años, con una mínima de 22 y una máxima de 41, las semanas de gestación al ingreso en promedio fue de 10.6 semanas, el peso al ingreso de 67.48 +/- 14.56 kg, de las cuales el 56.7 % (n=42) se encontraban con sobrepeso y obesidad. En 50 % (n= 37) las pacientes cursaban con su primer embarazo, en el 20.3 % (n= 15) se encontraban en su segunda gesta, 1º.8 % (n=15) en el tercer embarazo y en 13 pacientes se trababa de su cuarta o más gestas.

| Características clínicas de las mujeres con Hipotiroidismo subclínico al ingreso al Instituto |       |         |      |           |
|---|-------|---------|------|-----------|
| característica  | Valor |         |      |           |
|   | media | mediana | moda | Min/max   |
| <b>Edad (años)</b>  | 31.26 | 32      | 29   | 22/41     |
| <b>Semanas de gestación</b>   | 10.6  | 11.4    | 13.6 | 4.0/13.6  |
| <b>Peso (kg)</b>  | 67.48 | 66.0    | 60   | 35.5/119  |
| <b>Talla (m)</b>  | 1.55  | 1.51    | 1.56 | 1.45/1.75 |
| <b>Número de gestas</b>   | 2.0   | 1.0     | 1.0  | 1/6       |



En cuanto a los antecedentes de familiares con diabetes, antecedentes personales patológicos y método de concepción, se resumen en la siguiente tabla, en la que resaltan 9 pacientes contaban con antecedente de pérdidas recurrentes del primer trimestre y en 47 se encontraban con antecedente de infertilidad.

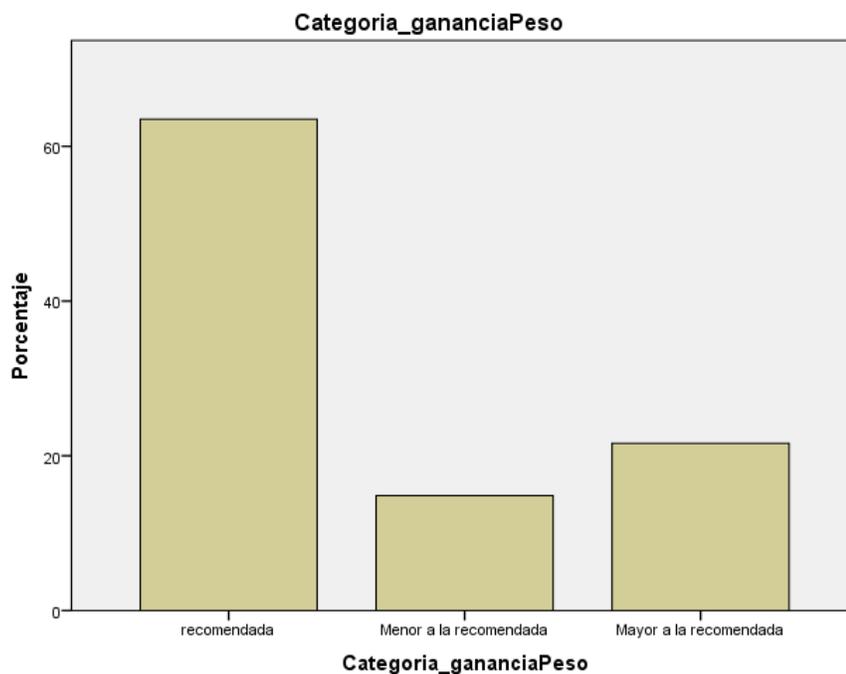
| Antecedente  | Número |
|--|--------|
| Diabetes mellitus en uno de los padres               | 23     |
| Diabetes gestacional                                 | 0      |
| Óbito  | 0      |
| Macrosómico  | 0      |
| Síndrome de ovario poliquístico                      | 7      |
| Pérdida gestacional recurrente (En el 1er trimestre) | 9      |
| Preeclampsia   | 0      |
| Infertilidad   | 47     |

La manera en que se logró el presente embarazo en el 85.1 % (n= 95) fue de manera espontánea y en 12.2 % (n=9) por fertilización in vitro.

### Método de concepción

| Tipo de concepción             | Frecuencia | Porcentaje |
|--------------------------------|------------|------------|
| Espontáneo                     | 63         | 85.1       |
| Inductores de la ovulación     | 1          | 1.4        |
| Inseminación                   | 1          | 1.4        |
| FIVTE (fertilización in vitro) | 9          | 12.2       |

La ganancia de peso durante el embarazo en promedio fue de 10.43 +/- 4.63 gramos. Y en base a las recomendaciones del Instituto de Medicina de los Estados Unidos se hizo la siguiente gráfica donde se clasifica la ganancia de peso de acuerdo al IMC pregestacional y podemos observar que en el 63.5 % de las pacientes, la ganancia de peso fue la recomendada.

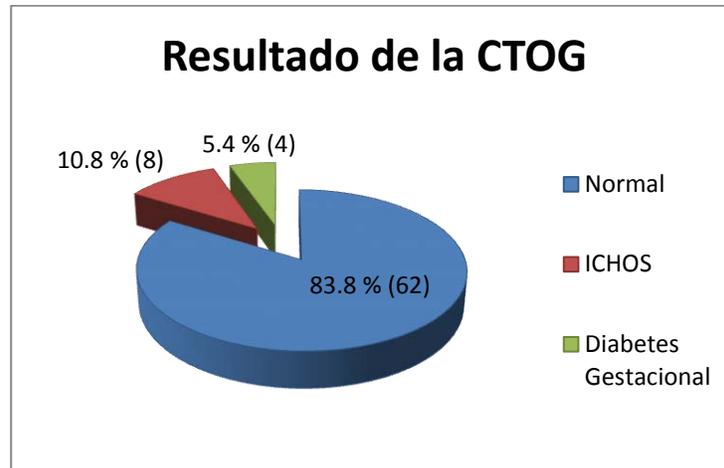


Características bioquímicas por trimestre, se resumen en la siguiente tabla, de las cuales en el 100 % de los casos se reportó el resultado de las pruebas de función tiroidea durante el primer trimestre. Los anticuerpos antitiroideos solo fueron positivos en 12.2 % (n=9) de las pacientes.

### Características bioquímicas por trimestre

|           | N  | Mínimo | Máximo | Media  | Desviación estándar |
|-----------|----|--------|--------|--------|---------------------|
| TSH 1er T | 74 | 0.01   | 5.70   | 2.19   | 1.145               |
| T4L 1er T | 74 | 0.67   | 1.95   | 1.01   | 0.234               |
| T3T 1er T | 74 | 60.5   | 282.0  | 168.94 | 45.83               |
| TSH 2do T | 63 | 0.10   | 6.21   | 2.25   | 1.106               |
| T4L 2do T | 63 | 0.70   | 230.0  | 4.58   | 28.85               |
| T3T 2do T | 63 | 0.75   | 269.0  | 168.84 | 40.34               |
| TSH 3er T | 40 | 0.15   | 4.49   | 2.09   | 1.044               |
| T4L 3er T | 40 | 0.63   | 29.0   | 1.61   | 4.444               |
| T3T 3er T | 40 | 72.9   | 238.0  | 161.19 | 39.91               |

Se realizó el diagnóstico de intolerancia a los carbohidratos ( ICHOS) en el 10.8 % de los casos. Se encontraron 5.4 % de casos de diabetes gestacional.



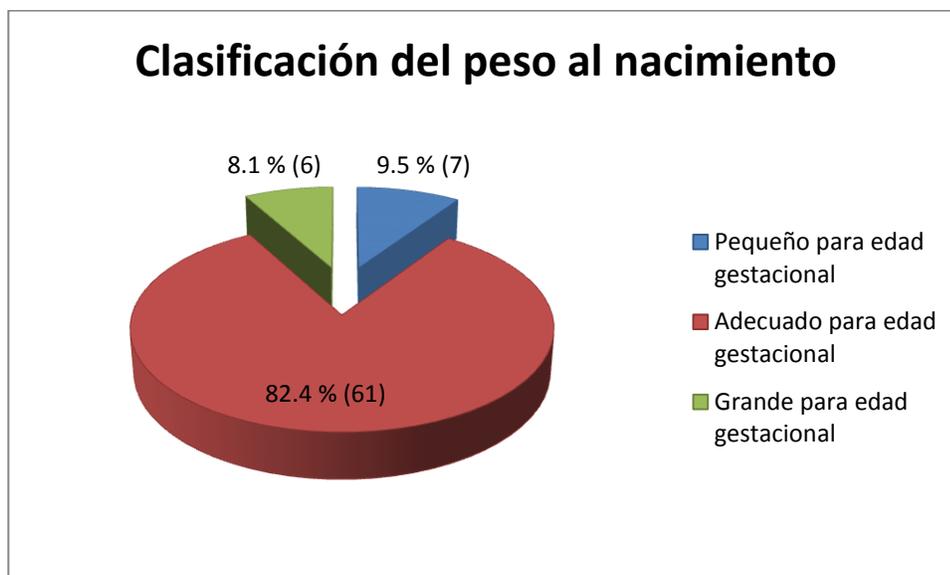
El diagnóstico de preeclampsia se realizó en 4 pacientes que corresponden al 5.4 % del grupo estudiado. No se reportó ningún caso de desprendimiento prematuro de placenta normoinserta.

Las semanas de gestación a la resolución del embarazo, con un promedio de 38.2 +/- 2.1 semanas, un mínimo de 28.0 y un máximo de 40.4 semanas. Se reportaron un total de 7 nacimientos pretérmino, que corresponden a un 9.45 %.

La vía de resolución en el 68.9 % de los casos fue vía abdominal y solo en 31.1 % por parto.



El peso al nacimiento con un promedio de 2961.7 +/- 558.3 gramos, con un mínimo de 1235 y un máximo de 4410 gramos.



El Apgar reportado en el minuto 1 y en el minuto 5, tuvieron una moda de 8 y 9 respectivamente.

De los 74 recién nacidos, 4 (5.4 %) ingresaron a unidad de cuidados intensivos neonatales y 10 ( 13.5 %) ingreso a la unidad de cuidados intermedios. No se registraron muertes fetales.

Los principales resultados encontrados en ambos grupos se resumen en el siguiente cuadro.

| CUADRO 4. Resultados perinatales             |              |             |
|--|--------------|-------------|
|  | Clínico      | Subclínico  |
| <b>Parto pretérmino</b>                      | 16 (15.09 %) | 7 (9.45 %)  |
| <b>Diabetes gestacional</b>                  | 30 (28.3 %)  | 12 (16.2 %) |
| <b>Preeclampsia</b>                          | 8 (7.5 %)    | 4 (5.4 %)   |
| <b>Desprendimiento prematuro de placenta</b> | 2 (1.88 %)   | 0           |
| <b>Cesárea</b>                               | 85 (80.2 %)  | 51 (68.9 %) |
| <b>Pequeño para edad gestacional</b>         | 14 (13.2 %)  | 7 (9.5 %)   |

|                                     |           |           |
|-------------------------------------|-----------|-----------|
| <b>Grande para edad gestacional</b> | 4 (3.8 %) | 6 (8.1 %) |
|                                     |           |           |

Se observa que el grupo de hipotiroidismo clínico continua presentando en proporción mayores resultados obstétricos y perinatales adversos.

### **DISCUSIÓN**

En el presente estudio, la mayoría de resultados obstétricos y perinatales de las pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico fueron similares a los reportados en mujeres sin hipotiroidismo y solo discretamente mayores en las pacientes con hipotiroidismo manifiesto, lo cual podría explicarse por el control prenatal temprano y la adecuada ganancia de peso durante el embarazo.

La frecuencia de DMG en diferentes países es del 2 al 5% y se considera una cifra subestimada, ya que no se efectúan pruebas de escrutinio ni diagnósticas a las embarazadas; en esta investigación se observó una alta prevalencia de alteración en el metabolismo de los carbohidratos en mujeres mexicanas con Hipotiroidismo clínico con un porcentaje de 28 %, considerando un valor o más en la curva de tolerancia oral a la glucosa; mientras que en el grupo de hipotiroidismo subclínico fue de 16.2 %; sin embargo, dichos porcentajes se han reportado durante la prueba de detección de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, donde se han detectado un 30 % de las pacientes a las que se le realiza la curva de tolerancia oral a la glucosa con 1 valor o más alterado; motivo por el que en el Instituto, para hacer el diagnóstico de diabetes gestacional se consideran más de 2 valores por arriba de lo normal. El hipotiroidismo afecta

negativamente la homeostasis de la glucosa mediante la inducción de la resistencia a la insulina las mujeres con embarazadas con hipotiroidismo han aumentado aún más la resistencia a la insulina <sup>52</sup>, es por eso que muchos estudios han evaluado la asociación entre el hipotiroidismo y el riesgo de diabetes gestacional <sup>49</sup>. Como el reciente metaanálisis publicado por Li- li Gong et al; donde reportaron que el hipotiroidismo clínico se asoció con un mayor riesgo de diabetes gestacional (OR 1.892 IC 95 % 1.67 – 2.13) y en el hipotiroidismo subclínico (OR 1.558, IC 95 % 1.29- 1.87); sin embargo, estos hallazgos deben ser interpretados con precaución debido a los sesgos presentes en dicha publicación. Mientras que algunos informes han encontrado tal asociación, otros no pudieron demostrarla, y los resultados hasta el momento siguen reportándose contradictorios. La identificación de la relación entre el hipotiroidismo y la diabetes gestacional podría ayudar con el diagnóstico y el tratamiento de estos trastornos antes de tiempo.

En nuestro estudio, el 100 % de las mujeres se encontraba en tratamiento con levotiroxina en dosis de al menos 25 mcg al día, desde meses previos al embarazo y se continuó ajustando la dosis en el transcurso del mismo tomando en cuenta el resultado de las pruebas de función tiroidea, por lo que desconocemos el efecto que ello pudiera tener en la disminución de aborto, nacimientos pretérmino y el peso al nacimiento, lo que podría explicar en parte nuestros hallazgos. Como lo publicado por Maraka Spyridoula et al, en abril de 2016 donde evaluó los beneficios potenciales de la terapia con Levotiroxina en mujeres embarazadas con hipotiroidismo subclínico encontrando que el grupo con tratamiento tuvo un menor riesgo de bajo peso al nacer. Sin embargo; observamos que pese al tratamiento y control adecuado de la función tiroidea durante el embarazo (reportado previamente en las pruebas de función tiroidea por trimestre de la gestación), el grupo de hipotiroidismo clínico continua presentando en proporción mayores resultados obstétricos y perinatales adversos.

El porcentaje de partos pretérmino en las pacientes con hipotiroidismo subclínico fue de 9.45 % en comparación con hipotiroidismo clínico donde se encontró un 15.09 %, que es solo discretamente mayor al descrito en la población general que va de un 8-12%, acorde a lo reportado por M. Sheehan et al; en su revisión sistemática donde reporta un pequeño pero estadísticamente significativo aumento de riesgo para parto pretérmino en su grupo de pacientes con hipotiridismo manifiesto en comparación con el grupo control con un OR de 1.19 ( IC 95 %, 1.12 a 1.26;  $p < 0.0001$ ).

La incidencia de preeclampsia se reportó en un 7.5 y 5.4 % en el grupo de hipotiroidismo clínico y subclínico respectivamente; el cual fue similar a lo reportado en la población general que se encuentra entre 5-15 %, lo que difiere a lo encontrado por Juliane Léger, en Francia, donde reportó un aumento de riesgo para hipertensión gestacional con un OR de 2,19 (IC 95 %; 1.26-3.81).

### **CONCLUSIÓN**

Nuestro estudio, al igual que los reportados en la literatura; presenta ciertas limitaciones como el diseño, tamaño de muestra, carácter retrospectivo y la ausencia de grupo control. Lo anterior nos hace pensar en la necesidad de realizar estudios prospectivos controlados que demuestren el riesgo de complicaciones obstétricas y perinatales, así como estudios clínicos aleatorizados que demuestren la efectividad de diversas intervenciones realizadas en mujeres con Hipotiroidismo en general y con mayor atención al grupo de pacientes con hipotiroidismo subclínico las cuales en la mayoría de los casos no son identificadas previo o durante el embarazo, al no contar con evidencia suficiente que recomiende la búsqueda intencionada de casos a través del cribado universal.

## BIBLIOGRAFIA

1. Almandoz JP, Gharib H. Hypothyroidism: Etiology, Diagnosis, and Management. *Med Clin North Am.* 2012;96(2):203-221.
2. Andersen S, Laurberg P, Wu C, Olsen J. Attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in children born to mothers with thyroid dysfunction: A Danish nationwide cohort study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2014:1365-1374.
3. Biondi B. Natural history, diagnosis and management of subclinical thyroid dysfunction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012;26(4):431-446.
4. Carney L a., Quinlan JD, West JM. Thyroid disease in pregnancy. *Am Fam Physician.* 2014;89(4):273-278.
5. Casey B, de Veciana M. Thyroid screening in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(4):351-353.e1.
6. Chang DLF, Pearce EN. Screening for maternal thyroid dysfunction in pregnancy: A review of the clinical evidence and current guidelines. *J Thyroid Res.* 2013;2013.
7. Chen L-M, Du W-J, Dai J, et al. Effects of Subclinical Hypothyroidism on Maternal and Perinatal Outcomes during Pregnancy: A Single-Center Cohort Study of a Chinese Population. *PLoS One.* 2014;9(10):e109364.
8. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2008;112(1):85-92.
9. Committee P, Society A. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. *Fertil Steril.* 2015;104(3):545-553.
10. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2543-2565.
11. Dubbs SB, Spangler R. Hypothyroidism: Causes, killers, and life-saving treatments. *Emerg Med Clin North Am.* 2014;32(2):303-317.

12. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Co-sponsored by American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract.* 2012;1(-1):1-207.
13. Ghassabian A, Henrichs J, Tiemeier H. Impact of mild thyroid hormone deficiency in pregnancy on cognitive function in children: Lessons from the Generation R Study. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014;28(2):221-232.
14. Girling J, Martineau M. Thyroid and other endocrine disorders in pregnancy. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2010;20(9):265-271.
15. Girling J, Sykes L. Thyroid disorders and other endocrinological disorders in pregnancy. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2013;23(6):171-179.
16. Granfors M, Åkerud H, Skogö J, Stridsberg M, Wikström A, Sundström-poromaa I. Targeted Thyroid Testing During Pregnancy in Clinical Practice. 2014;124(1):10-15.
17. Hammond KR, Cataldo N a., Hubbard J a., Malizia B a., Steinkampf MP. Gestational hypothyroidism: development of mild hypothyroidism in early pregnancy in previously euthyroid women. *Fertil Steril.* 2015;103(6):1532-1536.e1.
18. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid.* 2014;24(12):1670-1751.
19. Källén B, Norstedt Wikner B. Maternal hypothyroidism in early pregnancy and infant structural congenital malformations. *J Thyroid Res.* 2014;2014.
20. Krajewski D a., Burman KD. Thyroid disorders in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011;40(4):739-763.

21. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *Eur Thyroid J*. 2014;3(2):76-94.
22. León G, Murcia M, Rebagliato M, et al. Maternal Thyroid Dysfunction during Gestation, Preterm Delivery, and Birthweight. The Infancia y Medio Ambiente Cohort, Spain. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2015;29(2):113-122.
23. Liu D, Teng W, Shan Z, et al. The effect of maternal subclinical hypothyroidism during pregnancy on brain development in rat offspring. *Thyroid*. 2010;20(8):909-915.
24. Liu H, Shan Z, Li C, et al. Maternal Subclinical Hypothyroidism, Thyroid Autoimmunity, and the Risk of Miscarriage: A Prospective Cohort Study. *Thyroid*. 2014;24(11):1642-1649.
25. Madariaga AG, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):923-931.
26. Männistö T, Mendola P, Grewal J, Xie Y, Chen Z, Laughon SK. Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(7):2725-2733.
27. McClain MR, Lambert-Messerlian G, Haddow JE, et al. Sequential first- and second-trimester TSH, free thyroxine, and thyroid antibody measurements in women with known hypothyroidism: a FaSTER trial study. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(2):1-6.
28. Nathan N, Sullivan SD. Thyroid disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(2):573-597.
29. Neale DM, Cootauco AC, Burrow G. Thyroid Disease in Pregnancy. *Clin Perinatol*. 2007;34(4):543-557.

30. Pearce EN. Thyroid disorders during pregnancy and postpartum. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(5):700-706..
31. Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2013;2(4):215-228.
32. Penin M, Trigo C, López Y, Barragáns M. Treatment of subclinical hypothyroidism in pregnancy using fixed thyroxine daily doses of 75µg. *Endocrinol Nutr.* 2014;61(7):347-350.
33. Pop V, Broeren M, Wiersinga W. The Attitude Toward Hypothyroidism During Early Gestation: Time for a Change of Mind? *Thyroid.* 2014;24(10):1541-1546.
34. Ramírez Torres A. Prevalence of clinical and subclinical hypothyroidism during pregnancy in a pregnant women population. 2014:717-724.
35. Saki F, Dabbaghmanesh MH, Ghaemi SZ, Forouhari S, Ranjbar Omrani G, Bakhshayeshkaram M. Thyroid Function in Pregnancy and Its Influences on Maternal and Fetal Outcomes. *Int J Endocrinol Metab.* 2014;12(4):1-7.
36. Samadi A, Skocic J, Rovet JF. Children Born to Women Treated for Hypothyroidism During Pregnancy Show Abnormal Corpus Callosum Development. *Thyroid.* 2015;25(5):494-502.
37. Seoane Cruz I, Penín Álvarez M, Luna Cano R, García-Mayor RV. Treatment with fixed thyroxine doses in pregnant women with subclinical hypothyroidism. *Endocrinol y Nutr (English Ed.* 2012;59(5):284-287.
38. Sm R, Middleton P, Mc C, Ca C, Bain E. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pre- pregnancy and during pregnancy ( Review ). *Cochrane Collab.* 2013;(5).
39. 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(10):1081-1125.
40. Teng W, Shan Z, Patil-Sisodia K, Cooper DS. Hypothyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(3):228-237.

41. Thung SF, Funai EF, Grobman W a. The cost-effectiveness of universal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(3):267.e1-e267.e7.
42. Vanes NK, Charlesworth D, Imtiaz R, Cox P, Kilby MD, Chan SY. Optimal treatment of hypothyroidism associated with live birth in cases of previous recurrent placental abruption and stillbirth. *Int J Gynecol Obstet.* 2013;123(3):196-199.
43. Vila L, Velasco I, González S, et al. Detection of thyroid dysfunction in pregnant women: universal screening is justified. *Endocrinol Nutr.* 2012;59(9):547-560.
44. Vila L, Velasco I, González S, et al. Controversies in endocrinology: On the need for universal thyroid screening in pregnant women. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(1).
45. Wilson KL, Casey BM, McIntire DD, Cunningham FG. Is total thyroxine better than free thyroxine during pregnancy? *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(2):132.e1-e132.e6.
46. Yazbeck CF, Sullivan SD. Thyroid Disorders During Pregnancy. *Med Clin North Am.* 2012;96(2):235-256.
47. Pearce EN, Stagnaro-Green A. Hypothyroidism in pregnancy: do guidelines alter practice? *Thyroid.* 2010;20(3):241-242.
48. Stagnaro-Green A. Maternal thyroid disease and preterm delivery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(1):21-25.
49. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2008;112(1):85-92.
50. Stagnaro-Green A. Overt hyperthyroidism and hypothyroidism during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2011;54(3):478-487.
51. Wilson KL, Casey BM, McIntire DD, Halvorson LM, Cunningham FG. Subclinical Thyroid Disease and the Incidence of Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2012;119(2, Part 1):315-320.