



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL Y SERVICIOS
SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

MORBIMORTALIDAD DE PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE HIPOTIROIDISMO DURANTE LA
GESTACIÓN EN EL SERVICIO DE MEDICINA
MATERNO-FETAL DEL HOSPITAL REGIONAL “LIC.
ADOLFO LÓPEZ MATEOS” DEL ISSSTE EN EL
PERIODO DEL 1 DE ABRIL DEL 2021 AL 1 DE
ABRIL DEL 2022.

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
GASPAR ANTONIO RUIZ SALINAS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA
ESPECIALIDAD:
MEDICINA MATERNO FETAL



ISSSTE
INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

ASESOR DE LA TESIS:
DR. EDUARDO ERNESTO MEJÍA ISLAS

No. DE REGISTRO DEL PROTOCOLO:
23.2022

2022



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.

DR. ANDRÉS DAMIÁN NAVA CARRILLO
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DRA. ESTHER GUADALUPE
GUEVARA SANGINÉS
JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA

DRA. MARTHA EUNICE
RODRÍGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DR. EDUARDO ERNESTO MEJÍA ISLAS
PROFESOR TITULAR

DR. EDUARDO ERNESTO MEJÍA ISLAS
ASESOR CLÍNICO DE TESIS

DR. FÉLIX OCTAVIO MARTÍNEZ ALCALÁ
ASESOR METODOLÓGICO DE TESIS

RESUMEN.

ANTECEDENTES:

El hipotiroidismo es una enfermedad que se caracteriza por la disminución de la actividad funcional de la glándula tiroides por su actividad biológica (aumento de la excreción renal de yodo y el aumento en la unión de tiroxina a proteínas, entre otros). Es la segunda enfermedad endocrinológica más común del embarazo, ya que complica el 0.2-1% de todos los embarazos, motivo por el cual se debe explorar en la gestación a todas las pacientes gestantes en su primera visita médica.

Esta glándula cuenta con diferentes efectos moduladores principalmente en el primer trimestre, es por ello que a pesar de que el tamizaje universal de esta glándula está indicado para todos, debemos de identificar aun así, factores de riesgo específicos de cada paciente y no olvidar su evaluación desde el principio de la gestación, además de que la enfermedad tiroidea cuenta con diferentes espectros de presentación (clínico, subclínico y autoinmune) los cuales suponen un riesgo establecido para la gestación.

El tamizaje adecuado de la tiroides en el embarazo, se hace con dos hormonas del perfil tiroideo: la hormona estimulante de tiroides (TSH) y la tiroxina libre (T4L) y dependiendo del estado de las mismas, se debe evaluar la presencia de anticuerpos antitiroideos con el fin de poder dar el tratamiento sustitutivo adecuado, además de ofrecer los tamizajes de enfermedades asociadas a esta condición, como son el parto pretérmino, alteraciones de crecimiento fetal con posterior resultado de bajo peso al nacer y la incidencia de comorbilidades (estados hipertensivos del embarazo y diabetes gestacional).

OBJETIVO:

Determinar, analizar y definir si el hipotiroidismo en la gestación se asocia a mayor morbimortalidad perinatal que en la población de embarazadas sin hipotiroidismo, en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se trata de un estudio clínico longitudinal, comparativo y descriptivo, realizado en el Servicio de Medicina Materno Fetal y Obstetricia del Hospital Regional Lic. Adolfo

López Mateos, en el periodo del 1 de abril de 2021 al 1 de abril del 2022; formando dos grupos: uno de pacientes embarazadas con diagnóstico de hipotiroidismo sin comorbilidades asociadas previas y el segundo por pacientes embarazadas con tamizaje de hipotiroidismo negativo sin comorbilidades previas para determinar el grupo control de pacientes sanas.

El estudio contó una muestra significativa de 110 pacientes, permitiendo así un grado máximo de error del 8.45% y un intervalo de confianza del 95%; posterior a eso se realizó una heterogeneidad del 50% entre pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo en la gestación y pacientes gestantes sin hipotiroidismo.

Previo consentimiento informado, se recolectaron del expediente clínico las variables a estudiar y posterior a ello, se realizaron gráficas y cálculo de promedio, media, moda y mediana de los resultados obtenidos y de las variables vaciadas en la hoja de recolección; con las variables de incidencia de porcentajes, se realizó una prueba estadística paramétrica, calculando t de Student de poblaciones no relacionadas de dos proporciones, para poder establecer la significancia estadística de las variables.

RESULTADOS:

Se recabó información de 110 pacientes embarazadas de los grupos con hipotiroidismo y sin hipotiroidismo, donde se encontró que el espectro de hipotiroidismo más común, fue el hipotiroidismo subclínico (63%, n=35) y de este grupo, la mayoría requirió tratamiento (83%) y que la edad gestacional más común de diagnóstico de hipotiroidismo en nuestro medio, fue el segundo trimestre (65%, n=27).

En cuanto a los tamizajes ultrasonográficos de primer y segundo trimestre (ultrasonido genético y estructural) se encontró que las pacientes con hipotiroidismo en la gestación, presentaron mayor riesgo de preeclampsia temprana y parto pretérmino en comparación con las pacientes sin hipotiroidismo asociado en la gestación.

Se realizaron gráficas y cálculo de porcentajes de incidencia de comorbilidades, como fueron diabetes gestacional y estados hipertensivos asociados al embarazo, así como de incidencia de alteraciones de peso fetal, parto pretérmino y bajo peso al nacer, con lo que se demostró una mayor incidencia de todas estas variables en las pacientes con hipotiroidismo en el embarazo. Sin embargo, calculando t de Student de poblaciones no relacionadas de dos proporciones como prueba estadística paramétrica, se encontró que esta diferencia de incidencia entre

pacientes con hipotiroidismo y sin hipotiroidismo, fue estadísticamente significativa sólo para la incidencia de diabetes gestacional, parto pretérmino y bajo peso al nacer.

CONCLUSIONES:

Las pacientes con hipotiroidismo en la gestación en nuestro medio, se asocian con un aumento en la morbimortalidad perinatal asociado a una mayor incidencia estadísticamente significativa de diabetes gestacional asociada, parto pretérmino y bajo peso al nacer. Es por ello que estas pacientes deben de ser diagnosticadas de manera pronta y enviadas a centros que puedan realizar tamizajes oportunos, como son el ultrasonido genético, estructural y de curva de crecimiento para poder así llevar a cabo medidas preventivas y de tratamiento adecuadas a cada paciente y a su situación clínica.

SUMMARY.

BACKGROUND:

Hypothyroidism is a disease characterized by a decrease in the functional activity of the thyroid gland, due to its biological activity (increased renal excretion of iodine and increased binding of thyroxine to proteins, among others). It is the second most common endocrinological disease of pregnancy, complicating 0.2-1% of all pregnancies, which is why it should be explored during pregnancy and in all pregnant patients at their first medical visit.

This gland has different modulating effects mainly in the first trimester, which is why although universal screening of this gland is indicated for everyone, we must still identify specific risk factors for each patient and not forget to evaluate them from the beginning of pregnancy, in addition to the fact that thyroid disease has different presentation spectra (clinical, subclinical and autoimmune) which pose an established risk for pregnancy.

Adequate thyroid screening in pregnancy is done with two thyroid profile hormones: thyroid stimulating hormone (TSH) and free thyroxine (T4L) and depending on the status of the same evaluate the presence of antithyroid antibodies in order to be able to give appropriate replacement therapy, in addition to offering screening for diseases associated with this condition such as preterm delivery, fetal growth disturbances with subsequent result of low birth weight, incidence of comorbidities (hypertensive states of pregnancy and gestational diabetes).

OBJECTIVE:

To determine, analyze and define whether hypothyroidism during pregnancy is associated with greater perinatal morbimortality than in the population of pregnant women without hypothyroidism at the Adolfo López Mateos Regional Hospital.

MATERIAL AND METHODS:

This is a longitudinal, comparative and descriptive clinical study, conducted in the Maternal Fetal Medicine and Obstetrics Service of the Regional Hospital Lic. Adolfo López Mateos in the period from April 1, 2021 to April 1, 2022 forming two groups, one of pregnant patients with a diagnosis of hypothyroidism without previous

associated comorbidities and the second by pregnant patients with negative hypothyroidism screening without previous comorbidities for the control group of healthy patients.

The study had a significant sample of 110 patients allowing a maximum degree of error of 8.45% and a confidence interval of 95%, after that a heterogeneity of 50% between patients diagnosed with hypothyroidism in gestation and pregnant patients without hypothyroidism was performed.

After informed consent, the variables to be studied were collected from the clinical record, after which graphs and calculation of average, mean, mode and median of the results obtained and of the variables emptied in the collection sheet were made, with the variables of incidence of percentages a parametric statistical test was made calculating Student's t of unrelated populations of two proportions to be able to establish the statistical significance of the variables.

RESULTS:

Information was collected from 110 pregnant patients in the groups with hypothyroidism and without hypothyroidism, where it was found that the most common spectrum of hypothyroidism was subclinical hypothyroidism (63%, n=35) and of this group the majority required treatment (83%) and that the most common gestational age of diagnosis of hypothyroidism in our environment was the second trimester (65%, n=27).

Regarding first and second trimester ultrasonographic screening (genetic and structural ultrasound) it was found that patients with gestational hypothyroidism had a higher risk of early preeclampsia and preterm delivery compared to patients without associated gestational hypothyroidism.

Graphs and calculation of percentages of incidence of comorbidities such as gestational diabetes and hypertensive states associated with pregnancy, as well as incidence of fetal weight alterations, preterm delivery and low birth weight, showed a higher incidence of all these variables in patients with hypothyroidism in pregnancy, However, calculating Student's t-test for unrelated populations of two proportions as a parametric statistical test, it was found that this difference in incidence between patients with hypothyroidism and those without hypothyroidism was statistically significant only for the incidence of gestational diabetes, preterm delivery and low birth weight.

CONCLUSIONS:

Patients with gestational hypothyroidism in our environment are associated with an increase in perinatal morbidity and mortality associated with a statistically significant higher incidence of associated gestational diabetes, preterm delivery and low birth weight, which is why these patients should be diagnosed promptly and sent to centers that can perform timely screening of these patients such as genetic, structural and growth curve ultrasound in order to make preventive measures and treatment appropriate to each patient and their clinical situation.

AGRADECIMIENTOS:

Han sido muchas las personas que contribuyeron durante el proceso y hasta la conclusión de este gran proyecto. En primer lugar, quiero agradecer al Dr. Eduardo Ernesto Mejía Islas, Asesor Clínico de Tesis y mi mentor durante estos dos años, quién creyó desde el principio en mí y en esta investigación: sin Usted y sus virtudes, su paciencia, su constancia y apoyo personal e institucional a este trabajo, no hubiese podido logrado. Asimismo, al Dr. Félix Octavio Martínez Alcalá, Asesor Metodológico de Tesis, quien generosamente me brindó todo su conocimiento y talento para que la conclusión de esta investigación tuviera la solidez requerida. La orientación y los consejos doctos de ambos Maestros fueron siempre útiles, cuando no salían de mi pensamiento las ideas para escribir lo que hoy he logrado. Ustedes formaron parte importante de esta historia, con sus aportes profesionales ampliamente reconocidos.

A los Doctores Marbella Sánchez Muñoz y Jesús Ignacio Velázquez García por su talento y esmero, sin ustedes no hubiera sido posible realizar los detalles finales de este trabajo.

Gracias de corazón a mi Profesor Titular el Doctor Eduardo Mejía por su paciencia, dedicación, motivación, criterio y aliento. Gracias por compartir sus conocimientos de manera profesional e invaluable, así como por su dedicación, perseverancia y tolerancia.

De igual manera, al Doctor Carlos Gutiérrez Gutiérrez, quien con sus enseñanzas fue parte de este proceso integral de formación. Muchas gracias por sus múltiples palabras de estímulo, cuando más las necesité y por estar siempre ahí cuando mis horas de trabajo se hacían confusas. Gracias por sus orientaciones y su amistad.

Gracias a todas las personas del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, pero en especial a mis Maestros de Ginecología, Carmen García, Adrián Tolentino, Silvia Castro, Héctor Hurtado, Carlos Meneses y Juan Pablo Barba, porque de no haber contado con su apoyo y confianza desde el principio y haber creído en mí, este sueño no podría ser realidad.

Gracias a mis padres Marcela Salinas y Gaspar Ruiz; ustedes han sido siempre el motor que impulsa mis sueños y esperanzas, quienes estuvieron siempre a mi lado en los días y noches más difíciles durante mis horas de estudio. Siempre han sido mis mejores guías de vida. Hoy cuando concluyo mis estudios, les dedico a ustedes este logro amados padres, como una meta más conquistada. Orgulloso de tenerlos como padres y que estén a mi lado en todos mis momentos más importantes. Gracias por ser quienes son y por creer en mí.

A la Doctora Natalia Viruega, gracias profundamente por tu apoyo, amor, comprensión, tolerancia e infinita paciencia, la ayuda que me has brindado ha sido

sumamente importante, estuviste a mi lado inclusive en los momentos y situaciones más tormentosas, siempre ayudándome. No fue sencillo culminar con éxito este proyecto, sin embargo, siempre fuiste muy motivadora y esperanzadora. Muchas gracias, amor.

Nunca podría entender donde me encontraría sin la presencia de mis seres de luz Elena y Antonio, mi corazón siempre les pertenece, los amo y extraño.

Por último, debo decir que no sólo no hubiera sido nada sin ustedes y toda la gente que estuvo a mi alrededor desde el comienzo, algunos siguen hasta hoy, GRACIAS TOTALES.

ÍNDICE:

Definición del problema	1
Antecedentes	1
Justificación	10
Hipótesis	11
Objetivos	11
Material y métodos	12
Criterios de inclusión	13
Criterios de exclusión	13
Criterios de eliminación	13
Variables	14
Resultados	14
Discusión	40
Conclusiones	46
Bibliografía	49

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA:

El hipotiroidismo es una enfermedad que se caracteriza por la disminución de la actividad funcional de la glándula tiroidea y consecuente a ello una disminución de la secreción de hormonas tiroideas. Es la segunda enfermedad endocrinológica del embarazo más común, sólo precedida por la diabetes gestacional, esta enfermedad ofrece complicaciones y factores de riesgo, ya que la carencia de hormonas tiroideas maternas puede ejercer efectos indeseables, por ello en este estudio se pretende observar y analizar el porvenir obstétrico y fetal de las pacientes con este diagnóstico en nuestro medio.

ANTECEDENTES:

El embarazo tiene un efecto profundo sobre la glándula tiroidea, ya que su cambio no sólo es anatómico donde puede aumentar su tamaño hasta en un 10% en áreas geográficas no consideradas de deficiencia de yodo, sino que el embarazo normal además está asociado a:

- 1) Excreción renal aumentada de yodo causando que sus requerimientos aumenten en un 50%.
- 2) Aumento en la unión de tiroxina a proteínas.
- 3) Aumento en la producción de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) en un 50% (40-100%).
- 4) Necesidad de aumento de aporte de yodo en un 50%.
- 5) Efectos simulatorios mediados por la HGC. (1,2,4)

Por los efectos biológicos mencionados su función debe ser valorada durante la gestación y en todas las pacientes gestantes en su primera visita al médico; Su evaluación funcional durante el embarazo es difícil de evaluar, pues algunas hormonas tienden hacia un efecto modulador sobre esta glándula; por ejemplo, la hormona gonadotropina coriónica humana en su fracción alfa (HGC) simula la secreción de hormonas tiroideas específicamente de T4L, lo cual puede llevar a una disminución de la hormona estimulante de tiroides (TSH) temporal con una posterior disminución de las hormonas tiroideas T3 y T4 cuando el pico de la HGC tiende a bajar totalmente (alrededor de la semana 16) haciendo al primer trimestre el de mayor afección de la función tiroidea y por lo tanto de diagnóstico de alteraciones de la misma. Además en algunas pacientes que llegan a tener positividad de anticuerpos como son los antitiroperoxidasa (antiTPO) y antitiroglobulina (antiTG) se llega a tener una modulación que profundiza el hipotiroidismo durante el

embarazo, llegando a afectar al feto y con la posibilidad de aumentar el riesgo de disfunción tiroidea posterior al parto e incluso posterior al periodo de puerperio (42 días posteriores al nacimiento). (1,5)

El curso normal de las hormonas tiroideas durante la gestación se presenta con un aumento de globulina transportadora de tiroxina (TBG) y T4 total, cuyas concentraciones crecen desde la semana 7 alcanzando un pico en la semana 16, donde generan meseta hasta el final del embarazo; además durante el primer trimestre es común que por el efecto biológico similar de la fracción alfa de la HGC haya una disminución de la TSH con niveles idealmente no menores de 0.4 mU/L, sin embargo, se puede encontrar una supresión en el segundo trimestre hasta en un 10% de las pacientes y 5% en el tercer trimestre. (1,4)

El efecto mediado por la HGC es para mantener los niveles de T4 materna, ya que es vital en el periodo embrionario para la maduración del tejido cardiovascular, pulmonar, hepático, adiposo, auditivo y del cerebro fetal, principalmente previo a que pueda ser sintetizada por la glándula tiroides fetal que empieza a concentrar yodo y a sintetizar tiroxina hasta la semana 12. Sin embargo, su control hipofisiario se logra hasta la semana 20 de gestación e independientemente de conseguir su regulación, el aporte de tiroxina materna seguirá siendo relevante en un 30% en su función biológica hasta el término del embarazo, especialmente para el crecimiento somático y la maduración ósea. (2,4)

Es importante reconocer, quienes son las pacientes que prioritariamente necesitan un tamizaje de la glándula tiroides por tener un mayor riesgo de disfunción tiroidea, que son: aquellas con clínica de hipotiroidismo e hipertiroidismo, antecedente de disfunción tiroidea, bocio, hemitiroidectomía, ablación de tiroides, portadoras de anticuerpos antitiroideos u otras enfermedades autoinmunes, diabetes, radioterapia previa sobre cabeza y cuello, mujeres tratadas con amiodarona, litio o expuestas a contrastes yodados o yodo radioactivo, gestante en zonas con yododeficiencia en la dieta, infertilidad, antecedente de aborto o parto pretérmino, IMC >40, historia familiar de disfunción tiroidea, obesidad y edad materna de riesgo (≥ 35 años). (1,2)

Estas pacientes que conforman un grupo especial, deben de ser tamizadas no sólo en los laboratorios de primera vez o de primer trimestre, sino que deben ser tamizadas mensualmente hasta la semana 20 y al menos una vez cercana a la semana 30, por su alta probabilidad de desarrollar hipotiroidismo a lo largo de la gestación. (1)

Las concentraciones típicamente establecidas para la gestación, son con una TSH con un nivel límite bajo de 0.1-0.2 mU/L; sin embargo, se ha encontrado que las concentraciones de TSH con un valor inferior a lo marcado o incluso indetectables <0.01 mU/L no deben de ser consideradas como anormales, siempre y cuando no afecten la T4 libre (T4L), pues el hipertiroidismo subclínico no se encuentra asociado a resultados perinatales adversos. En cuanto a su valor superior límite, se ha establecido en 2.5 mU/L en el primer trimestre y de 3 mU/L en el segundo y tercer trimestre, no obstante, algunas literaturas permiten una extensión en el valor superior de hasta 4 mU/L especialmente en poblaciones donde no existe una tabla de población específica, ya que se demostró en algunos estudios realizados en China, India y Estados Unidos donde se incluyeron 4800 pacientes que con ese valor superior no tuvieron alteraciones de otras hormonas tiroideas con repercusión materna o fetal e incluso en el 19% de las embarazadas, se encontró un valor de 3.5 mU/L como un límite normal en el tercer trimestre. (1)

Es importante mencionar que las concentraciones de TSH > 10 mU/L aún con concentraciones de T4L normales, deben de ser consideradas como hipotiroidismo clínico franco, ya que presenta los mismos factores de riesgo asociados como es la preeclampsia, desprendimiento prematuro de placenta normoinsera, estrés fetal y abortos, así como repercusión en el neurodesarrollo fetal, respecto del cual en el hipotiroidismo subclínico no se ha llegado a un consenso sobre sus efectos. (4)

En cuanto al tamiz con las tironinas, la T4 libre (T4L) representa el 0.03% de la T4 total (T4T) cuya concentración se mide en picomoles y es una forma de medición más accesible en cuanto al procesamiento por los laboratorios, además que debido a los cambios que se presentan en el embarazo la T4T estará aumentada por su propia hiperproducción, mediada por hormonas sin repercutir en el volumen circulante de T4T, ya que estará unida a proteínas, principalmente la TBG. Por otra parte, los estudios han demostrado que la proporción de T4L tiene una relación estrecha con los valores de TSH, de acuerdo a las recomendaciones actuales se sugiere que los valores sean impuestos por trimestre y por el laboratorio procesado, sin embargo, no es incorrecto el uso de rangos medios de 0.86-1.53 ng/dL. (1)

Medidas estándar de hormonas tiroideas durante la gestación

<u>Trimestre</u>	<u>TSH</u>	<u>T4L</u>
<u>Primero</u>	0.1-2.5 mU/mL	Valor establecido por laboratorio
<u>Segundo</u>	0.2-3 mU/mL	Valor establecido por laboratorio
<u>Tercero</u>	0.3-3 mU/mL	Valor establecido por laboratorio

El hipotiroidismo es aquel donde se observan niveles de TSH incrementados y una disminución de T4L y es una condición que complica entre el 0.2 y 1% de los embarazos, con una incidencia de 2-10/1000 embarazos, mientras que en su entidad subclínica se presenta entre el 2-5% de los embarazos, siendo así la segunda enfermedad endocrinológica más común en la gestación; tiene una clínica inespecífica e inconstante, como puede ser: intolerancia al frío, edema, síndrome de túnel carpiano, piel seca y caída del pelo y tiene el comportamiento de 33% con síntomas clásicos, 33% clínica moderada a grave y 33% asintomáticas, en caso de presentar bocio debe de considerarse un hallazgo inconstante altamente sugestivo de Tiroiditis de Hashimoto o de deficiencia de yodo. (2,4)

Tipos de hipotiroidismo

<u>Hipotiroidismo</u>	<u>TSH</u>	<u>T4L</u>	<u>Anticuerpos antitiroideos</u>
<u>Clínico</u>	Aumentada	Disminuida	Negativos
<u>Subclínico</u>	Aumentada	Normal	Negativos
<u>Clínico autoinmune</u>	Aumentada	Disminuida	Positivos
<u>Subclínico autoinmune</u>	Aumentada	Normal	Positivos

Las etiologías más estudiadas del hipotiroidismo en el embarazo, son:

- I. Tiroiditis de Hashimoto que se presenta con anticuerpos antitiroideos positivos con una prevalencia del 8-10%, tienen curso habitualmente eutiroideo pero con mayor riesgo de hacer hipotiroidismo clínico durante la gestación, pueden cursar con bocio indoloro y periodo temporal de hipertiroidismo inicial.
- II. Hipotiroidismo secundario a tratamiento ablativo, siendo la segunda causa de hipotiroidismo en edad reproductiva.
- III. Fármacos: Antitiroideos (litio, tionamidas y yoduros), amiodarona, inductores enzimáticos (fenitoína, carbamazepina y rifampicina que aumenta el

aclaramiento hepático de la tiroxina), alteradores de la absorción intestinal (sulfato ferroso, sucralfato e hidróxido de aluminio) e inmunomoduladores (interleucina 2 e interferones).

IV. Déficit de yodo. (2)

Debido a las causas etiológicas es importante detectar si la población que se está estudiando tiene un adecuado consumo de yodo, ya que este ion tiene impacto en la síntesis de hormonas tiroideas; cuando éste se encuentra disminuido, hay menor síntesis de hormonas tiroideas con un aumento reflejo de TSH que lleva a un aumento de volumen de la glándula tiroidea, llegando incluso a formar nódulos tiroideos, es por ello que en zonas endémicas de deficiencia de yodo como es Sudamérica y la región de África Subsahariana es necesario evaluar a la población con concentraciones urinarias de yodo, pues su deficiencia puede acarrear alteraciones para la madre, feto y recién nacido. (1)

Las madres con concentraciones urinarias de yodo de 50-150 ug, esto es, con un déficit intermedio o moderado de yodo (aquellas con un consumo diario menor de 250 mcg./día) se observó que presentan una incidencia mayor de peso placentario reducido, circunferencia cefálica fetal disminuida y déficit de atención; sin embargo, la deficiencia de yodo en nuestro medio es cada vez menor por la adición de este elemento a la sal de uso culinario desde 1990, así como a los derivados de maíz como es la masa y las tortillas, no obstante, la recomendación actual es que en regiones geográficas sin deficiencia de yodo como es la nuestra, las pacientes con deseo de paridad o con embarazo temprano tengan una adición de 150 mcg./día de yodo en su forma de yoduro de potasio, idealmente 3 meses pregestacional y en aquellas con déficit de yodo o carencias de acceso a sal yodada, aplicar una dosis general de 400 mcg. vía oral al día, sin pasar de 500 mcg./día, pues puede estar asociado a una potencial disfunción tiroidea fetal. (1,2)

Los anticuerpos antitiroideos antiTPO y antiTG se encuentran presentes en un 2-17% de las pacientes embarazadas, sin embargo, su estudio es mandatorio en aquellas pacientes que desarrollan o se detecta hipotiroidismo subclínico ($TSH \geq 2.5$ mU/L o 3 mU/L dependiente de trimestre con T4L normal), pues se ha encontrado que las pacientes que tienen alteraciones de la TSH tienen positividad a estos anticuerpos en un 5-8%; el curso natural en el embarazo, es que cuando hay una base de tipo autoinmune, no permite la adecuación de la glándula a niveles eutiroideos, es por ello que en caso de detectarse como positivos la evaluación de TSH se deberá hacer cada 4 semanas hasta la finalización del embarazo. (1)

Valores normales de anticuerpos antitiroideos

	Valores de laboratorio establecidos
Anticuerpos antitiroglobulina	< 2 UI/mL
Anticuerpos antitiroperoxidasa	< 34 UI/mL

Uno de los puntos relevantes de tener un perfil tiroideo en el primer trimestre, es hacer tempranamente el estudio de los anticuerpos antitiroideos sobre todo en el espectro de hipotiroidismo subclínico idealmente antes de las 20 semanas de gestación, ya que algunos estudios han presentado que cuando hay alteración de los títulos de TSH especialmente arriba de la percentil 95 o >5 mU/L con anticuerpos antitiroideos positivos o incluso negativos, aumenta el riesgo de pérdida fetal al 17% e incluso una probabilidad de riesgo de aborto del doble sobre la población general cuando los antiTPO son positivos, además de aumentar el riesgo de pérdida gestacional recurrente (pérdida de dos o más embarazos consecutivos antes de la semana 20 de gestación) y de diabetes gestacional. (1,2)

El parto pretérmino es aquel que ocurre antes de las 37 semanas de gestación y es la complicación más asociada con morbilidad perinatal especialmente secundario a falla aguda pulmonar, gastrointestinal, inmunológica y del sistema nervioso central. Los estudios han relacionado que la positividad de anticuerpos antitiroideos, ya sea con la función tiroidea disminuida o con TSH >4 mU/L aislada, aumenta significativamente el riesgo parto pretérmino antes de la semana 34 hasta en un 26%, a diferencia de un 8% de riesgo de la población general. Sin embargo, no hay evidencia de que el tratamiento con sustitución hormonal en pacientes con anticuerpos positivos sin alteraciones de la T4L permita una adecuada prevención de parto pretérmino. (1)

En este tipo de pacientes se debe de tamizar el riesgo de parto pretérmino en dos momentos principalmente, que son en el cribado universal del primer trimestre o ultrasonido genético, el cual es practicado entre la semana 11 y 13.6, además de en el cribado universal del segundo trimestre o ultrasonido estructural. En ambos se observa mediante un transductor transvaginal, la longitud que hay del orificio cervical interno al orificio cervical externo y sus características para evaluar si se encuentra abierto o cerrado y se toma como punto de corte general una longitud que debe ser siempre mayor de 25 mm antes de la semana 22. (1,3,13,16)

Los estudios han llevado a analizar si la presencia de hipotiroidismo autoinmune primario (TSH alto, T4L bajo y anticuerpos antitiroideos positivos) se asocia también a otras complicaciones diferentes al aborto, pérdida gestacional recurrente y parto

pretérmino y se ha encontrado asociación con un pobre neurodesarrollo en hijos de madres con antiTPO positivos llegando a impactar hasta 7 puntos en los test de inteligencia artificial (IQ) en estos niños, así como retraso motor, retardo del lenguaje, circunferencia cefálica disminuida y riesgo aumentado de autismo, situaciones que parecen desaparecer o disminuir si se lleva un buen control y tratamiento de la enfermedad. (1,2)

Otras complicaciones asociadas a hipotiroidismo es el bajo peso al nacer o fetos pequeños para la edad gestacional con una incidencia del 30%, principalmente asociada a hipotiroidismo clínico autoinmune; sin embargo, el hipotiroidismo clínico ofrece un OR de 1.57 con índice de confianza del 95%, motivo por el cual en este tipo de pacientes debe de tamizarse con una curva de crecimiento que inicie en la semana 28 y continuarla en semana 32 y 36 y hacer revisiones no menores de cada 2 semanas y no mayores de 4 semanas, siempre y cuando las percentilas de crecimiento no se encuentren alteradas, que de acuerdo al estudio INTERGROWTH 21 esto significa una percentil menor a la 20 o mayor a la 80 y al estar alteradas hacer un cambio al seguimiento no mayor de 2 semanas o en caso de tener una percentila menor a la 10 con pautas de acuerdo a la guía de la FIGO de restricción del crecimiento intrauterino o feto pequeño para la edad gestacional, que estiman revisiones desde cada 2 semanas hasta cada 12 horas, dependiendo de la severidad de la misma. (1,2,3,4,6,7,8,9)

La restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) se definirá como la incapacidad del feto para alcanzar su potencial de crecimiento, asociado habitualmente a una causa de tipo placentaria o de tipo genética, siendo estas dos las principales causas, al ser las hormonas tiroideas hormonas tróficas tienen un grado de asociación con fetos pequeños para la edad gestacional o restricciones del crecimiento no severas, al igual que el hipotiroidismo clínico autoinmune, que mediante los anticuerpos antitiroideos puede presentar alteración cruzada autoinmune de la circulación placentaria. Los tipos de afecciones de crecimiento fetal son los siguientes:

- Feto pequeño para la edad gestacional: Feto con percentil de crecimiento menor a la 10 sin alteraciones hemodinámicas de arterias fetales = Seguimiento cada 2 a 3 semanas.
- RCIU Tipo I: Feto con percentil de crecimiento menor a la 3 ó feto con percentil de crecimiento menor a la 10 con alteración hemodinámica siguiente: índice cerebro placentario < percentil 5, índice de pulsatilidad (IP) de arteria umbilical > percentil 95, IP de arteria cerebral media < percentil 5 ó IP de arterias uterinas > percentila 95 = Seguimiento cada 1 a 2 semanas.
- RCIU Tipo II: Feto con percentil de crecimiento menor a la percentila 10 con

alteración hemodinámica del tipo flujo diastólico ausente de arteria umbilical ó flujo diastólico reverso del istmo aórtico = Seguimiento cada 2 a 4 días.

- RCIU Tipo III: Feto con percentil de crecimiento menor a la percentila 10 con alteración hemodinámica del tipo flujo diastólico reverso de arteria umbilical ó IP del ductus venoso con percentil > 95 = Seguimiento cada 24 a 48 hrs.
- RCIU Tipo IV: Feto con percentil de crecimiento menor a la percentila 10 con alteración hemodinámica del tipo flujo diastólico reverso del ductus venoso ó Monitoreo fetal electrónico anteparto (registro cardiotocográfico) patológico = Seguimiento cada 12 a 48 hrs. (8,10)

Otra complicación que se ha encontrado en el espectro del hipotiroidismo clínico es un riesgo del 22% para padecer hipertensión gestacional, sin embargo, también algunos metaanálisis y revisión sistemática de metaanálisis han encontrado que el hipotiroidismo subclínico se encuentra asociado a preeclampsia con un OR de 3.6% frente a la población general de etnia latina que ofrece un OR de 2.1%, nuestra guía de práctica clínica actual nos plantea un riesgo general del 44% de padecer preeclampsia con algún espectro de hipotiroidismo en la gestación. (1,2,12)

Las pacientes con hipotiroidismo en cualquiera de sus tipos ó espectros en la gestación, deben de ser tamizadas para riesgo de preeclampsia en dos momentos durante el ultrasonido genético, también conocido como 11-14 por las semanas de gestación donde es practicado y durante el ultrasonido estructural ó ultrasonido de tamizaje universal del segundo trimestre realizado entre la semana 18-22 de gestación, en donde se hace una evaluación de las características pulsátiles de la arteria uterina estableciendo su índice de pulsatilidad (IP) promedio de ambas arterias uterinas, las cuales se percentilan por medio del programa de la Fetal Medicine Foundation en el estudio del primer trimestre y por medio de la calculadora del Hospital Clinic Barcelona en donde si se encuentra con un percentil > 95 se considera como alto riesgo de preeclampsia y se verá en la necesidad de aplicar medidas preventivas de preeclampsia, como es el uso de ácido acetil salicílico a dosis de 150 mg/día como indica el estudio SPREE y ASPRE. (12,13,14,15)

Es por ello que el ultrasonido genético y estructural que tienen tiempos gestacionales bien definidos, deben de ser realizados al 100% de las pacientes embarazadas, sin embargo, algunos metaanálisis han propuesto que para un correcto tamizaje y prevención primaria especialmente de parto pretérmino y preeclampsia en un medio desarrollado debe de ser realizado al menos al 75% de todas las embarazadas. (1,3,12,13,14,15)

De acuerdo a la literatura se han propuesto algunos porcentajes y OR específicos de morbimortalidad perinatal asociadas a hipotiroidismo, los cuales se llegan a presentar hasta en un 70% de los hipotiroidismos no tratados y son: pérdida fetal 20% (OR 3.73), mortalidad perinatal OR 2.7 (marcadamente con TSH >6 mU/L posterior al segundo trimestre), pérdida gestacional recurrente OR 2.3, alteraciones estructurales fetales 20%, preeclampsia 44% (OR 1.7), anemia 33%, desprendimiento de placenta 20%, hemorragia posparto 20%, tiroiditis posparto OR 11.5, parto pretérmino OR 1.9 y bajo peso al nacer 30%, todos o muchos de estos efectos indeseables que acontecen en el embarazo tienden a desaparecer o disminuir con un buen control y tratamiento es por ello que se hace énfasis en identificar a la paciente hipotiroidea en la primera visita obstétrica lo que también es llamado cribado universal (preconcepcional o al diagnóstico del embarazo). (2,3,4)

En cuanto al tratamiento la recomendación que queda clara es tratar a todas las pacientes que padecen hipotiroidismo clínico, sin embargo, en el hipotiroidismo subclínico presenta un reto con las siguientes consideraciones:

- a) Dar tratamiento al hipotiroidismo subclínico con anticuerpos antiTPO positivos y TSH mayor del valor establecido por trimestre (recomendación fuerte).
- b) Dar tratamiento al hipotiroidismo subclínico con anticuerpos antiTPO negativos con TSH >10 mU/L (recomendación fuerte).
- c) Dar tratamiento al hipotiroidismo subclínico con anticuerpos antiTPO positivos con TSH >2.5 mU/L (recomendación moderada).
- d) Dar tratamiento al hipotiroidismo subclínico con anticuerpos negativos pero con TSH en rangos entre 4 y 10 mU/L (recomendación leve).
- e) Dar tratamiento a pacientes eutiroideas con anticuerpos positivos si tiene antecedentes de abortos.
- f) No dar tratamiento al hipotiroidismo subclínico con anticuerpos negativos con TSH < 4mU/L (recomendación fuerte). (1,2,3,4,5)

Se ha encontrado que la T4 es la hormona crucial en el desarrollo cerebral fetal, es por ello que la recomendación de tratamiento es a base de T4L oral con levotiroxina y se establece que se debe de dar el tratamiento mínimo efectivo para mantener la TSH en el rango medio entre el valor superior e inferior y en caso de no tenerlo disponible se recomienda mantenerla en rangos de TSH <2.5 mU/L. No se recomienda el tratamiento combinado a base de levotiroxina-liotironina ya que la T3 no tiene una adecuada penetración al sistema nervioso fetal. (1,3,4)

De acuerdo a las guías internacionales el tratamiento debe de iniciarse lo antes posible una vez se detecte la anomalía y hay diferentes pautas de tratamiento a base de levotiroxina:

- a. Levotiroxina a dosis bajas 25-50 mcg/kg/día y ajustar conforme los resultados con adecuaciones de dosis del 25%. (1)
- b. Levotiroxina a dosis altas con 2-2.4 mcg/kg/día la primera semana y posterior a 1.6 mcg/kg/día y ajustar conforme los resultados con adecuaciones del 25%. (2)
- c. Levotiroxina a dosis de 1.2 mcg/kg/día. (3)
- d. Levotiroxina a dosis de 1 mcg/kg/día o dosis cercana a 100 mcg/día con adecuaciones según perfil tiroideo con 25-50 mcg/día hasta obtener meta terapéutica. (4)

Una vez iniciado el tratamiento se recomienda hacer un control de perfil tiroideo cada 4 a 6 semanas.

Es importante recalcar que aproximadamente del 50 al 85% de las pacientes con hipotiroidismo pregestacional que se encuentran en tratamiento con levotiroxina deberán de tener un ajuste de dosis y se sugiere que este aumento sea de un 20 a 30% sobre su dosis basal y este aumento se debe de hacer en cuanto la paciente presente suspensión de su menstruación o datos de embarazo temprano y su perfil tiroideo debe de ser tomado simultáneamente, no se recomienda esperar al resultado de la TSH para modificar la dosis. (1,2,3,5)

En el puerperio la dosis de levotiroxina debe de ser aplicada a su nivel previo a la gestación y en el caso de que se haya iniciado la dosis durante el embarazo, no se necesitará dar levotiroxina posparto, especialmente cuando la dosis fue menor de 50 mcg/día y en cualquier caso se debe de tomar un nuevo perfil tiroideo a la sexta semana posterior a la finalización del embarazo. (1,3)

JUSTIFICACIÓN:

El hipotiroidismo es una de las enfermedades más prevalentes en las pacientes valoradas por nuestro servicio, aproximadamente un 30-40%. Es por ello la importancia de estudiar en nuestro medio cuales son los resultados perinatales en estos casos, con el fin de poder establecer o dar recomendaciones válidas acerca de cómo debe de ser su abordaje, control prenatal y evaluación de riesgo de las mismas y poder así hacer mayor énfasis en el adiestramiento del Médico Residente en el abordaje de este tipo de pacientes, para tratar de disminuir las complicaciones

inherentes a esta patología y derivando así en una menor estancia intrahospitalaria y reducción de costos a la Institución.

HIPÓTESIS:

Hipótesis de trabajo:

La incidencia de resultados perinatales adversos es mayor en las pacientes embarazadas que tienen previamente el diagnóstico de hipotiroidismo o se les es detectado en el embarazo.

Hipótesis nula:

La incidencia de resultados perinatales adversos es menor en las pacientes embarazadas que tienen previamente el diagnóstico de hipotiroidismo o se les es detectado en el embarazo.

OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL:

Determinar, analizar y definir si el hipotiroidismo en la gestación se asocia a mayores resultados perinatales adversos que en la población de embarazadas sin hipotiroidismo, en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Determinar las características epidemiológicas de la población estudiada.

Identificar si las pacientes con hipotiroidismo en la gestación presentan mayor incidencia de parto pretérmino o riesgo de parto pretérmino.

Identificar si las pacientes con hipotiroidismo en la gestación presentan mayor incidencia de bajo peso al nacer y/o fetos pequeños para la edad gestacional o restricción del crecimiento intrauterino.

Identificar si las pacientes con hipotiroidismo en la gestación presentan mayor incidencia de estados hipertensivos del embarazo.

Identificar cuál fue la vía de finalización del embarazo predilecta en las pacientes con este diagnóstico.

Identificar cuál fue el espectro más común de presentación de la enfermedad (hipotiroidismo clínico, subclínico o autoinmune).

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se trata de un estudio clínico de tipo longitudinal, comparativo y descriptivo.

El estudio fue realizado en el Servicio de Medicina Materno Fetal (MMF) y Obstetricia del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos en el periodo del 1 de abril de 2021 al 1 de abril del 2022 formando dos grupos: el primero, de pacientes embarazadas con diagnóstico de hipotiroidismo detectado mediante perfil tiroideo realizado mediante quimioluminiscencia y anticuerpos antitiroideos realizados por ELISA en caso de requerirse para establecer cualquiera de los espectros de hipotiroidismo ya sea clínico, subclínico o autoinmune sin comorbilidades asociadas previas y el segundo grupo, por pacientes embarazadas que se les haya hecho tamizaje de hipotiroidismo y que hayan resultado negativas y que no cuenten con comorbilidades asociadas previas, para formar el grupo control de pacientes sanas.

Se realizó un cálculo de muestra con un universo total de 592 pacientes, obteniendo una muestra de 234 pacientes permitiendo así tener un margen de error máximo del 5% y un intervalo de confianza del 95%. Sin embargo, por condiciones inherentes al servicio y al status sanitario asociado a la pandemia por la COVID-19 suscitado durante el 2021, se obtuvo una muestra de 61 pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo durante su gestación, de las cuales 6 fueron eliminadas por haber dejado de asistir a su consulta de control prenatal, por lo que se hizo una muestra significativa de 110 pacientes, permitiendo así un grado máximo de error del 8.45% y un intervalo de confianza del 95%; posterior a eso, se realizó una heterogeneidad del 50% entre pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo en la gestación y pacientes gestantes sin hipotiroidismo.

Previo consentimiento informado, se recolectaron del expediente clínico las variables a estudiar (edad, edad gestacional, valor de TSH y T4L, presencia de anticuerpos antitiroideos, espectro de hipotiroidismo, trimestre al diagnóstico de hipotiroidismo, edad gestacional a la finalización del embarazo, percentil de crecimiento fetal a la semana 28, 32 y 36 de gestación, evaluación de riesgo de parto pretérmino, evaluación de riesgo de preeclampsia en el ultrasonido genético y estructural, aparición de estado hipertensivo, vía de finalización del embarazo y tiempo de estancia intrahospitalaria) y se vaciaron en una hoja de recolección de datos para realizar gráficas y cálculo de promedio, media, moda y mediana de los

resultados obtenidos de las variables previamente vaciadas en la hoja de recolección.

Una vez obtenidos los porcentajes de incidencia de las variables de diabetes gestacional, estados hipertensivos del embarazo, alteraciones del peso fetal, parto pretérmino y bajo peso al nacer, se realizó una prueba estadística paramétrica calculando t de Student de poblaciones no relacionadas de dos proporciones, para poder establecer la significancia estadística de las variables.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes embarazadas del servicio de Medicina Materno Fetal que cuenten con diagnóstico previo de hipotiroidismo en cualquiera de sus espectros o se haya detectado hipotiroidismo en cualquiera de sus espectros durante la gestación.

Pacientes embarazadas del servicio de Obstetricia que cuenten con el cribado de hipotiroidismo en el embarazo y éste se encuentre negativo.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Pacientes embarazadas que cuenten con diagnóstico de hipotiroidismo en cualquiera de sus espectros en la gestación y que además cuenten con alguna comorbilidad asociada previa o al momento del diagnóstico del hipotiroidismo.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

Pacientes que no acudan con regularidad a su consulta de control prenatal o que dejen de presentarse a su control prenatal y por ende, no se puedan hacer los tamizajes correctos de riesgos asociados a la enfermedad de base.

VARIABLES:

Variables continuas: Edad, edad gestacional, valor de TSH y T4L al diagnóstico, edad gestacional de finalización del embarazo y percentil de crecimiento fetal a la semana 28,32 y 36 de la gestación.

Variables nominales: Anticuerpos antitiroideos, espectro de hipotiroidismo, trimestre de diagnóstico de hipotiroidismo, evaluación de riesgo de parto pretérmino, evaluación de riesgo de preeclampsia en el ultrasonido genético, evaluación de riesgo de preeclampsia en el ultrasonido estructural, estado hipertensivo inducido por el embarazo y vía de finalización del embarazo.

RESULTADOS

En total se recabó la información de 116 pacientes del Servicio de Medicina Materno Fetal y Obstetricia del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos. De los cuales el 50% (55 pacientes) fueron pacientes embarazadas con diagnóstico de hipotiroidismo y 50% (55 pacientes) fueron pacientes embarazadas con tamizaje de hipotiroidismo negativo. Se eliminaron 6 pacientes por haber dejado de asistir a su consulta de control prenatal. (Tabla 1)

	Diagnóstico de Hipotiroidismo	Sin diagnóstico de Hipotiroidismo	Eliminadas	Total
Número de pacientes	55	55	6	116

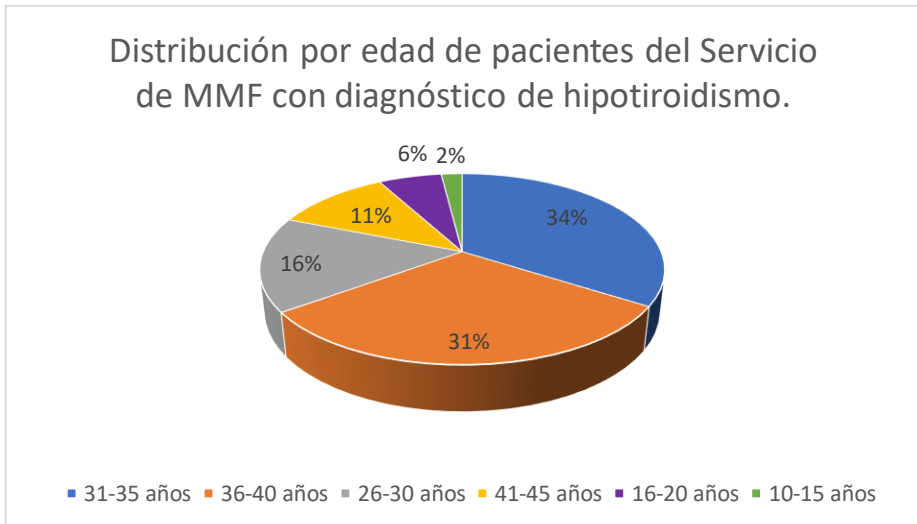
Tabla 1: Número de pacientes incluidas en el estudio.

En cuanto a la edad de las pacientes embarazadas estudiadas con diagnóstico de hipotiroidismo y sin diagnóstico de hipotiroidismo se encontró la siguiente distribución: (Gráfica 1 y 2)

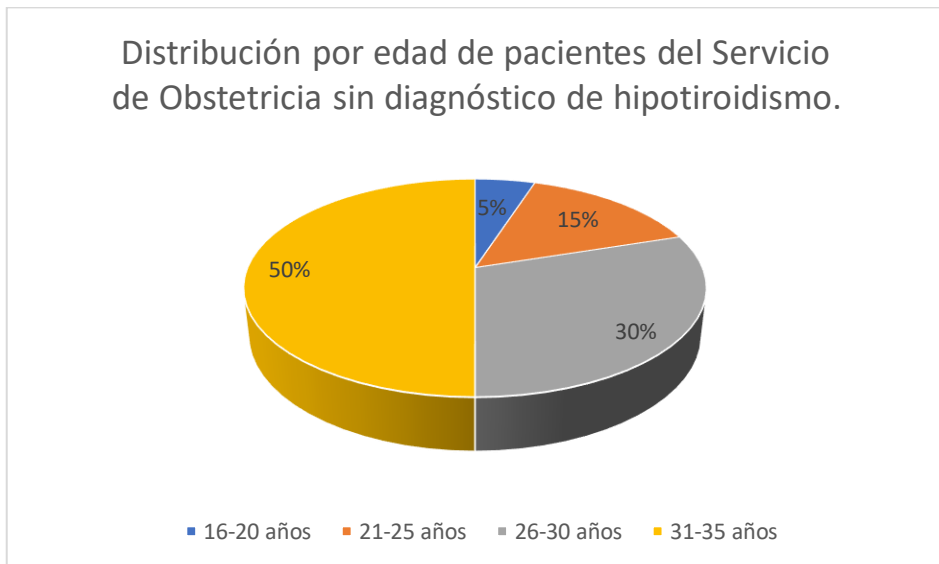
La distribución de las pacientes estudiadas mostró que la edad más común para la prevalencia de hipotiroidismo durante la gestación en nuestro medio fue de los 31-35 años con un 34% (n=19) y posteriormente de los 36-40 años con un 31% (n=17), de los 26-30 años con un 16% (n=9), de los 41-45 años con un 11% (n=6), de los 16-20 años con un 6% (n=3) y de los 10-15 años con un 2% (n=1).

La distribución de las pacientes estudiadas mostró que la edad más común de las pacientes del servicio de Obstetricia (pacientes sin diagnóstico de

hipotiroidismo) fue de los 31-35 años con un 50% (n=28) y posteriormente de los 26-30 años con un 30% (n=16), de los 21-25 años con un 15% (n=8) y de los 16-20 años con un 5% (n=3).

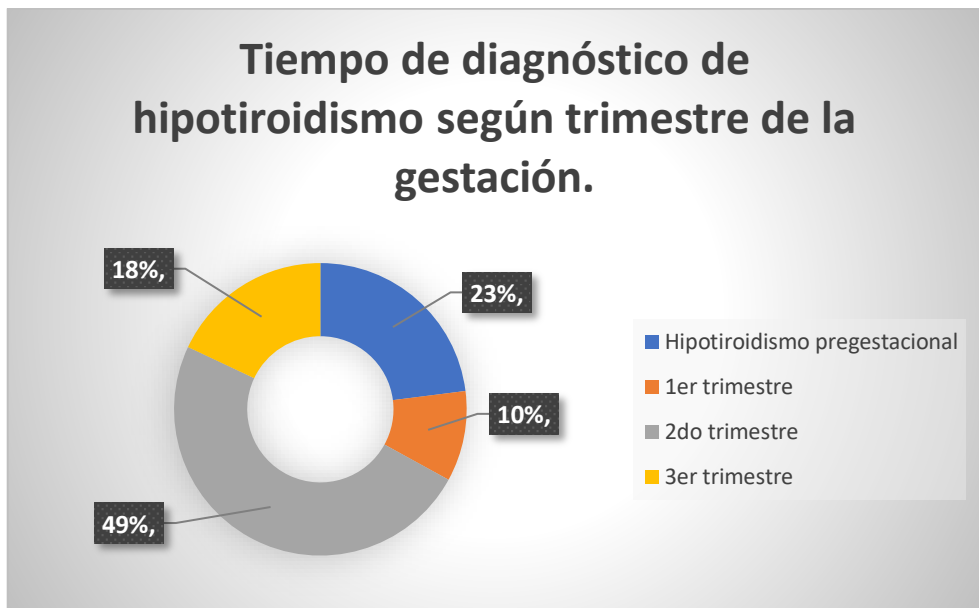


Grafica 1: Distribución por edad de pacientes del Servicio de MMF con diagnóstico de hipotiroidismo.



Grafica 2: Distribución por edad de pacientes del Servicio de Obstetricia sin diagnóstico de hipotiroidismo.

Dentro del grupo estudiado se encontró que el 23% (n=13) de las pacientes tenían englobado el diagnóstico de hipotiroidismo pregestacional secundario a hipotiroidismo clínico primario, de las pacientes sin diagnóstico pregestacional de hipotiroidismo (n=42) se observó que la edad gestacional más común de diagnóstico de hipotiroidismo es en el segundo trimestre ocupando un 49% de todos los casos (n=27), posteriormente el tercer trimestre del embarazo con un 18% (n=10) y al último el primer trimestre con un 10% (n=5). (Gráfica 3)



Grafica 3: Tiempo de diagnóstico de hipotiroidismo según trimestre de la gestación.

Se observó que los valores de TSH encontrados en las pacientes diagnosticadas con hipotiroidismo durante en el embarazo (n=42) oscilaron en un 15% (n=6) con valores entre 3.1 y 4 mU/mL y un 85% (n=36) con valores mayores de 4 mU/mL. (Tabla 2); mientras que los valores de T4L que de acuerdo al laboratorio de la institución cuenta con valores de referencia de 0.93-1.7 ng/dL, se mostró que de las pacientes diagnosticadas con hipotiroidismo en el embarazo (n=42) un 16% (n=7) presentó valores menores de 0.93 ng/dL, mientras que el 84% (n=35) presentaron valores dentro de la normalidad de T4L. (Tabla 3)

Valores de TSH	3.1-4 mU/mL	> 4 mU/mL
Número de pacientes con hipotiroidismo diagnosticado en el embarazo.	6	36

Tabla 2: Valores de TSH en pacientes diagnosticadas con hipotiroidismo durante la gestación.

Valores de T4L	< 0.93	0.93-1.7 ng/dL
Número de pacientes con hipotiroidismo diagnosticado en el embarazo.	7	35

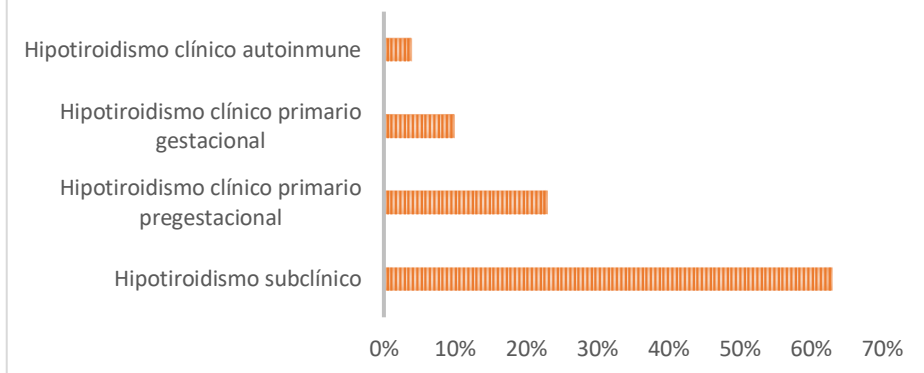
Tabla 3: Valores de T4L en pacientes diagnosticadas con hipotiroidismo durante la gestación.

A las pacientes que fueron diagnosticadas con hipotiroidismo durante el embarazo (n=42) se les solicitó la toma de anticuerpos antitiroideos (antitiroperoxidasa y antititoglobulinas) de las cuales el 5% (n=2) presentaron positividad para poder clasificarlas como hipotiroidismo clínico autoinmune, cabe destacar que estas pacientes presentaron valores superiores a la normalidad de TSH y valores inferiores de la normalidad de T4L.

Una vez observados los valores obtenidos de TSH y T4L, así como indagar en el estado de los anticuerpos antitiroideos, pudimos establecer la incidencia de los tipos de hipotiroidismos más frecuentes en nuestro medio, los cuales son:

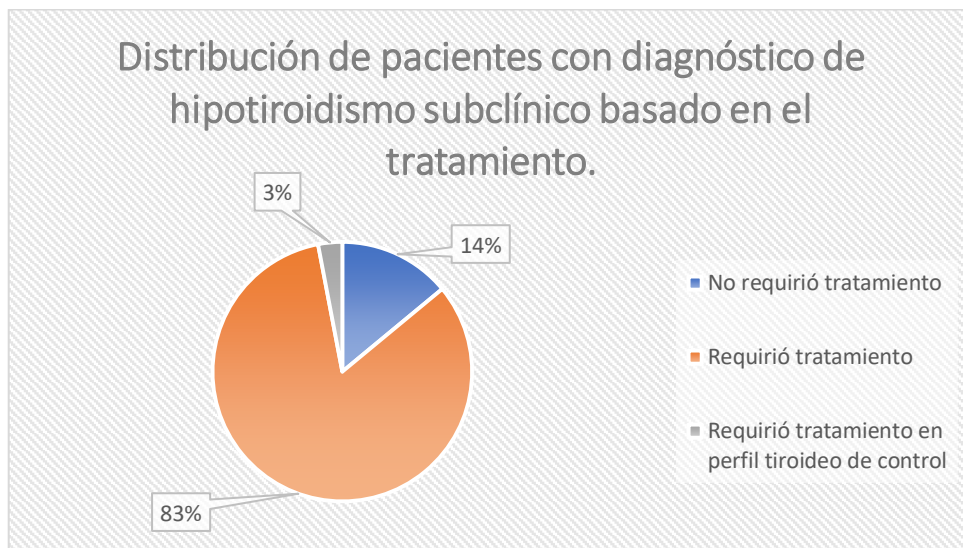
- Hipotiroidismo subclínico en un 63% (n=35).
- Hipotiroidismo clínico primario pregestacional en un 23% (n=13), donde cabe destacar que el 46% (n=6) tenía como etiología una tiroiditis pregestacional, el 38% (n=5) tenía etiología desconocida y el 15% (n=2) tenía como etiología antecedente de tiroidectomía total secundario a cáncer papilar de tiroides.
- Hipotiroidismo clínico diagnosticado durante la gestación en un 10% (n=5).
- Hipotiroidismo clínico autoinmune en un 4% (n=2). (Gráfica 4)

DISTRIBUCIÓN DEL TIPO DE HIPOTIROIDISMO ENCONTRADO EN SERVICIO DE MMF.



Grafica 4: Distribución del tipo de hipotiroidismo encontrado en Servicio de MMF.

De acuerdo a los valores obtenidos se encontró que de las pacientes clasificadas como hipotiroidismo subclínico ($n=35$) solamente el 17% ($n=6$) contó con valores de TSH en el rango de 3.1-4 mU/mL, por lo que se decidió tomar muestras seriadas de perfil tiroideo encontrando a las 4 semanas que una de las pacientes contó con perfil tiroideo de control con valores mayores de 4 mU/mL de la TSH, por lo que se decidió iniciar tratamiento de acuerdo a la pauta de nuestro servicio acorde a la última actualización sobre patología tiroidea durante el embarazo que es: Levotiroxina a dosis de 1 mcg/kg/día o dosis cercana a 100 mcg/día con adecuaciones según perfil tiroideo con 25-50 mcg/día hasta obtener meta terapéutica. (Grafica 5)



Grafica 5: Distribución de pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico basado en el tratamiento.

Las pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo clínico primario pregestacional (n=13) fueron interrogadas acerca de su tratamiento de base con levotiroxina y se ajustó su dosis con un aumento del 25% al momento de ser recibidas en nuestro servicio, mientras que las pacientes con hipotiroidismo clínico diagnosticado durante la gestación (n=5), hipotiroidismo clínico autoinmune (n=2) e hipotiroidismo subclínico con TSH > 4 mU/mL se decidió iniciarles tratamiento con levotiroxina con la pauta previamente descrita.

Una vez iniciado el tratamiento se solicitó perfil tiroideo de control a todas las pacientes en donde el 90% (n=49) no requirió ajuste posterior de dosis, sin embargo un 10% (n=6) requirió ajuste de dosis, donde el 9% (n=5) requirió aumento de dosis en un perfil tiroideo posterior por haber tenido valores de TSH > 3 mU/mL alcanzando el control el 100% (n=5) de estas pacientes en un perfil tiroideo posterior, mientras que el 1% (n=1) correspondiente a una paciente con hipotiroidismo clínico pregestacional la cual presentó inhibición de la TSH además se sintió asociados al medicamento como fue temblor de miembros torácicos, nerviosismo e intolerancia al calor por lo que se tuvo que disminuir sus dosis a su usual pregestacional.

De las pacientes valoradas por el servicio de Medicina Materno Fetal con diagnóstico de hipotiroidismo en el embarazo un 58% (n=32) contaba con ultrasonido de tamizaje universal del primer trimestre o ultrasonido genético el cual nos arrojó un riesgo para preeclampsia y parto pretérmino como se describe a continuación:

Alto riesgo de preeclampsia temprana (previo a la semana 34) en un 31% (n=10).

Bajo riesgo de preeclampsia temprana en un 69% (n=22).

Alto riesgo de parto pretérmino en un 25% (n=8).

Bajo riesgo de parto pretérmino en un 75% (n=24).

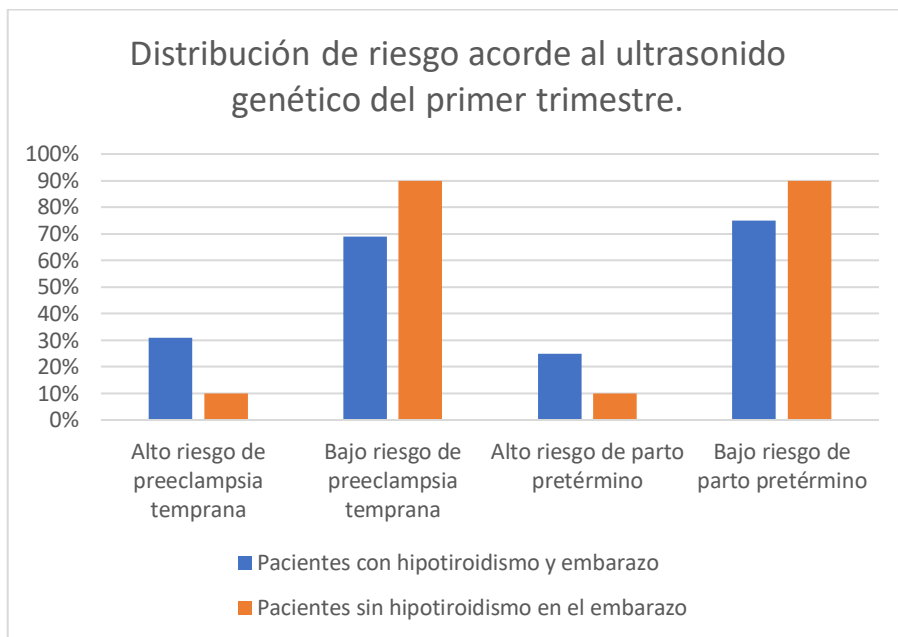
De las pacientes valoradas por el servicio de Obstetricia un 11% (n=6) contaba con ultrasonido de tamizaje universal del primer trimestre o ultrasonido genético el cual nos arrojó un riesgo para preeclampsia y parto pretérmino como se describe a continuación:

Alto riesgo de preeclampsia temprana (previo a la semana 34) en un 16% (n=1).

Bajo riesgo de preeclampsia temprana en un 84% (n=5).

Alto riesgo de parto pretérmino en un 16% (n=1).

Bajo riesgo de parto pretérmino en un 84% (n=5). (Grafica 6)



Grafica 6: Distribución de riesgo acorde al ultrasonido genético del primer trimestre.

Las pacientes detectadas en este momento como alto riesgo para preeclampsia en el servicio de Medicina Materno Fetal con hipotiroidismo en la gestación, fueron adicionadas con ácido acetil salicílico a dosis de 150 mg/día como medida de prevención de preeclampsia con criterios de severidad antes de la semana 34, debido a que el servicio de Obstetricia es dependiente de embarazo de riesgo normal enviado de Clínica de Medicina Familiar, sus pacientes no estaban adicionadas con ácido acetil salicílico como medida preventiva.

Mientras que las pacientes que se catalogaron como alto riesgo de parto pretérmino en el servicio de Medicina Materno Fetal con hipotiroidismo en la gestación fueron adicionadas con progesterona vía vaginal a razón de 200 mg cada 12 horas; sin embargo, la paciente detectada por el Servicio de Obstetricia no fue adicionada con progesterona como prevención de parto pretérmino.

Las pacientes valoradas por el servicio de Medicina Materno Fetal con diagnóstico de hipotiroidismo en el embarazo contaron con ultrasonido de tamizaje universal del segundo trimestre o ultrasonido estructural en un 75% (n=41), el cual nos arrojó un riesgo para preeclampsia y parto pretérmino como se describe a continuación:

Alto riesgo de preeclampsia en un 24% (n=10).

Bajo riesgo de preeclampsia en un 76% (n=31).

Alto riesgo de parto pretérmino en un 12% (n=5).

Bajo riesgo de parto pretérmino en un 88% (n=36).

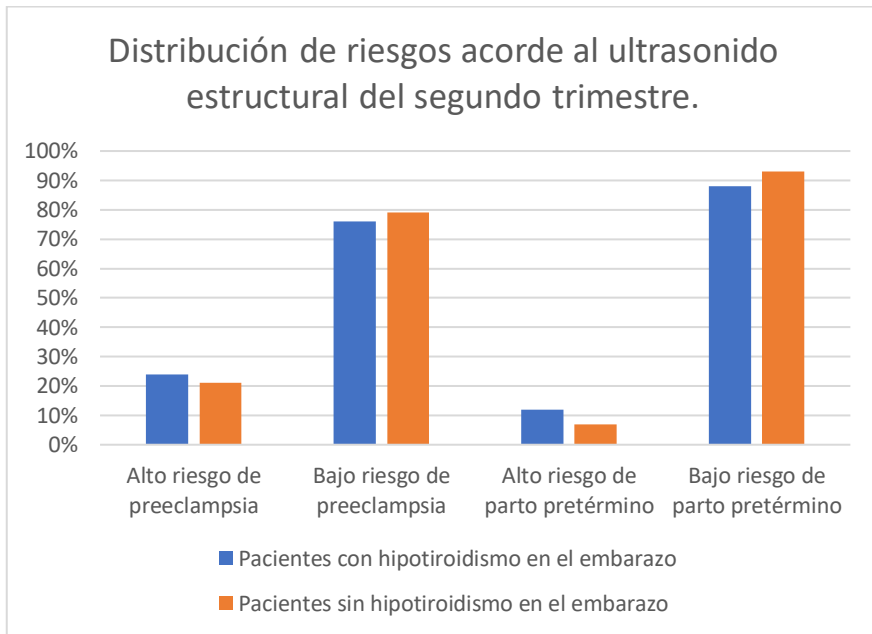
Mientras que las pacientes valoradas por el servicio de Obstetricia contaron con ultrasonido de tamizaje universal del segundo trimestre o ultrasonido estructural en un 25% (n=14), el cual nos arrojó un riesgo para preeclampsia y parto pretérmino como se describe a continuación:

Alto riesgo de preeclampsia en un 21% (n=3).

Bajo riesgo de preeclampsia temprana en un 79% (n=11).

Alto riesgo de parto pretérmino en un 7% (n=1).

Bajo riesgo de parto pretérmino en un 93% (n=13). (Grafica 7)



Grafica 7: Distribución de riesgos acorde al ultrasonido estructural del segundo trimestre.

Todas las pacientes detectadas en el ultrasonido estructural como alto riesgo para preeclampsia en el servicio de Medicina Materno Fetal y Obstetricia fueron adicionadas con ácido acetil salicílico a dosis de 150 mg/día como medida de prevención de preeclampsia.

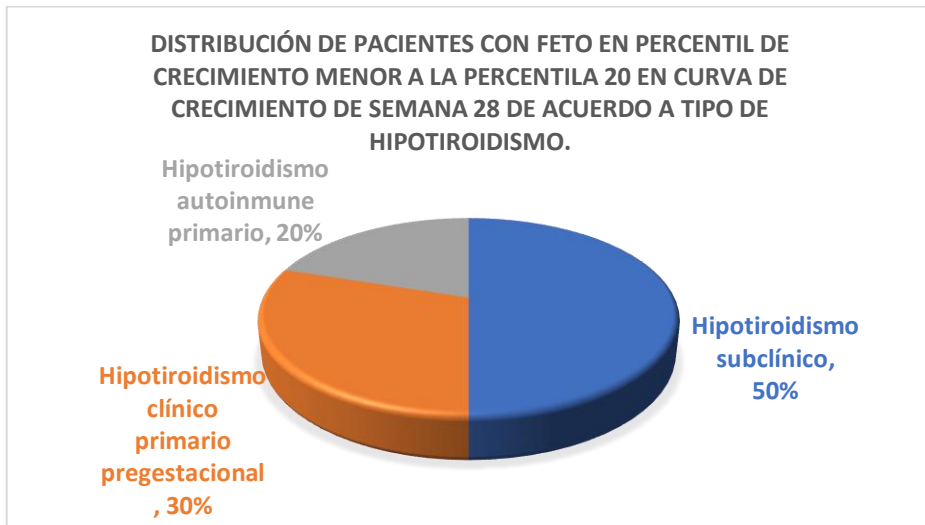
Mientras que las pacientes que se catalogaron como alto riesgo de parto pretérmino en el servicio de Medicina Materno Fetal con hipotiroidismo en la gestación (n=5) un 40% (n=2) fueron candidatas a colocación de cerclaje cervical (cirugía transvaginal donde se coloca una sutura ancha de 5 mm llamada Mersilene alrededor del cérvix fijada a los ligamentos cardinales para evitar la dilatación y posterior parto pretérmino) y el 60% restante (n=3) fueron adicionadas con progesterona vía vaginal a razón de 200 mg cada 12 horas, mientras que la paciente detectada por el Servicio de Obstetricia también fue candidata a colocación de cerclaje cervical como prevención de parto pretérmino.

Todas las pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo y gestación incluidas en el estudio llevaron seguimiento por nuestro servicio y se incluyeron en nuestros protocolos de seguimiento que fueron valoraciones cada 2 semanas con laboratorios de rutina y evaluación ultrasonográfica permitiendo realizar curvas de crecimiento con puntos de corte en la semana 28, 32 y 36.

De las pacientes evaluadas encontramos que el 74% (n=41) de nuestras pacientes fueron enviadas a nuestro servicio previo a la semana 28, permitiendo así empezar la valoración de curva de crecimiento a partir de la semana 28 donde se encontró que el 24% (n=10) de estas pacientes presentó un feto con una percentil de crecimiento menor a la 20 de las cuales el 50% (n=5) fueron pacientes con hipotiroidismo subclínico, el 30% (n=3) fueron pacientes con hipotiroidismo clínico pregestacional y el 20% restante (n=2) fueron pacientes con hipotiroidismo clínico autoinmune; El 76% (n=31) de las pacientes restantes presentaron una curva de crecimiento a la semana 28 con percentil normal. (Tabla 4 y Gráfica 8)

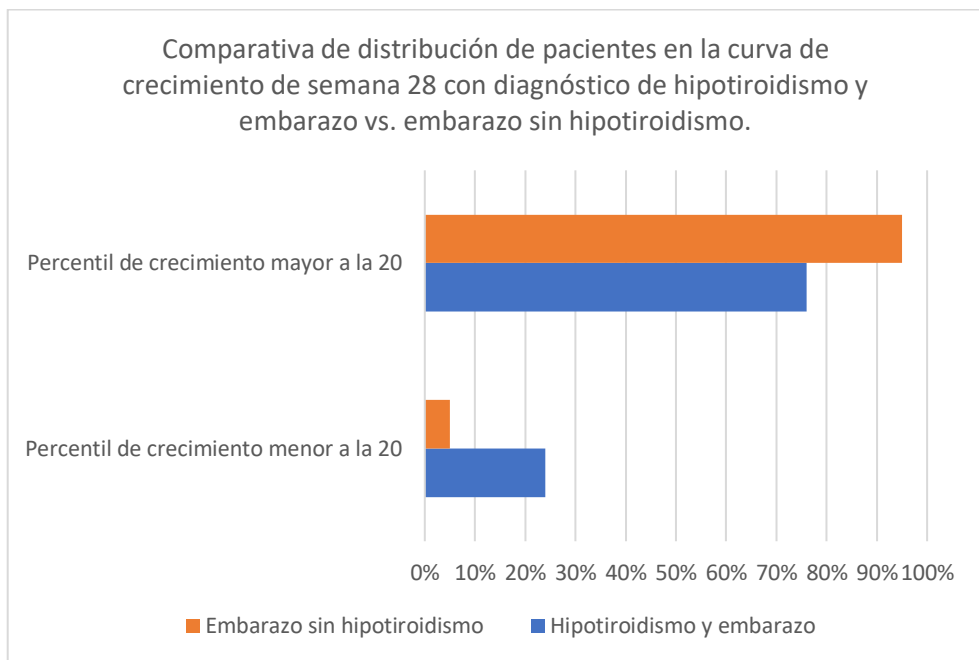
Total de pacientes del estudio con hipotiroidismo en la gestación.	Número de pacientes que empezaron curva de crecimiento a las 28 SDG.	Número de pacientes que en curva de semana 28 contaron con percentil > a 20.	Número de pacientes que en curva de semana 28 contaron con percentil < 20.
55	41	31	10

Tabla 4: Distribución de pacientes con hipotiroidismo y embarazo de acuerdo a curva de crecimiento de la semana 28.



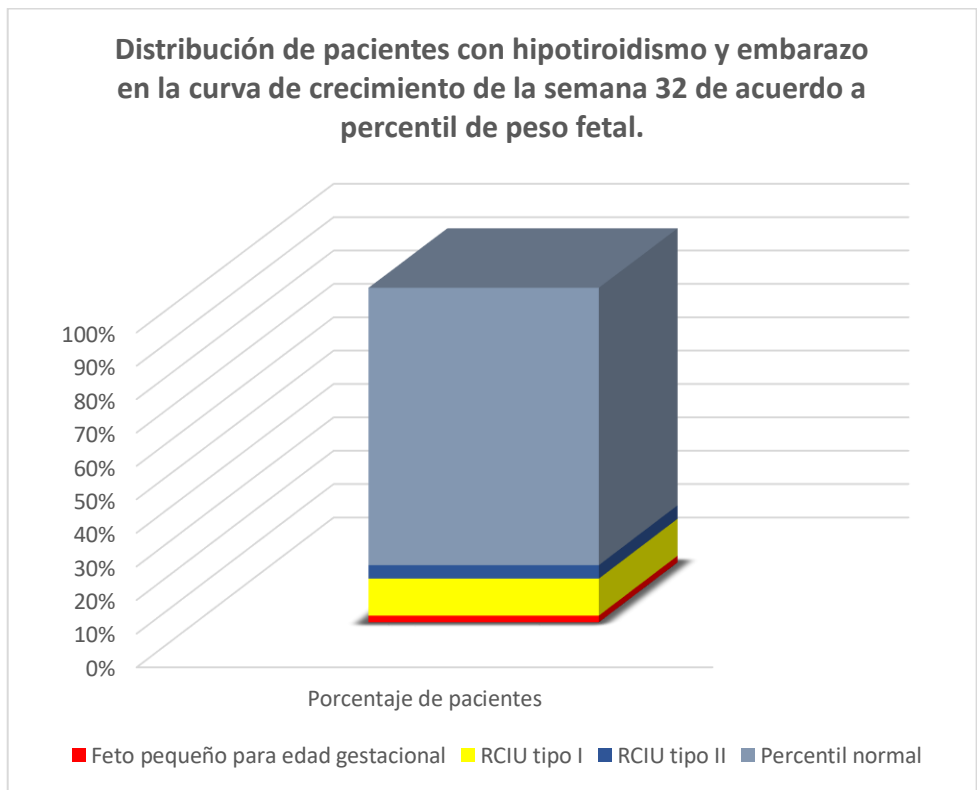
Grafica 8: Distribución de pacientes con feto en percentil de crecimiento menor a la percentila 20 de acuerdo a tipo de hipotiroidismo.

De las pacientes evaluadas por el servicio de Obstetricia se encontró que el 35% (n=19) de ellas fueron enviadas previo a la semana 28, permitiendo así empezar la valoración de curva de crecimiento a la semana 28 donde se encontró que el 5% (n=1) de estas pacientes presentó un feto con una percentila de crecimiento menor a la 20 y cabe destacar que no contaba con ningún tipo de comorbilidad. (Grafica 9)



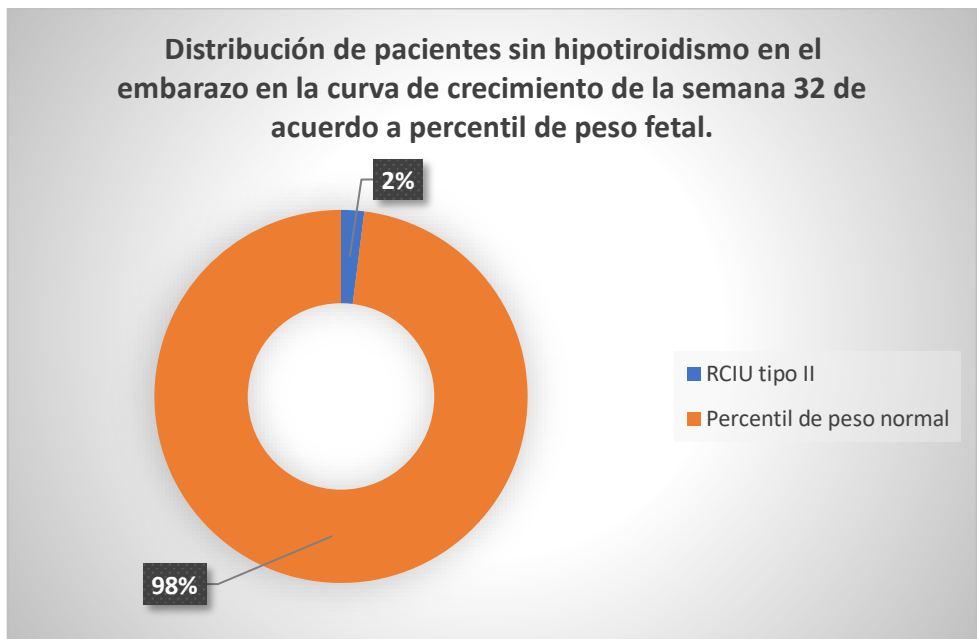
Grafica 9: Comparativa de distribución de pacientes en la curva de crecimiento de semana 28 con diagnóstico de hipotiroidismo y embarazo vs. embarazo sin hipotiroidismo.

En el punto de corte de la semana 32 encontramos que el 100% de nuestras pacientes (n=55) tuvo curva de crecimiento donde se encontró que el 2% (n=1) se clasificó como feto pequeño para la edad gestacional (PEG), el 11% (n=6) se clasificó como feto con restricción del crecimiento intrauterino tipo I (RCIU I), el 4% (n=2) se clasificaron como RCIU tipo II y el 83% (n=46) no presentó alteración del percentil de peso en la curva de crecimiento. (Gráfica 10)



Grafica 10: Distribución de pacientes en la curva de crecimiento de la semana 32 de acuerdo a percentil de peso fetal.

Mientras que en el punto de corte de la semana 32 encontramos que el 86% (n=47) de las pacientes del servicio de Obstetricia tuvo curva de crecimiento donde se encontró que el 2% (n=1) se clasificó como RCIU tipo II y el 98% (n=46) no presentó alteración del percentil de peso en la curva de crecimiento. (Gráfica 11)



Grafica 11: Distribución de pacientes sin hipotiroidismo en el embarazo en la curva de crecimiento de la semana 32 de acuerdo a percentil de peso fetal.

Debido a que para la semana 32 se recabaron laboratorios de rutina del 100% de pacientes (n=55) como son laboratorios de rutina y como es curva de tolerancia a la glucosa (estudio con carga de glucosa de 75 gr. que debe de ser realizada a todas las pacientes entre la semana 24 y 28 en donde se debe de evaluar la glucosa en tres momentos con los siguientes valores de control ayuno <92 mg/dL, 1 hora poscarga <180 mg/dL y 2 horas poscarga <153 mg/dL, en donde la alteración de 1 valor hace diagnóstico de diabetes gestacional) fue el momento donde se registraron en el estudio comorbilidades asociadas con la siguiente distribución:

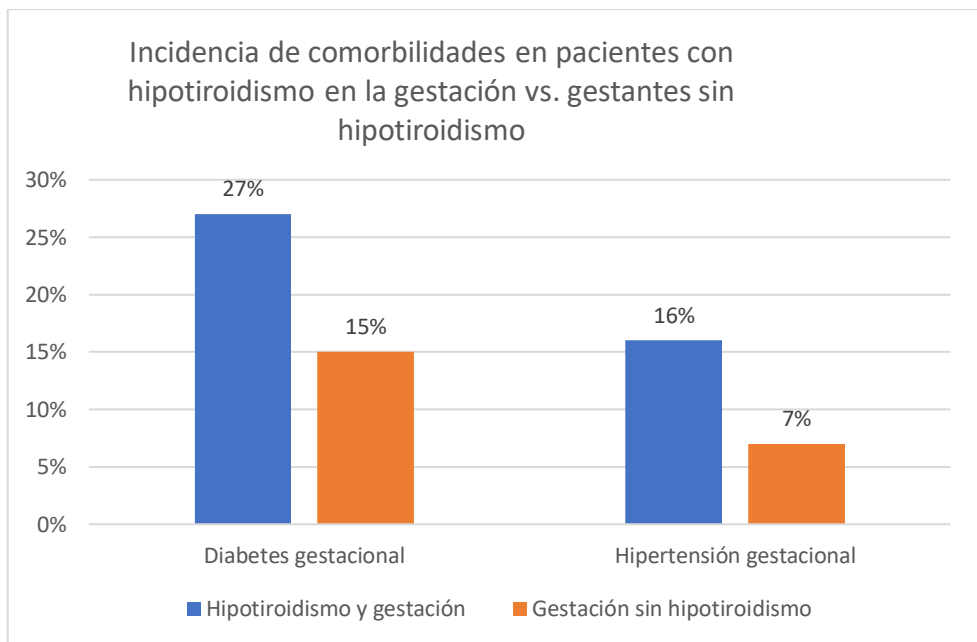
Diabetes gestacional (DG) en un 27% de las pacientes (n=15) donde el 60% (n=9) contaba con el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico, el 26% (n=4) contaba con hipotiroidismo clínico pregestacional y el 14% (n=2) contaba con hipotiroidismo clínico diagnosticado durante la gestación.

Hipertensión gestacional (HG) en un 16% de las pacientes (n=9) donde el 44% (n=4) contaba con el diagnóstico de hipotiroidismo clínico diagnosticado en la gestación y el 56% (n=5) contaba con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico.

En el servicio de Obstetricia a la semana 34 se recabaron los laboratorios de rutina del 100% (n=55) de sus pacientes, así como su evaluación general, por lo que se decidió que este momento fuera en el cual se registraran las comorbilidades asociadas con la siguiente distribución:

Diabetes gestacional (DG) en un 15% de las pacientes (n=8).

Hipertensión gestacional (HG) en un 7% de las pacientes (n=4). (Gráfica 12)



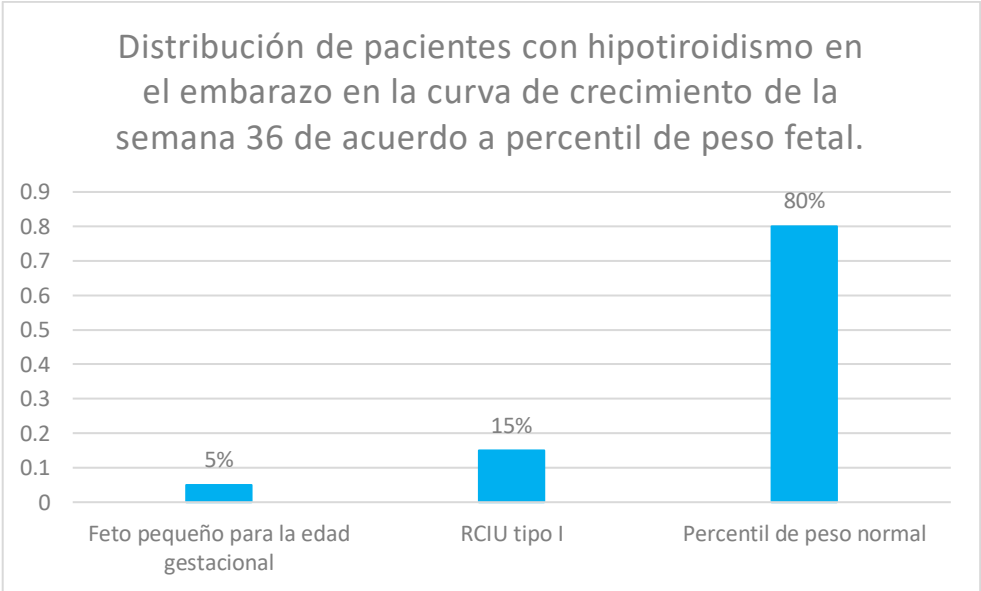
Gráfica 12: Incidencia de comorbilidades en pacientes con hipotiroidismo en la gestación vs. gestantes sin hipotiroidismo.

En este estudio se hizo un corte en la semana 34 debido a que en la semana 32 se detectó que en el grupo de pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo en el embarazo un 4% (n=2) había desarrollado una RCIU tipo II, mientras que en el grupo de las pacientes de Obstetricia un 2% (n=1) había desarrollado RCIU tipo II, es importante destacar que las pacientes con hipotiroidismo asociado fueron con el espectro de hipotiroidismo clínico autoinmune, mientras que la paciente del servicio de Obstetricia no contaba con comorbilidades asociadas y los resultados de estas pacientes fueron los siguientes:

Las pacientes del servicio de Medicina Materno Fetal con hipotiroidismo clínico autoinmune y diagnóstico de RCIU tipo II se decidió por interrupción del embarazo a la semana 34 obteniendo dos fetos únicos vivos con peso al nacer de 1919 gr. y 1962 gr ambos con Apgar (escala de evaluación neonatal al minuto y 5 minutos) 7/8.

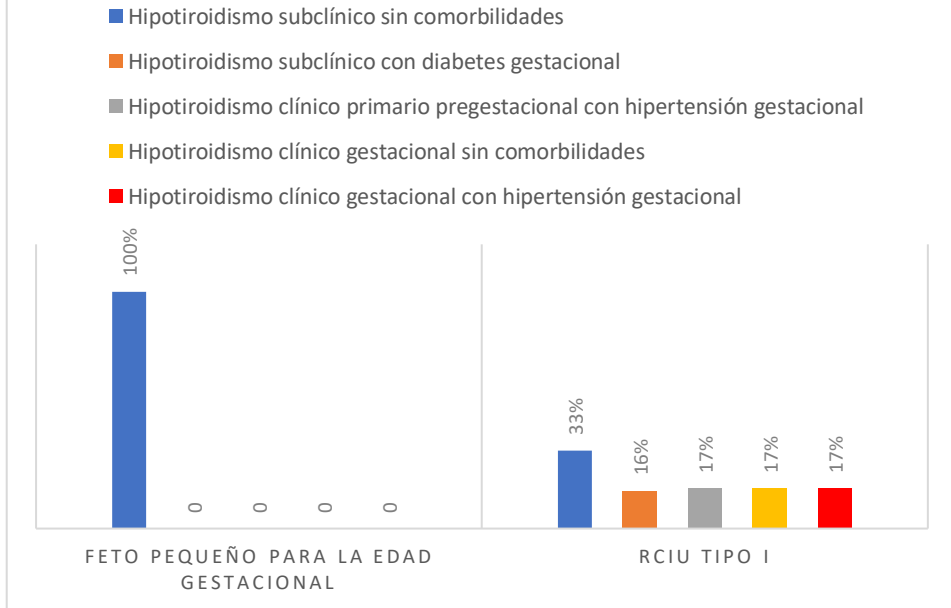
La paciente del servicio de Obstetricia sin comorbilidad asociada con un feto con RCIU tipo II acudió en semana 34.2 con disminución de movimientos fetales que al ser evaluada presentó muerte fetal tardía con un feto de 1765 gr. Apgar 0/0.

En semana 36 de gestación se hizo una evaluación ultrasonográfica para curva de crecimiento momento en el que el grupo de pacientes de Medicina Materno Fetal constaba del 70% del total de pacientes debido a nacimientos pretérmino que se explicará más adelante (n=39) y se encontró que el 5% (n=2) se catalogó como feto pequeño para la edad gestacional donde el 100% (n=2) estaban asociados a hipotiroidismo subclínico sin comorbilidades asociadas y el 15% (n=6) se catalogó como feto con RCIU tipo I donde de este último grupo de pacientes el 33% (n=2) se asoció a hipotiroidismo subclínico sin comorbilidad asociada, el 16% (n=1) se asoció a hipotiroidismo subclínico con diabetes gestacional asociada, el 17% (n=1) se asoció a hipotiroidismo clínico diagnosticado previo al embarazo con hipertensión gestacional asociada, el 17% (n=1) se asoció a hipotiroidismo clínico diagnosticado el embarazo sin comorbilidad asociada y el 17% (n=1) se asoció a hipotiroidismo clínico gestacional con hipertensión gestacional asociada. (Gráfica 13 y 14)



Gráfica 13: Distribución de pacientes con hipotiroidismo en el embarazo en la curva de crecimiento de la semana 36 de acuerdo a percentil de peso fetal.

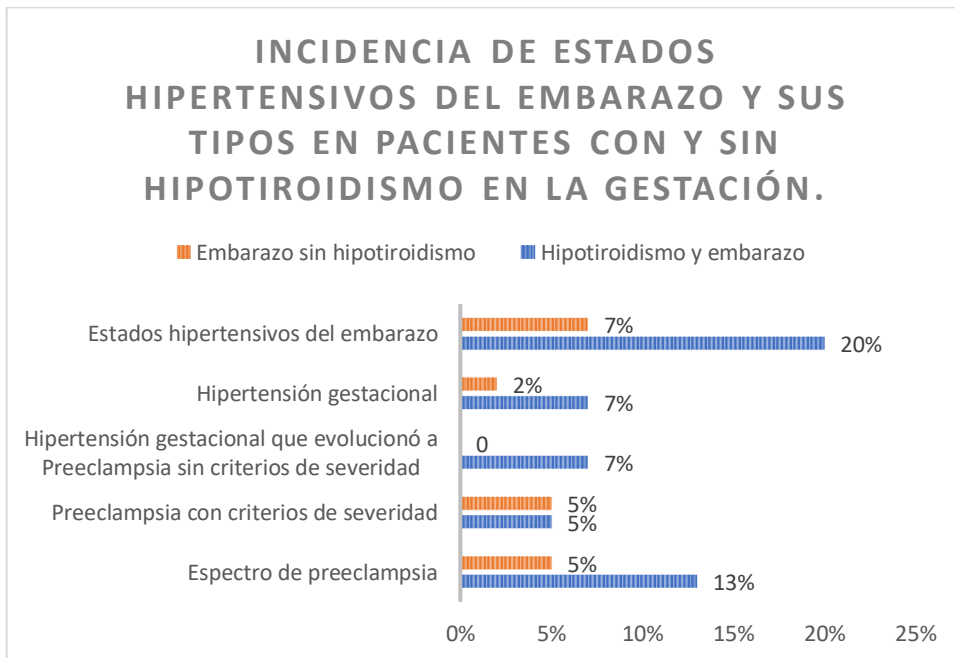
DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON ALTERACIÓN DE LA CURVA DE CRECIMIENTO EN PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO EN LA GESTACIÓN



Gráfica 14: Distribución de pacientes con alteración de la curva de crecimiento en pacientes con hipotiroidismo en la gestación.

En esa misma semana 36 de gestación a las pacientes sin hipotiroidismo en la gestación también se les realizó una evaluación ultrasonográfica para curva de crecimiento momento en el que el grupo de estas pacientes constaba del 91% del total de pacientes debido a nacimientos pretérmino que se explicará más adelante (n=50) encontrando que el 6% (n=3) se catalogó como feto pequeño para la edad gestacional donde el 100% (n=3) no estuvieron asociados a comorbilidades y el 4% (n=2) se catalogó como feto con RCIU tipo I donde de este último grupo de pacientes el 50% (n=1) se asoció a hipertensión gestacional y el 50% restante (n=1) se asoció a diabetes gestacional.

La incidencia de estados hipertensivos del embarazo en pacientes con hipotiroidismo en la gestación fue del 20% (n=11) de las cuales el 36% (n=4) presentó hipertensión gestacional, el 36% (n=4) debutó como hipertensión gestacional que evolucionó a preeclampsia sin criterios de severidad y el 28% (n=3) presentó preeclampsia con criterios de severidad, mientras que las pacientes seguidas por el servicio de Obstetricia presentaron una incidencia global de estados hipertensivos del embarazo del 7% (n=4) de las cuales el 25% (n=1) presentaron hipertensión gestacional y un 75% (n=3) presentó preeclampsia con criterios de severidad. (Gráfica 15)



Gráfica 15: Incidencia de estados hipertensivos del embarazo y sus tipos en pacientes con y sin hipotiroidismo en la gestación.

La edad gestacional de finalización del embarazo de pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo en la gestación se presentó en un 36% (n=20) pretérmino con una media de edad gestacional de 35.25 semanas de gestación (SDG), una mediana de 36 SDG y una moda de 36 SDG con un valor máximo de 36 SDG y valor mínimo de 34 SDG; Un 55% (n=11) presentó nacimiento en la semana 36, un 30% (n=6)

presentó nacimiento en semana 34 y un 15% (n=3) presentó nacimiento en semana 35 y los tres diagnósticos más comunes asociados a nacimiento pretérmino fueron:

Preeclampsia en un 35% (n=7)

Amenaza de parto pretérmino no remitido en un 25% (n=5)

Restricción del crecimiento intrauterino en un 20% (n=4)

La edad gestacional de finalización del embarazo de pacientes seguidas por el servicio de Obstetricia se presentó en un 9% (n=5) pretérmino con una media de edad gestacional de 35 SDG, una mediana de 35 SDG y una moda de 35 SDG con un valor máximo de 36 SDG y un valor mínimo de 34 SDG, Un 20% (n=1) presentó nacimiento en la semana 34, un 40% (n=2) presentó nacimiento en la semana 35 y un 40% (n=2) presentó nacimiento en la semana 36, donde los diagnósticos más comunes asociados a nacimiento pretérmino fueron:

Oligohidramnios con bishop desfavorable (escala de valoración de características cervicales para favorecer el parto vaginal) en un 40% (n=2).

Rotura prematura de membranas con bishop desfavorable en un 40% (n=2).

Restricción del crecimiento intrauterino fetal severa asociada a muerte fetal tardía en un 20% (n=1). (Gráfica 16)



Gráfica 16: Incidencia de parto pretérmino en pacientes con y sin hipotiroidismo en el embarazo.

Los nacimientos a término en las pacientes con hipotiroidismo en la gestación manejadas por el servicio de Medicina Materno Fetal fueron de un 64% (n=35) con una media de 38.36 SDG, una moda de 38 SDG y una mediana de 38 SDG con un valor máximo de 41 SDG y un valor mínimo de 37 SDG, mientras que los nacimientos a término de las pacientes del servicio de Obstetricia fueron de un 91% (n=46) con una media de 38.67 SDG, una moda de 38-39 SDG y una mediana de 39 SDG con un valor máximo de 41 semanas y un valor mínimo de 37 semanas.

La vía de finalización del embarazo para las pacientes con hipotiroidismo en la gestación fue de un 85% (n=47) por vía abdominal ó cesárea y un 15% (n=8) por vía vaginal, donde las principales indicaciones de cesárea fueron:

Oligohidramnios con bishop desfavorable en un 17% (n=8)

Preeclampsia en un 15% (n=7)

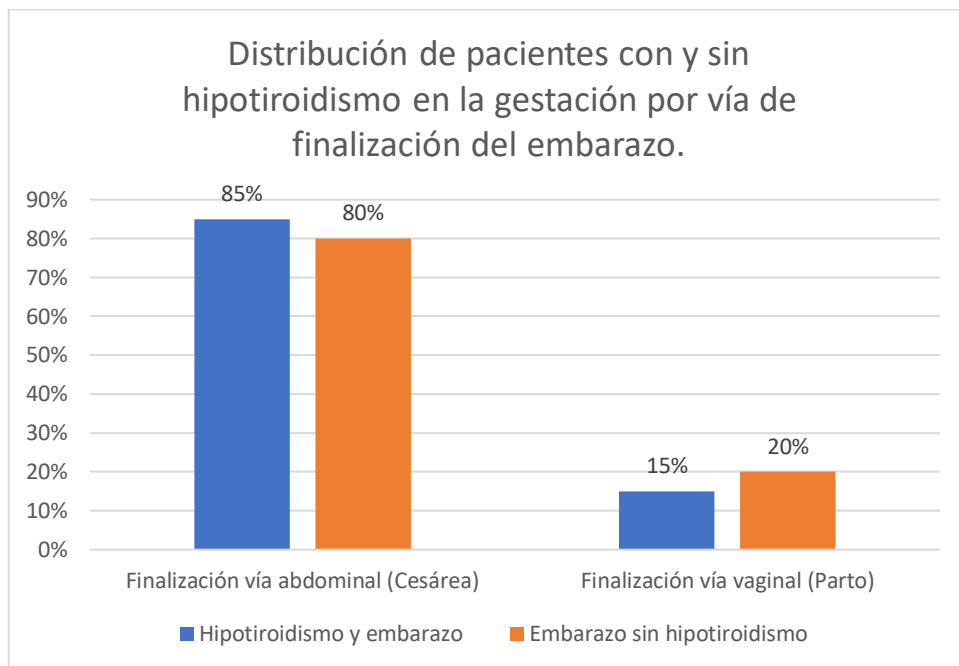
Riesgo de pérdida del bienestar fetal en un 12% (n=6)

La vía de finalización del embarazo para las pacientes manejadas por el servicio de Obstetricia con tamizaje de hipotiroidismo negativo fue de un 80% (n=44) por vía abdominal ó cesárea y un 20% (n=11) por vía vaginal, donde las principales indicaciones de cesárea fueron:

Oligohidramnios con bishop desfavorable en un 25% (n=11)

Feto en presentación pélvica en un 18% (n=8)

Feto en situación transversa en un 13% (n=6). (Grafica 17)



Grafica 17: Distribución de pacientes con y sin hipotiroidismo en la gestación por vía de finalización del embarazo.

Con respecto al peso al nacer se encontró la siguiente información:

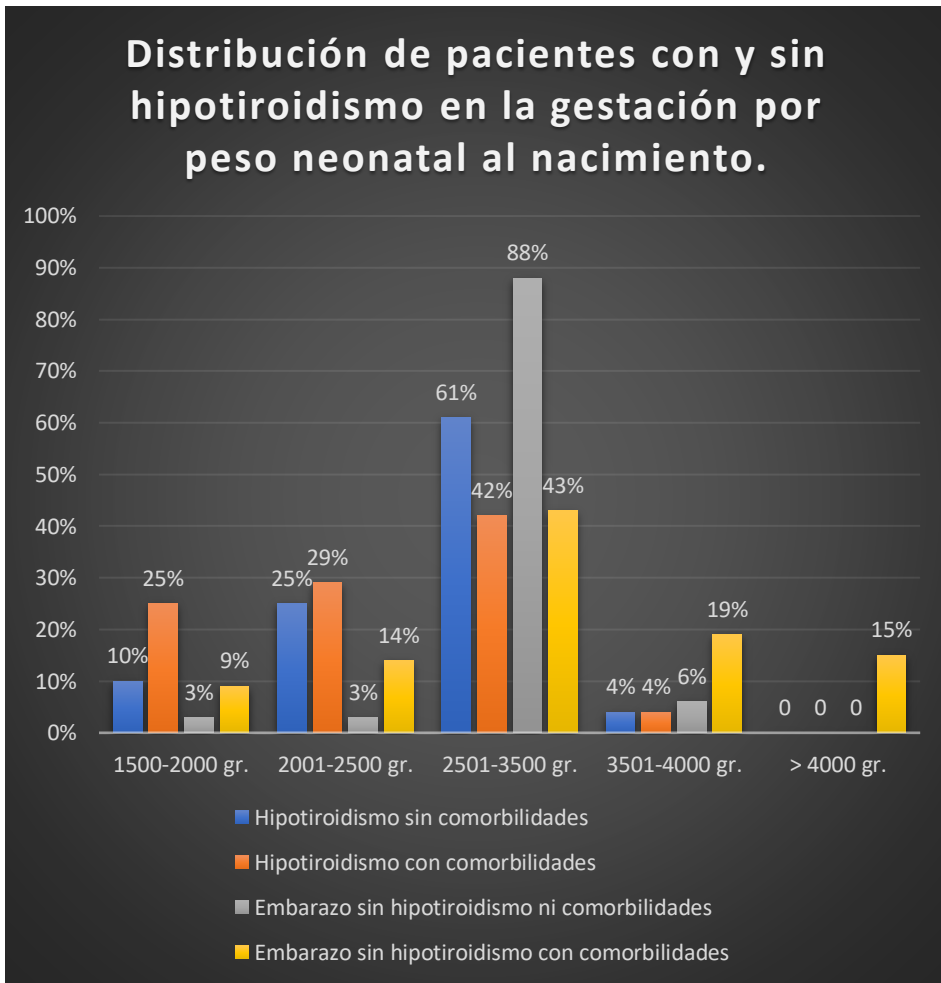
Pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo en la gestación sin comorbilidad asociada (n=31) se encontró que un 10% (n=3) obtuvo un peso al nacer de entre 1500-2000 gr, un 25% (n=8) obtuvo un peso al nacer de entre 2001-2500 gr, un 61% (n=19) obtuvo un peso al nacer eutrófico (2500-3500 gr) y un 4% (n=1) obtuvo un peso al nacer de entre 3501 y 4000 gr.

Pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo en la gestación con comorbilidades asociadas (n=24) se encontró que un 25% (n=6) obtuvo un peso al nacer de entre 1500-2000 gr, un 29% (n=7) obtuvo un peso al nacer de entre 2001-2500 gr, un 42% (n=10) obtuvo un peso al nacer eutrófico (2500-3500 gr) y un 4% (n=1) obtuvo un peso al nacer de entre 3501 y 4000 gr.

Pacientes sin diagnóstico de hipotiroidismo en la gestación y sin comorbilidades asociadas (n=34) se encontró que un 3% (n=1) obtuvo un peso al nacer de entre 1500-2000 gr, un 3% (n=1) obtuvo un peso al nacer de entre 2001-

2500 gr, un 88% (n=30) obtuvo un peso al nacer eutrófico (2500-3500 gr) y un 6% (n=2) obtuvo un peso al nacer de entre 3501 y 4000 gr.

Pacientes sin diagnóstico de hipotiroidismo en la gestación con comorbilidad asociada (n=21) se encontró que un 9% (n=2) obtuvo un peso al nacer de entre 1500-2000 gr, un 14% (n=3) obtuvo un peso al nacer de entre 2001-2500 gr, un 43% (n=9) obtuvo un peso al nacer eutrófico (2500-3500 gr), un 19% (n=4) obtuvo un peso al nacer de entre 3501 y 4000 gr. y un 15% (n=3) tuvo un feto macrosómico con peso > 4000 gr. (Grafico 18)



Gráfica 18: Distribución de pacientes con y sin hipotiroidismo en la gestación por peso neonatal al nacimiento.

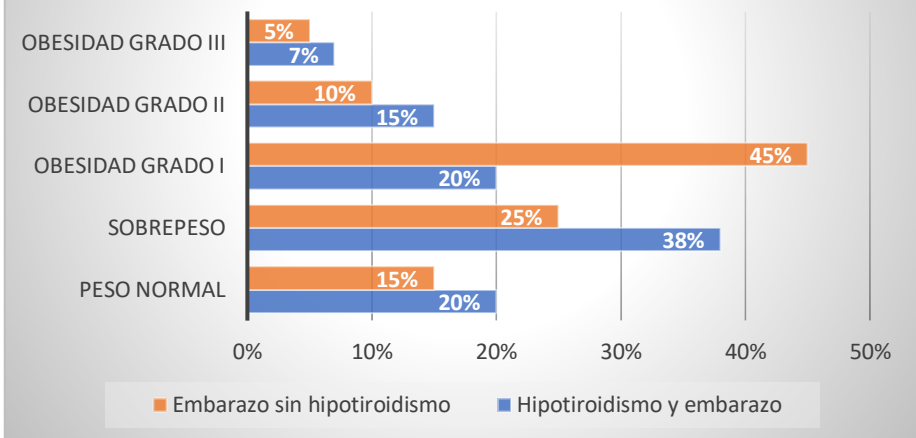
En cuanto a la evaluación neonatal de Apgar se encontró que en el grupo de pacientes con hipotiroidismo los recién nacidos obtuvieron una calificación de 9/9 en un 5%, 8/9 en un 70% y 7/9 en un 75%, mientras que en el grupo de pacientes sin hipotiroidismo se encontró que un 5% obtuvo 9/9, un 90% 8/9, un 3% 7/9 y un 2% 0/0 (éxitus fetal en semana 32 asociado a RCIU II), en esta variable se hizo un calculo de T de 3.2 con una T obtenida por t de Student de -1.13 y una p=0.15.

La última variable que se observó en este estudio fue la obesidad la cual mostró los siguientes resultados:

Pacientes con hipotiroidismo en la gestación (n=55) se asociaron en un 20% (n=11) a peso normal previo a la gestación, en un 38% (n=21) a sobrepeso previo a la gestación, en un 20% (n=11) a obesidad grado I pregestacional, en un 15% (n=8) a obesidad grado II pregestacional y en un 7% (n=4) obesidad grado III pregestacional.

Pacientes sin hipotiroidismo diagnosticado en la gestación (n=55) se asociaron en un 15% (n=8) a peso normal previo a la gestación, en un 25% (n=14) a sobrepeso previo a la gestación, en un 45% (n=25) a obesidad grado I pregestacional, en un 10% (n=5) a obesidad grado II pregestacional y en un 5% (n=3) obesidad grado III pregestacional. (Grafica 19).

Distribución de pacientes con y sin hipotiroidismo con respecto a su IMC pregestacional.



Gráfica 19: Distribución de pacientes con y sin hipotiroidismo con respecto a su IMC pregestacional.

Con las variables de incidencia en porcentajes de diabetes gestacional, estados hipertensivos del embarazo, restricción del crecimiento intrauterino, parto pretérmino y bajo peso al nacer se realizó una prueba estadística paramétrica calculando t de Student de poblaciones no relacionadas de dos proporciones obteniendo los siguientes resultados: (Tabla 5)

5	Total de pacientes	Proporción de diabetes gestacional	Proporción de estados hipertensivos	Proporción de restricción del crecimiento	Proporción de parto pretérmino	Proporción de bajo peso al nacer
Gestantes con hipotiroidismo	55	0.27	0.20	0.15	0.36	0.43
Gestantes sin hipotiroidismo	55	0.15	0.07	0.04	0.09	0.12
Valor de T		3.2	3.2	3.2	3.2	3.2
Valor de T obtenido		1.91	1.5	-1.11	-3.59	-3.21
Valor de p obtenido		0.029553	0.068281	0.1352465	0.00025	0.000865

Tabla 5: Análisis de prueba estadística paramétrica utilizando T de student con dos proporciones de poblaciones no relacionadas.

DISCUSIÓN:

El presente estudio partió de una muestra de 116 pacientes embarazadas valoradas en los Servicios de Medicina Materno Fetal y de Obstetricia de las cuales 6 fueron eliminadas del mismo. De la muestra final de 110 pacientes, 55 casos (50%) fueron pacientes embarazadas sin hipotiroidismo valoradas por el Servicio de Obstetricia y 55 casos (50%) fueron pacientes embarazadas con hipotiroidismo valoradas por el Servicio de Medicina Materno Fetal.

Del total de embarazos (n=110) evaluados en estudio la edad más prevalente de embarazo en nuestro medio fue de los 31-35 años (43%, n=47), en cuanto a las pacientes embarazadas con diagnóstico de hipotiroidismo (n=55) se encontró que las pacientes con edad >35 años o edad materna de riesgo fueron el grupo con mayor prevalencia (42%, n=23), lo cual corresponde a lo reportado con la literatura que define que el grupo de mayor riesgo son aquellas con edad >35 años. (1,2)

Del grupo de pacientes que se les diagnosticó hipotiroidismo en el embarazo (n=42) se observó que la edad gestacional más común de diagnóstico fue el segundo trimestre (65%, n=27), lo cual no corresponde con la literatura, ya que se considera que el primer trimestre es el que más afecta a la glándula tiroidea secundario a todo el efecto hormonal del embarazo y por consecuencia el de mayor diagnóstico, esta discordancia la atribuimos a que nuestro Servicio de Medicina Materno Fetal, depende del envío de pacientes del primer nivel y el trimestre de mayor envío a nuestro servicio es a partir del segundo trimestre. (1,4,5)

Dentro del estudio se hicieron observaciones de los valores de TSH y T4L de todas las pacientes, así como del estado de los anticuerpos antitiroideos de aquellas que presentaron perfil tiroideo alterado con el fin de poder catalogar los tipos de hipotiroidismo más prevalentes en la muestra de población y se obtuvo que el hipotiroidismo subclínico fue el más prevalente (63%, n=35) y el segundo con mayor prevalencia fue el hipotiroidismo clínico primario pregestacional (23%, n=13), donde de este último grupo el 46% (n=6) tenían antecedente de tiroiditis de Hashimoto, lo que concuerda con la literatura ya que se estima que el hipotiroidismo subclínico es el más prevalente en la gestación seguido del hipotiroidismo clínico con antecedente de tiroiditis de Hashimoto. (2,4)

Los resultados analizados mostraron que del total de pacientes de la muestra (n=110) solamente el 34% (n=38) contaban con ultrasonido de tamizaje universal del primer trimestre o genético y solamente el 50% (n=55) contaba con ultrasonido de tamizaje universal del segundo trimestre o estructural, dato que nos llamó la atención, pues la literatura sugiere que para un tamizaje de calidad al menos el 75% de todas las pacientes embarazadas deben de contar con estos estudios, consideramos que este factor puede ser atribuido a que en el Instituto habitualmente el primer trimestre es atendido en el primer nivel y como segundo factor el

desconocimiento de los estudios o creencia de que sólo debe de ser realizado a la gestación de alto riesgo y por último las edades gestacionales a las que deben de ser hechos, pues de las pacientes manejadas por nuestro Servicio el 58% (n=32) contaba con ultrasonido genético en comparación con las pacientes del Servicio de Obstetricia con un 11% (n=6) y el ultrasonido estructural que en nuestro Servicio de Medicina Materno Fetal fue realizado en un 75% de las pacientes (n=41) mientras que en el Servicio de Obstetricia fue practicado en un 25% (n=14). (1,3,12,13,14,15)

En el ultrasonido genético se encontró que de las pacientes que tuvieron hipotiroidismo y embarazo y que se realizaron este estudio (n=32) el 31% (n=10) contó con alto riesgo para preeclampsia temprana, en comparación las pacientes sin hipotiroidismo en el embarazo que tuvieron este estudio (n=6) el 16% (n=1) obtuvo el mismo riesgo, lo cual se relaciona con la literatura pues el hipotiroidismo de acuerdo a lo revisado, supone un riesgo del doble aproximadamente para estados hipertensivos del embarazo sobre los embarazos sin hipotiroidismo. (1,2,12)

En cuanto al riesgo de parto pretérmino se encontró en el ultrasonido genético de las pacientes con hipotiroidismo y gestación el 25% (n=8) obtuvo alto riesgo de parto pretérmino, mientras que las pacientes sin hipotiroidismo en la gestación obtuvieron alto riesgo de parto pretérmino en un 16% (n=1), lo cual corresponde con la literatura pues la presencia de hipotiroidismo se supone como un riesgo del doble aproximadamente para parto pretérmino sobre la población sin hipotiroidismo en la gestación. (1)

En el ultrasonido estructural se encontró que las pacientes con hipotiroidismo en la gestación que tuvieron ultrasonido estructural (n=41) el 24% (n=10) contó con alto riesgo para preeclampsia, en comparación con las pacientes sin hipotiroidismo en el embarazo que tuvieron este estudio (n=14) el 21% (n=3) obtuvo el mismo riesgo, lo cual se relaciona con la literatura pues el hipotiroidismo supone un riesgo aumentado para preeclampsia; sin embargo, se observó un aumento en el porcentaje de detección de riesgo de preeclampsia en el segundo trimestre con respecto al primer trimestre en las pacientes sin hipotiroidismo, lo cual podría corresponder al aumento en la edad gestacional, el cual ya está claramente relacionado con mayor incidencia de estados hipertensivos. (1,3,12,13,14,15)

Lo observado con respecto al riesgo de parto pretérmino en el ultrasonido estructural en las pacientes con hipotiroidismo que tuvieron este estudio (n=41) fue que el 12% (n=5) tuvo alto riesgo para parto pretérmino a diferencia de las pacientes sin hipotiroidismo que tuvieron este estudio (n=14) el 7% obtuvo riesgo alto para parto pretérmino, lo cual no corresponde con la literatura, pues la presencia de hipotiroidismo se ha planteado como un riesgo del doble aproximadamente para parto pretérmino sobre la población sin hipotiroidismo en la gestación y en nuestro grupo comparativo se observó un riesgo muy similar entre ambos grupos. (1)

Comparando a las pacientes que tuvieron alto riesgo de parto pretérmino en el ultrasonido estructural con hipotiroidismo en la gestación (n=5) se observó que el 40% (n=2) fueron candidatas a colocación de cerclaje cervical, mientras que del grupo de pacientes sin hipotiroidismo en la gestación que tuvieron alto riesgo de parto pretérmino (n=1) el 100% fue candidata a colocación de cerclaje cervical, lo cual no es concordante con la literatura, pues este tipo de cirugía se reserva para las pacientes con mayor riesgo y en nuestro medio se colocó al doble en pacientes sin hipotiroidismo asociado. (1)

En la evaluación de la curva de crecimiento de la semana 28 de pacientes sin hipotiroidismo en la gestación (n=19) solamente el 5% (n=1) tuvo una percentil de peso menor a la 20, mientras que las pacientes con hipotiroidismo en la gestación (n=41), mostraron que el 24% (n=10) presentó una percentil de crecimiento entre la 10 y la 20 en donde las pacientes con hipotiroidismo clínico fueron las de mayor incidencia de esta percentila (50%, n=5), seguido de las pacientes con hipotiroidismo clínico pregestacional (30%, n=3) e hipotiroidismo clínico autoinmune (20%, n=2); lo encontrado de diferencia entre los grupos de pacientes sin hipotiroidismo vs. con hipotiroidismo (5% vs. 24%) en relación a la percentila de peso es congruente con la literatura pues se ha propuesto que las pacientes con hipotiroidismo tienen mayor asociación a bajo peso fetal, mientras que de los subgrupos con alteración del peso fetal e hipotiroidismo no corresponde con la literatura pues se supone que la positividad de anticuerpos es el factor de riesgo más asociado a alteraciones de peso fetal. (1,2,3,4,6,7,8,9)

En la evaluación de curva de crecimiento de la semana 32 las pacientes con hipotiroidismo en la gestación (n=55) arrojaron que un 17% (n=9) tuvieron alteración de peso fetal con una percentila de peso menor a la 10 en comparación con las pacientes sin hipotiroidismo en la gestación donde el 2% (n=1) presentó alteración del percentil de peso fetal, lo cual corresponde con la literatura, pues se ha encontrado que el hipotiroidismo es un factor de riesgo importante de desarrollar alteraciones del peso fetal. (1,2,3,4,6,7,8,9)

En el estudio se realizaron puntos de corte para establecer la incidencia de comorbilidades propias de la gestación en ambos grupos donde se encontró que el 27% (n=15) de las pacientes con hipotiroidismo en la gestación se les agregó diabetes gestacional a diferencia del grupo sin hipotiroidismo en la gestación a quienes se les agregó diabetes gestacional en un 15% (n=8), lo cual corresponde con la literatura, pues se ha observado que la alteración de TSH, T4L y/o anticuerpos antitiroideos son un factor de riesgo agregado para padecer diabetes gestacional. (1,2)

En este mismo punto de corte, se evaluó la incidencia de hipertensión gestacional en pacientes con hipotiroidismo en la gestación y se obtuvo que el 16% (n=9) se le agregó esta entidad, mientras que en las pacientes sin hipotiroidismo en la gestación se les agregó en un 7% (n=4), lo cual corresponde con la literatura, ya que se menciona al hipotiroidismo como un factor de riesgo del doble para padecer estados hipertensivos del embarazo. (1,2,12)

En cuanto a la RCIU grave o mayor a la tipo I se encontró una incidencia del 4% (n=2) en las pacientes con hipotiroidismo en la gestación donde cabe mencionar que ambas pacientes eran portadoras de hipotiroidismo clínico autoinmune a diferencia de las pacientes sin hipotiroidismo donde encontró una incidencia del 2% (n=1), hecho que corresponde con la literatura, pues se ha propuesto que el espectro de hipotiroidismo clínico autoinmune es el más asociado con alteraciones mayores del peso fetal. (1,2,3,4,6,7,8,9,10)

En semana 36 en la última evaluación de curva de crecimiento se encontró que del grupo de pacientes con hipotiroidismo en la gestación que llegaron a esta semana (n=39) el 5% (n=2) presentó un feto pequeño para la edad gestacional de las cuales el 100% fue asociado a hipotiroidismo subclínico sin comorbilidad asociada, el 15% (n=6) se catalogó como RCIU tipo I de las cuales en mayor grupo (33%, n=2) contaba con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico sin comorbilidad asociada, lo que corresponde con la literatura, ya que el hipotiroidismo subclínico es el más prevalente y llega a presentar un riesgo según la literatura del 30% para alteraciones del peso fetal. (1,2,3,4,6,7,8,9)

La incidencia general de estados hipertensivos en el embarazo en pacientes con hipotiroidismo fue de un 20% (n=11) en comparación con las pacientes sin hipotiroidismo que fue de un 7% (n=4), que ya hablando de aspectos específicos la incidencia de hipertensión gestacional en pacientes con hipotiroidismo fue de un 7% (n=4) vs. pacientes sin hipotiroidismo con un 2% (n=1), mientras que del espectro de preeclampsia las pacientes con hipotiroidismo presentaron una incidencia del 13% (n=7) en comparación de las pacientes sin hipotiroidismo que presentaron una incidencia del 5% (n=3), lo cual corresponde con la literatura, ya que los estados hipertensivos del embarazo está asociados al doble cuando se padece hipotiroidismo en la gestación. (1,2,12)

El parto pretérmino se presentó en un 36% (n=20) de las pacientes con hipotiroidismo en el embarazo a diferencia de las pacientes sin hipotiroidismo en el embarazo que se presentó en un 9% (n=5), lo cual concuerda con la literatura, pues se ha encontrado que el hipotiroidismo es una de las entidades asociadas a la gestación que presentan mayor riesgo de parto pretérmino. (1,3,13,16)

Con respecto al peso final al nacimiento se encontró que las pacientes que tuvieron hipotiroidismo con comorbilidades en la gestación fueron las que más tuvieron incidencia de fetos con bajo peso al nacimiento (24%, n=13), mientras que las pacientes con hipotiroidismo sin comorbilidad asociada presentaron una incidencia de bajo peso al nacimiento de 20% (n=11), lo cual concuerda con la literatura, ya que se plantea que cada asociación patológica en la gestación tiene su propio índice de asociación (LR) para presentar alteraciones placentarias lo que lleva a alteraciones directas con el peso fetal y por ende, con el peso al nacer. (8,10)

Y con la última variable asociada que fue la obesidad se encontró que el 42% (n=23) de las pacientes con hipotiroidismo en el embarazo presentó algún grado de Obesidad pregestacional, mientras que de las pacientes sin diagnóstico de hipotiroidismo presentó en un 60% (n=33) algún grado de Obesidad pregestacional, lo cual no es congruente con la literatura, pues la alteración endocrina de la glándula tiroides es más propensa a tener alteraciones del peso materno, además de que la obesidad se ha propuesto como un factor de riesgo especial para padecer hipotiroidismo en la gestación y necesidad de un tamizaje trimestral. (1,2)

CONCLUSIONES:

El objetivo de este estudio fue determinar, analizar y definir si el hipotiroidismo en la gestación se asocia a mayores resultados perinatales adversos en comparación con la población de gestantes sin hipotiroidismo, en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos.

Se diseñó una investigación prospectiva, longitudinal y comparativa, integrando un grupo de estudio conformado por 55 pacientes diagnosticadas con hipotiroidismo en la gestación y un grupo control conformado por 55 pacientes embarazadas sin hipotiroidismo; La muestra del estudio se determinó a conveniencia con una confiabilidad del 95% y un grado de error máximo del 8.45%.

El promedio de edad en el grupo de estudio fue de 31 años y en el grupo control de 29 años, en cuanto al número de embarazos previos se encontró que en ambos grupos fue un promedio de 2 gestaciones, la presencia de comorbilidades sólo estuvo presente en el grupo de estudio y solamente en el caso de hipotiroidismo, cualquier otra comorbilidad previa fue excluida. Por lo anterior, se consideró que eran grupos comparables.

El diagnóstico de hipotiroidismo se realizó antes del inicio del embarazo en 23% de las pacientes, en primer trimestre en el 10%, en el segundo trimestre en el 49% y 18% en el tercero. El 63% se clasificó como hipotiroidismo subclínico, el 23% como clínico primario pregestacional, el 10% como clínico gestacional y el 4% como clínico autoinmune.

El grupo con hipotiroidismo clínico pregestacional estaba con tratamiento a base de levotiroxina con 100 mcg/día como dosis promedio y fue necesario aumentar 25 mcgr/día (25% de la dosis) durante la gestación. En el grupo con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico, se observó que el 86% recibió manejo con levotiroxina a

dosis de 1mcg/kg/día. Tanto el clínico gestacional como el autoinmune, requirieron tratamiento a dosis 1mcg/kg/día de levotiroxina.

En cuanto al desarrollo de comorbilidades se encontró una mayor incidencia de diabetes gestacional en el Grupo de Estudio, en comparación con el Grupo Control, siendo de 27% y 15%, respectivamente. El resultado tuvo significancia estadística con $p=0.029$.

En cuanto a la aparición de estados hipertensivos del embarazo, fue de 16% en el Grupo de Estudio y de 7% en el grupo control ($p=0.068$).

Con relación a los resultados en morbimortalidad perinatal, se mostró que el parto pretérmino fue más frecuente en el Grupo de Estudio con un 36% a diferencia del Grupo Control con un 9%, diferencia con significancia estadística con $p= 0.00025$ y el bajo peso al nacimiento con porcentajes de 43% y 13%, respectivamente, con una $p=0.0008$.

En cuanto a la restricción en el crecimiento intrauterino fue de 15% en el Grupo de Estudio y de 5% en el Grupo Control ($p=0.13$).

La evaluación neonatal en el Grupo de Estudio de los recién nacidos mostró una calificación de Apgar 9/9 en el 5%, 8/9 en el 70% y en el 25% 7/9. En el grupo Control 5% 9/9, 90% 8/9, 3% 7/9 y 2% 0/0 (óbito preparto de 32 semanas) con una $p=0.18$.

Es por ello que de acuerdo con nuestros resultados y los de otros estudios realizados internacionalmente, se reconoce que el hipotiroidismo en la gestación aún con tratamiento al menos en nuestro medio, se asocia con un aumento en la morbimortalidad perinatal asociado a un aumento en la incidencia de restricción del crecimiento intrauterino, parto pretérmino, bajo peso al nacimiento y desarrollo de comorbilidades, principalmente diabetes gestacional y en menor medida estados hipertensivos del embarazo. De lo anterior se deriva, que es necesario un diagnóstico más temprano y valorar el tamizaje, e incluso considerar una cifra de TSH > 3 mU/ml para iniciar tratamiento; así como, un control estricto del padecimiento y de las comorbilidades.

Será también deseable, reforzar el control prenatal ya que se deberá tomar en cuenta que esta investigación aporta datos de pacientes sin hipotiroidismo valoradas en el Servicio de Obstetricia y en su mayoría el primer trimestre tratado en su Clínica de Medicina Familiar de las cuales algunas pacientes no tuvieron la oportunidad de acceder a puntos de tamizaje temprano (ultrasonido genético, ultrasonido estructural y curva de crecimiento en semanas tempranas), por lo que

es importante hacer sensibilización de estos estudios a la población médica en general para contribuir al diagnóstico, tamizaje y referencia tempranos y continuar con el estudio y seguimiento de las pacientes en el Servicio de Medicina Materno Fetal de este Hospital Regional y de otras unidades, además de seguir recabando información sobre este tema y plantear protocolos de manejo y tamizaje en cuanto a hipotiroidismo en la gestación se refiere.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Korevaar, T. I. M. (2017). Evidence-based tightrope walking: The 2017 guidelines of the American thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 27(3), 309–311.
2. Fundación medicina fetal barcelona. (2017). *Protocolos de Patología Materna acerca de Tiroides y embarazo*. [Medicinafetalbarcelona.org](https://medicinafetalbarcelona.org). Recuperado el 17 de noviembre de 2021, de <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/tiroides-y-embarazo.html>
3. Guía de práctica clínica (2016), Diagnóstico y tratamiento de hipotiroidismo primario subclínico en el adulto. Gob.mx. Recuperado el 17 de noviembre de 2021, de <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/265GER.pdf>
4. Fernandez Vaglio, R., & Pérez Céspedes, N. (2020). Actualización sobre patología tiroidea durante el embarazo. *Revista Medica Sinergia*, 5(10), e491.
5. Poppe, K., Bisschop, P., Fugazzola, L., Minziori, G., Unuane, D., & Weghofer, A. (2021). 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction. *European Thyroid Journal*, 9(6), 281–295.
6. Dra, C., & Vecchiarelli, S. (s/f). "Evaluación del tamaño al nacer " Nuevas Curvas IG-21 st Curvas INTERGROWTH-21 st al nacer. Org.ar. Recuperado el 25 de abril de 2022, de https://www.sap.org.ar/docs/congresos_2019/Neonatalog%C3%ADa/Viernes/Vecc hiarelli_curvas.pdf
7. INTERGROWTH-21st. (s/f). Ox.ac.uk. Recuperado el 25 de abril de 2022, de <http://intergrowth21.ndog.ox.ac.uk/es>
8. Melamed, N., Baschat, A., Yinon, Y., Athanasiadis, A., Mecacci, F., Figueras, F., Berghella, V., Nazareth, A., Tahlak, M., McIntyre, H. D., Da Silva Costa, F., Kihara, A. B., Hadar, E., McAuliffe, F., Hanson, M., Ma, R. C., Gooden, R., Sheiner, E., Kapur, A., ... Hod, M. (2021). FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International*

Federation of Gynaecology and Obstetrics, 152 Suppl 1(S1), 3–57.
<https://doi.org/10.1002/ijgo.13522>

9. Aino Lintula, Leea Keski-Nisula & Heidi Sahlman (2020) Hypothyroidism and the increased risk of preeclampsia – interpretative factors?, *Hypertension in Pregnancy*, 39:4, 411-417, DOI: 10.1080/10641955.2020.1800030

10. Defectos del crecimiento fetal. (s/f). [Medicinafetalbarcelona.org](https://medicinafetalbarcelona.org). Recuperado el 25 de abril de 2022, de <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-fetal/cir-peg.pdf>

11. Tong, Z., Xiaowen, Z., Baomin, C., Aihua, L., Yingying, Z., Weiping, T., & Zhongyan, S. (2016). The effect of subclinical maternal thyroid dysfunction and autoimmunity on intrauterine growth restriction: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 95(19), e3677. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000003677>

12. Lintula, A., Keski-Nisula, L., & Sahlman, H. (2020). Hypothyroidism and the increased risk of preeclampsia - interpretative factors? *Hypertension in Pregnancy: Official Journal of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*, 39(4), 411–417. <https://doi.org/10.1080/10641955.2020.1800030>

13. Nicolaidis, K. H. (2004). La ecografía de las 11 - 13.6 semanas. *Fetal*, 1(2004), 7–110. <https://fetalmedicine.com/fmf/FMF-spanish.pdf>

14. Anna Peguero, Edurne Mazarico, Sandra Hernández, Eva Meler, Patricia Ferrer, Dolors Gómez-Roig, Miquel Camafort (Unitat Hipertensió HCP), Marta Magaldi, Anna Plaza, Patricia Ferrer, Francesc Figueras. (2021). HIPERTENSIÓN Y GESTACIÓN. <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/hipertensi%C3%B3n%20y%20gestaci%C3%B3n.pdf>

15. Harris, M. (2018, marzo 21). Results from the SPREE trial: How does first trimester preeclampsia screening compare to current guidelines? *The ObG Project*. <https://www.obgproject.com/2018/03/20/results-spree-trial-first-trimester-preeclampsia-screening-compare-current-guidelines/>

16. Palacio, T. C. S. F. (2016). Amenaza de Parto Pretérmino. <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/amenaza-parto-pretermino.html>