



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

HOSPITAL GENERAL DR. FERNANDO QUIROZ GUTIÉRREZ

**FRECUENCIA DE ANTICUERPOS ANTIPEROXIDASA EN
MUJERES EMBARAZADAS CON
HIPOTIROXINEMIA AISLADA O HIPOTIROIDISMO
SUBCLÍNICO EN EL HOSPITAL GENERAL
“DR. FERNANDO QUIROZ GUTIÉRREZ”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

DRA. ROSA ALHELÍ ABARCA RODRÍGUEZ

ASESOR

DR. MAURICIO RAÚL GUTIÉRREZ CASTAÑEDA

Facultad de Medicina



CIUDAD DE MÉXICO, ENERO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

DR. FERNANDO PÉREZ AGUILAR
DIRECTOR

DR. ALEJANDRO BELLO GONZÁLEZ
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. RAFAEL RODRÍGUEZ LEDESEMA
COORDINADOR DEL SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

DR. MAURICIO RAÚL GUTIÉRREZ CASTAÑEDA
ASESOR Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

DR. LUIS ALBERTO MACIAS GARCIA
ASESOR METODOLÓGICO

DRA. ROSA ALHELÍ ABARCA RODRÍGUEZ
MÉDICO RESIDENTE DE 4TO AÑO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

INDICE

I.	Resumen	3
II.	Marco teórico	4
III.	Justificación	8
IV.	Pregunta de investigación	9
V.	Objetivos	9
	a. General	
	b. Específicos	
VI.	Hipótesis	9
VII.	Material y métodos	10
VIII.	Resultados	11
IX.	Discusión	16
X.	Conclusiones	17
XI.	Descripción de variables	18
XII.	Anexos	20
	a. Consideraciones éticas	
	b. Consentimiento informado	
XIII.	Referencias bibliográficas	22

I. RESUMEN

Antecedentes: La enfermedad tiroidea es una de las endocrinopatías más frecuentes en la mujer embarazada, siendo la hipofunción la que se presenta con mayor prevalencia. Tan sólo en nuestro hospital representa el 29% de las pacientes embarazadas que se ven tanto en la consulta de embarazo de bajo como de alto riesgo, es decir un tercio de la población embarazada de nuestro hospital tendrá algún problema de hipofunción tiroidea.

Las hormonas tiroideas están, directa o indirectamente involucradas en múltiples procesos metabólicos y de tropismo celular durante la vida intrauterina. Siendo cruciales para un correcto crecimiento y desarrollo somático y neurológico, principalmente en las primeras etapas de desarrollo.

Cerca del 18% de las mujeres embarazadas tienen anticuerpos antiperoxidasa (aTPO) o anticuerpos contra la tiroglobulina (TgAb). Los datos sugieren que la positividad, principalmente de aTPO modula negativamente el estado de la tiroides materna en el embarazo y por consiguiente del feto en desarrollo, aumentando además el riesgo de disfunción tiroidea posparto.

Objetivo: Medir la frecuencia de anticuerpos antiperoxidasa positivos en mujeres embarazadas con hipofunción tiroidea (hipotiroidismo subclínico (HSC) o hipotiroxinemia aislada (HT)) en cualquier momento del embarazo en el Hospital General “Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez” (HGDFQG)

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, analítico y transversal de noviembre de 2020 a mayo de 2022, en dónde se midieron los anticuerpos antiperoxidasa a todas las mujeres embarazadas que contaban con el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico o hipotiroxinemia aislada considerándose positividad de los mismos según los valores referidos por el laboratorio. Para el análisis se tomaron en cuenta medidas de tendencia central.

Resultados: Se estudiaron 66 pacientes, de las cuales 83.3% (n55) contaban con diagnóstico de HSC y 16.7% (n11) con HT, ninguna paciente con HT presentó aTPO positivos, de las 55 pacientes con HSC 14.5% (n8) tuvieron aTPO positivos de las cuales 62.5% (n5) presentaban alguna comorbilidad, siendo la diabetes gestacional la que se presentó con mayor frecuencia. Se encontró además una asociación positiva entre los valores de edad y la presencia de aTPO.

Conclusiones: Encontramos resultados similares a lo reportado por Alexander et al., con únicamente una incidencia del 15 por ciento de todas las pacientes estudiadas, por lo que podemos aseverar que más del 80% de nuestras pacientes embarazadas que cursan HSC están siendo sobre tratadas, por lo que contar con los recursos necesarios para la identificación de aTPO se vuelve indispensable para poder dirigir el tratamiento y seguimiento únicamente a las pacientes que lo ameritan. Por otro lado, podemos concluir que no es necesario tratar a las pacientes con HT ya que, en nuestro estudio, ninguna paciente presentó aTPO positivos. Se encontró, además que a partir de los 30 años es más probable tener aTPO positivos.

II. Marco teórico

La patología tiroidea es una de las alteraciones endocrinológicas con mayor incidencia en mujeres en edad reproductiva, precedida únicamente por la diabetes mellitus. Su incidencia es variable desde un 5-10% de todos los embarazos.¹ El hipotiroidismo y el hipertiroidismo son factores de riesgo bien conocidos para pérdida del embarazo, tanto temprano como tardío. Durante el embarazo las anomalías evidenciadas en las pruebas de función tiroidea y la autoinmunidad son mucho más frecuentes.¹⁷

En los últimos años ha habido múltiples publicaciones acerca de los efectos perinatales en la disfunción tiroidea materna generando un debate sobre la necesidad de establecer estrategias para el cribado universal versus selectivo en las gestantes.⁴

Las hormonas tiroideas están, directa o indirectamente involucradas en múltiples procesos metabólicos y de tropismo celular durante la vida intrauterina. Siendo cruciales para un correcto crecimiento y desarrollo somático y neurológico, principalmente en las primeras etapas de desarrollo.⁴

Durante el embarazo ocurren modificaciones importantes en la economía tiroidea, principalmente debido al aumento de necesidades hormonales y al tráfico transplacentario de hormonas tiroideas hacia el feto.⁴ En el embarazo la glándula tiroides aumenta de tamaño un 10% en países sin deficiencia endémica de yodo y entre 20 y 40% en áreas deficientes. La producción de hormonas tiroideas, tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) aumenta casi un 50%, junto con un aumento separado del 50% en el requerimiento diario de yodo. Estos cambios fisiológicos ocurren en mujeres sanas, pero la disfunción tiroidea puede ocurrir en muchas mujeres debido a procesos patológicos.²¹

Cerca del 18% de las mujeres embarazadas tienen anticuerpos antiperoxidasa (aTPO) o anticuerpos contra la tiroglobulina (TgAb) positivos. Los datos sugieren que la positividad, principalmente de aTPO modula negativamente el impacto del estado de la tiroides materna en el embarazo y por consiguiente del feto en desarrollo, aumentando además el riesgo de disfunción tiroidea posparto.²¹

La autoinmunidad tiroidea se refiere a la presencia de anticuerpos contra la aTPO o la TgAb y es la principal causa de hipotiroidismo entre las mujeres en edad fértil.¹⁸ Los aTPO van dirigidos contra la enzima peroxidasa mitocondrial de la glándula tiroides. Esta enzima cumple una función importante, catalizando la yodación de la tirosina en tiroglobulina durante la síntesis de T3 y T4. Son anticuerpos citotóxicos, que dañan directamente a la glándula. En el hipotiroidismo subclínico, se ha descrito la importancia de estos anticuerpos en la patogenia y progresión de la enfermedad, incluso en paciente eutiroideos, siendo su positividad uno de los criterios para iniciar el tratamiento, en algunos protocolos. Debe considerarse el valor otorgado por el laboratorio para considerar la positividad de los aTPO, ya que puede haber diferencias en la sensibilidad de los métodos utilizados para la determinación de estos.³

En el embarazo normal, el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides sufre cambios fisiológicos para adaptarse al embarazo. Al inicio de la gestación se produce un aumento progresivo de las concentraciones de gonadotropina coriónica humana (hCG), hormona que tiene un efecto tipo tropina (TSH), por lo que estimula directamente la secreción de la glándula tiroides provocando una producción de T4 y en segunda instancia una disminución de la TSH sérica, de manera transitoria con pico entre las nueve y doce semanas de gestación (sdg).⁴

Existen otras variables que juegan un papel importante en la variabilidad de TSH en el primer trimestre, lo que ha llevado a dificultades en la interpretación de los resultados. Entre estas variables tenemos IMC, edad, etnia y deficiencia de yodo en el embarazo. También se sabe que los valores de TSH son significativamente más altos en pacientes con aTPO.⁵

Durante el desarrollo prenatal, la tiroides completa su formación al final del primer trimestre, comenzando la secreción de hormonas tiroideas fetales alrededor de las 10 sdg y es completamente activa hacia las 16 a 20sdg, por ello es de particular importancia que la función tiroidea materna sea adecuada y suficiente en las primeras etapas del embarazo.¹²

La importancia de las hormonas tiroideas maternas en el desarrollo del SNC fetal está bien establecido, influyendo en la proliferación y migración neuronal fetal en la gestación temprana. Para la segunda mitad del embarazo, tanto las hormonas maternas como fetales mejoran la neurogénesis, migración, sinaptogénesis y la mielinización.

Múltiples estudios han intentado demostrar como la hipofunción tiroidea materna puede jugar un papel importante en el neurodesarrollo, sin embargo, la falta de estandarización en la definición de hipotiroidismo subclínico (HSC) e hipotiroxinemia (HT) así como las múltiples limitaciones en los estudios tanto en su metodología como en la forma de evaluar el desarrollo neurológico posnatal han hecho que los resultados sean difíciles de interpretar y estandarizar. Actualmente se han caracterizado algunos biomarcadores específicos de proliferación y migración neuronal, como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), ácido lisofosfatídico (LPA) y factor neurotrófico derivado del crecimiento (GDNF), los cuales podrían ser parámetros potencialmente útiles y objetivos en la evaluación del neurodesarrollo infantil. En este sentido se han observado que las concentraciones de BDNF en sangre de cordón muestra variaciones significativas en determinadas condiciones como la prematuridad o preeclampsia, y se asocian a alteraciones de la neuroprotección del recién nacido.¹³

Estudios más recientes, aún en fase experimental, han identificado una asociación entre BDNF y el hipotiroidismo, incluso en modelos con hipotiroidismo leve. Se ha encontrado una relación inversa entre BDNF y TSH y entre BDNF y estrés oxidativo durante el embarazo, lo que sugiere que una concentración reducida de BDNF en el hipocampo y el cerebro durante el desarrollo temprano podría contribuir a los efectos adversos del hipotiroidismo en el neurodesarrollo durante el embarazo.¹⁴

Con el fin de eliminar posibles factores de confusión en la asociación entre hormonas tiroideas y neurotrofinas, se ha seleccionado LPA como marcador de señalización intracelular directamente implicado en la vascularización de la unidad útero-placentaria y en las interacciones inmunológicas feto-maternas. Las alteraciones en los mecanismos de señalización dependientes de LPA durante el embarazo podrían estar etiológicamente ligadas al desarrollo de complicaciones obstétricas como el fallo de implantación, preeclampsia o parto pretérmino.¹⁵

La concentración de TSH es actualmente el marcador más aceptado para evaluar el estado tiroideo gestacional, en situaciones especiales es necesario determinar T4 libre (T4L) y/o aTPO. De hecho, lo que determina los resultados de la descendencia con respecto a la función tiroidea, es la concentración de T4L que llega al feto durante la vida intrauterina. Por esta razón, la hipotiroxinemia materna, independientemente del valor de TSH se ha considerado relevante.⁶

La interpretación de las concentraciones de T4L durante el embarazo es un tema muy debatible, debido al aumento del nivel circulante de globulina transportadora de T4 en comparación con el estado no grávido, lo que podría disminuir la confiabilidad de los inmunoensayos.⁷

El cribado de la función tiroidea tiene como objetivo identificar cualquier alteración susceptible de tratamiento, con el fin de evitar o prevenir las posibles complicaciones obstétricas y perinatales asociadas a la disfunción

tiroidea, desde el inicio del embarazo. *Thung y cols* en un estudio publicado en la revista americana de ginecología y obstetricia demostraron que el cribado universal puede ser rentable en la población gestante, con el fin de disminuir las repercusiones perinatales que especialmente conlleva el HSC y la HT.⁸

Se debe tener en cuenta diferentes consideraciones con respecto al cribado: primero el momento del cribado siendo recomendable hacerlo desde el estado preconcepcional y si no es posible preferentemente antes de las 10sdg, ya que el tratamiento en un período temprano tiene un mayor potencial para prevenir secuelas en el feto.⁹ Algunos estudios han demostrado que el inicio de la terapia de reemplazo de tiroxina después del primer trimestre del embarazo no han demostrado beneficios sobre el neurodesarrollo infantil pero podría tener aún repercusión en otros desenlaces perinatales. En segundo lugar, el parámetro estudiado, se ha demostrado que la determinación de TSH es el parámetro más sensible para detectar disfunción tiroidea, una vez demostrada la anomalía, deberá completarse el estudio con T4L y aTPO. En tercero los valores de referencia utilizados ya que varían dependiendo de la edad gestacional, por lo que es conveniente establecer rangos para cada población o en su defecto tomar los rangos de referencia propuestos por la American Thyroid Association (ATA).⁴ En su última actualización recomienda como valores de referencia y objetivos de tratamiento: TSH en el primer trimestre 0.1 a 2.4 $\mu\text{UI/ml}$, en el segundo trimestre 0.2 a 3 $\mu\text{UI/ml}$ y en el tercer trimestre 0.3 a 3 $\mu\text{UI/ml}$. Estos valores fueron elegidos porque estaban cerca de la percentil 97.5 pero también porque los valores más altos se asociaron a mayor morbilidad fetal.² Estas directrices aplicadas de forma universal a provocado tanto un subdiagnóstico como un sobrediagnóstico en distintas poblaciones, causando que algunas series reporten unas tasas de diagnóstico de hasta el 50% en población gestante, sin embargo al no contar con valores poblacionales en México, se seguirán utilizando estos valores con fines de estandarización para nuestro estudio, siempre teniendo en cuenta y siendo críticos en los resultados.

Numerosos estudios han demostrado asociaciones entre cualquier grado de disfunción tiroidea y complicaciones obstétricas y/o perinatales, como infertilidad, abortos de repetición, parto pretérmino o restricción del crecimiento intrauterino.¹⁰ No hay duda que el hipotiroidismo clínico está fuertemente relacionado con efectos adversos fetales y maternos, sin embargo, en el caso de HSC no hay tanta evidencia. Hay múltiples estudios que asocian el HSC con parto pretérmino, aborto, anomalías placentarias y bajo peso al nacimiento, otros por el contrario no han logrado demostrar dichas asociaciones. El incremento del riesgo, sobre todo de aborto, parto pretérmino y retraso en el desarrollo intelectual se ha asociado a la positividad de aTPO.¹⁶

Tanto el efecto del HSC como la presencia de aTPO en los resultados perinatales permanecen en controversia y sigue siendo motivo de múltiples protocolos y objeto de discusiones serias que desencadenan gran interés. *López y cols* realizaron un estudio retrospectivo en el que estudiaron a mujeres con HSC diagnosticado durante el primer trimestre del embarazo y fueron seguidas durante toda la gestación, analizaron la asociación multivariable de efectos obstétricos y perinatales adversos en función de la presencia de aTPO, encontrando como única asociación estadísticamente significativa el riesgo diez veces mayor de aborto, sin asociaciones importantes con el resto de complicaciones obstétricas.²

Muchos otros estudios y metaanálisis, por el contrario, han demostrado que el HSC o HT y la presencia de aTPO durante el embarazo aumentan los riesgos de resultados adversos que incluyen preeclampsia, desprendimiento de placenta, aborto, parto pretérmino y mortalidad neonatal, tanto en embarazos espontáneos como por reproducción asistida. Aunque se consideran deficiencias sutiles en la función tiroidea, se encontró que una pequeña alteración en el nivel de tiroxina durante el embarazo se asoció negativamente con diabetes mellitus gestacional y preeclampsia.¹⁹ La suplementación con levotiroxina, teóricamente, podría reducir los riesgos de estos resultados sobre todo en HSC con aTPO, sin embargo, en HSC y aTPO negativos aún es controvertido, siendo la presencia de aTPO el factor más determinante. En 2017 un ECA no encontró diferencia en las tasas de nacidos vivos, sin embargo, se observó una tasa de aborto espontáneo mucho más baja en las pacientes tratadas con T4L, cuando solo se incluyeron en el análisis a mujeres con una causa de infertilidad femenina.²⁰

Meng Rao y cols en un metaanálisis que incluyó 13 estudios que incluían a 7970 mujeres, encontraron que la suplementación con T4L disminuyó significativamente la pérdida del embarazo y el parto pretérmino en mujeres con HSC y/o aTPO, especialmente en mujeres sometidas a alguna técnica de reproducción asistida.¹⁸ *Negro y cols* informaron un mayor riesgo de parto pretérmino entre las mujeres eutiroides con aTPO positivos en comparación de las eutiroides con aTPO negativos. Las embarazadas positivas a aTPO se aleatorizaron para recibir tratamiento con T4L vs ningún tratamiento. El grupo tratado tuvo una tasa significativamente menor de parto pretérmino que el grupo control (7% vs 22.4%, $p < 0.05$).²²

La Asociación Americana de Tiroides en su última publicación con respecto a las enfermedades tiroideas en el embarazo y el puerperio, en 2017²¹, declara y emite una recomendación fuerte con calidad de evidencia moderada de tratar a toda paciente con hipotiroidismo clínico, así como a embarazadas con HSC y aTPO positivos o bien TSH mayores a 10mU/L a pesar de aTPO negativos. Dejando con una recomendación débil, evidencia de calidad moderada a aquellas con HSC, con TSH < 10 mU/L y aTPO negativos. Se puede considerar el tratamiento, con recomendación débil, evidencia de calidad débil a TSH entre 2.5 y 4 mU/L con aTPO negativos. El tratamiento de elección será siempre levotiroxina, evitando cualquier preparado que contenga T3. El objetivo será TSH por debajo de 2.5 mU/L en primer trimestre y 3 mU/L en segundo y tercer trimestre, con monitorización cada 4 a 6 semanas hasta la mitad del embarazo y al menos una vez cerca de las 30sdg. En el posparto las mujeres con hipotiroidismo diagnosticado previo al embarazo deberán regresar a la dosis pregestacional y aquellas que hayan iniciado la levotiroxina durante la gestación deberá suspenderse el tratamiento, ambas deberán tener un control con TSH sérica a las 6 semanas posparto

III. Justificación

Hay importantes repercusiones materno-fetales cuando el embarazo cursa con hipotiroidismo subclínico o hipotiroxinemia aislada y anticuerpos antiperoxidasa positivos, el determinar la presencia de dichos anticuerpos en las embarazadas que cursan con alguna de estas patologías se vuelve indispensable su determinación con el fin de dirigir la terapia a las pacientes que lo ameriten.

Por lo que contar con los recursos completos es indispensable para poder hacer un diagnóstico certero e identificar realmente a las pacientes que se encuentran en mayor riesgo de efectos perinatales adversos y en consecuencia no sobretratar ni subtratarlas.

IV. Pregunta de investigación

¿Cuál es la frecuencia de anticuerpos antiperoxidasa positivos en embarazadas que presentan hipotiroxinemia aislada o hipotiroidismo subclínico?

V. Objetivos

a. General

- Determinar la frecuencia de anticuerpos antiperoxidasa positivos en mujeres embarazadas con hipotiroidismo subclínico o hipotiroxinemia aislada en cualquier momento del embarazo en el HGDFQG

b. Específicos

- Determinar la frecuencia de hipotiroxinemia aislada con aTPO positivos en mujeres embarazadas en el HGDFQG
- Determinar la frecuencia de hipotiroidismo subclínico con aTPO positivos en mujeres embarazadas en el HGDFQG
- Valorar la importancia de contar con el recurso de aTPO con el fin de contar con un diagnóstico certero y por ende un tratamiento oportuno y veraz

VI. Hipótesis

H0: La frecuencia de aTPO es mayor con hipotiroidismo subclínico en mujeres embarazadas

Ha: La frecuencia de aTPO no es mayor con hipotiroidismo subclínico en mujeres embarazadas

VII. Material y métodos

La información fue capturada en una base de datos previamente elaborada, se codificaron las variables para su captura, en el caso de las variables hipotiroidismo subclínico (HSC), hipotiroxinemia aislada (HTa) y anticuerpos antiperoxidasa (aTPO) se codificará como 0= ausente y 1= presente, en el caso de diagnósticos agregados se capturará tal cual aparece en el expediente clínico y en la limpieza de la base de datos se codificó cada variable. Después de haber realizado la limpieza, codificación y recodificación, la base de datos se pasó al paquete estadístico (SPSS). En el caso de las variables cualitativas se obtuvieron porcentajes y proporciones, en el caso de las variables cuantitativas se obtuvieron medidas de tendencia central y de dispersión.

Unidades de observación

Mujeres embarazadas diagnosticadas con hipotiroidismo subclínico o hipotiroxinemia aislada en cualquier trimestre del embarazo.

Criterios de inclusión

- Todas las pacientes embarazadas con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico en cualquier momento del embarazo
- Todas las pacientes embarazadas con diagnóstico de hipotiroxinemia aislada en cualquier momento del embarazo

Criterios de exclusión

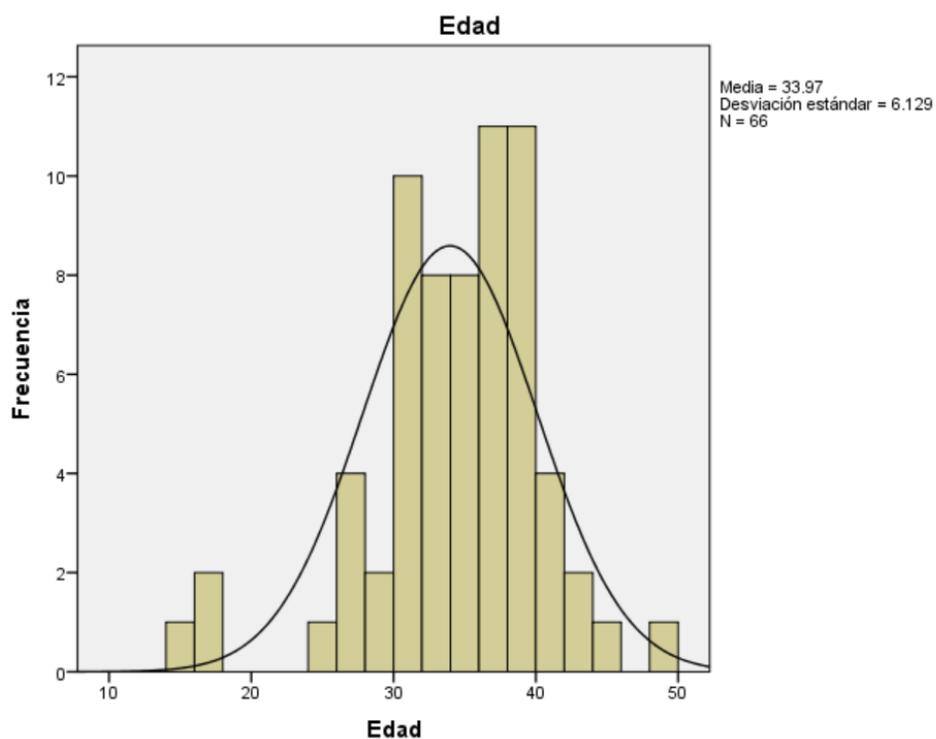
- Todas las pacientes que su patología tiroidea sea por hipotiroidismo clínico
- Todas las pacientes que su patología tiroidea sea por hiperfunción

Criterios de eliminación

- Pacientes que no acepten la realización del estudio para determinar presencia de anticuerpos antiperoxidasa y/o que no cuenten con el recurso para realizarlo.

VIII. Resultados

La muestra se conformó de 66 mujeres embarazadas con una edad promedio de 34 años, con una DE ± 6.12 años, con una edad mínima de 15 y máxima de 49 años (**gráfica 1**).

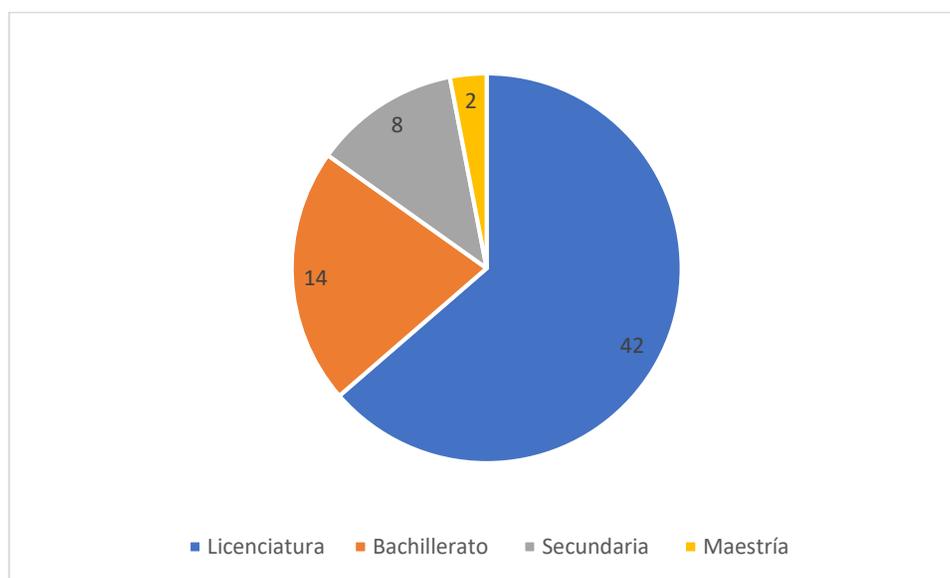


Gráfica 1. Distribución de edad

El 63.6% de la muestra tiene nivel de estudios de licenciatura, 21.2% bachillerato y solo el 2% posgrado (**tabla 1 y gráfica 2**).

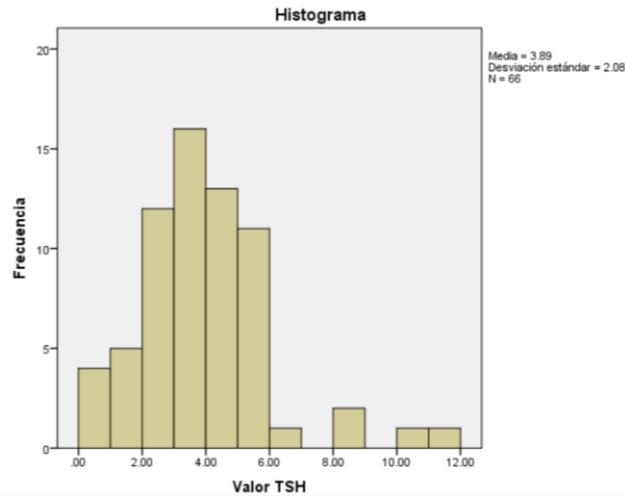
Escolaridad	Frecuencia	Porcentaje
Licenciatura	42	63.64
Bachillerato	14	21.21
Secundaria	8	12.12
Maestría	2	3.03

Tabla 1. Escolaridad de población estudiada

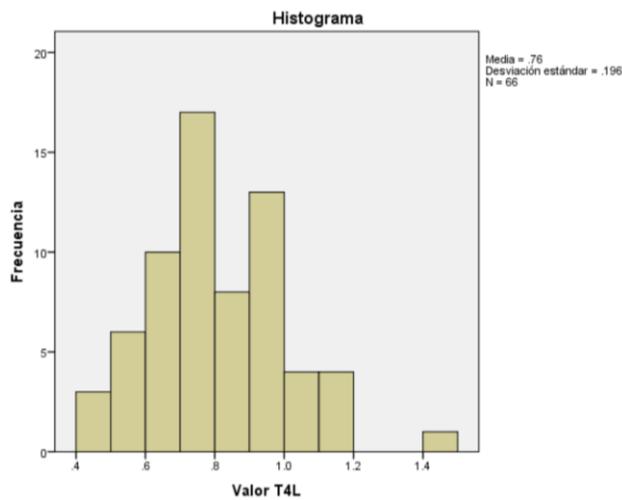


Gráfica 2. Escolaridad de población estudiada

Con relación a los valores de TSH, se identificó un promedio de 3.88 mUI/L con una DE ± 2.08 mUI/L, un valor mínimo de 0.1 y un valor máximo de 11.3mUI/L (**gráfica 3**). En el caso de T4I el valor promedio fue de 0.75ng/dl, con una DE ± 0.19 , valor mínimo de 0.4 y un valor máximo de 1.4 ng/dl (**gráfica 4**).



Gráfica 3. Distribución de TSH



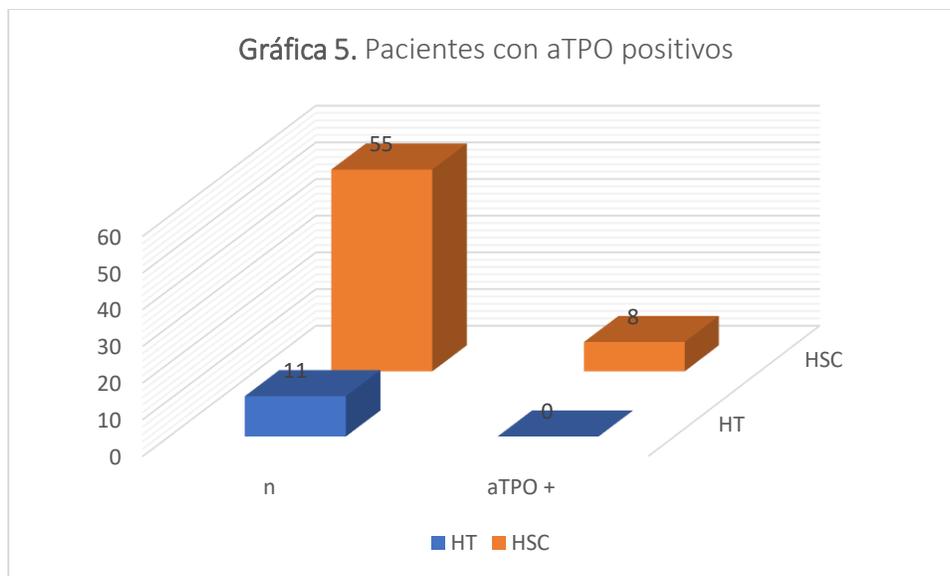
Gráfica 4. Distribución de T4L

De las 66 pacientes el 83.3% (n55) presentaron HSC y 16.7% (n11) HT. De las 55 paciente con HSC el 14.5% (n8) presentaron aTPO positivos mientras que de las pacientes con HT no se encontraron casos con aTPO positivos (**tabla 2 y gráfica 5**).

De las ocho pacientes con aTPO positivos el 62.5% (n5) tuvieron alguna comorbilidad, siendo la diabetes gestacional la que predominó con 80% (n4) y únicamente una paciente (20%) presentó HAS.

	n	%	aTPO	%
HT	11	16.70%	0	0
HSC	55	83.30%	8	14.5

Tabla 2. Pacientes con aTPO positivos
 HT (Hipotiroidismo), HSC (Hipotiroidismo subclínico), aTPO (Anticuerpos antiperoxidasa)



Se buscó la correlación entre la edad y la presencia de aTPO y se identificó una correlación positiva a partir de los 30 años (**tabla 3**). También se buscó la correlación entre los valores de TSH y los valores de aTPO sin encontrar una asociación estadísticamente significativa (**tabla 4**).

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	33.030 ^a	20	.033
Razón de verosimilitud	28.239	20	.104
Asociación lineal por lineal	1.260	1	.262
N de casos válidos	66		

a. 39 casillas (92.9%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .12.

Tabla 3. Asociación entre edad y valores de anticuerpos antiperoxidasa positivos

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	41.748 ^a	41	.438
Razón de verosimilitud	33.843	41	.778
Asociación lineal por lineal	3.367	1	.067
N de casos válidos	66		

a. 84 casillas (100.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .12.

Tabla 4. Asociación entre valores de TSH y valores de anticuerpos antiperoxidasa positivos

IX. Discusión

Nuestro estudio encontró una incidencia de aTPO positivos muy similar a la reportada por Alexander et al. (2017). Lo que comprueba la hipótesis propuesta, al no encontrar casos de HT con aTPO positivos. Los aTPO positivos se presentaron únicamente en las pacientes con HSC, aseverando que las pacientes con diagnóstico de HT están siendo sobre tratadas, volviendo innecesaria la vigilancia como embarazo de alto riesgo.

Ante la falta de los recursos para la determinación de aTPO en nuestro laboratorio, existe una conducta terapéutica generalizada en aquellas pacientes que cursan el embarazo con HSC, sin embargo, se considera innecesaria esta medida dado que únicamente el 15% de estas pacientes presentan aTPO positivos, repercutiendo en un mayor gasto de recursos humanos y materiales, así como gran estrés para la paciente.

Más del 50% de las pacientes con HSC y aTPO positivos presentan una comorbilidad, representando la diabetes mellitus gestacional el 80% (n 4) y 20% (n 1) hipertensión arterial sistémica, hallazgo que concuerda con lo descrito por Zhang et al. (2017).

Es necesario insistir en la medición de aTPO a partir de los 30 años, ya que se encontró una correlación positiva a partir de esta edad y la positividad de aTPO.

Contrario a la literatura consultada, no encontramos una correlación estadísticamente significativa entre el valor de TSH y la presencia de aTPO, lo que invalida basarnos únicamente en este parámetro para el inicio de la sustitución tiroidea, a menos que el valor sea mayor a 10 mUI/ml en cuyo caso guías como la ATA recomiendan con un nivel fuerte y evidencia moderada el inicio de tratamiento sin importar el estado de aTPO.

X. Conclusiones

La mayoría de nuestras pacientes embarazadas con hipofunción tiroidea específicamente las que cursan con hipotiroidismo subclínico están siendo sobre tratadas, al encontrar sólo el 15% de aTPO positivos, reflejando la importancia de contar con los recursos necesarios para la determinación de dichos anticuerpos, con el fin de reducir el estrés a la mujer embarazada, así como los gastos humanos y materiales que se vuelven innecesarios ante la ausencia de riesgos perinatales adversos en aquellas pacientes que resultan negativas a aTPO, que en nuestro estudio representan más del 80% de la población afectada.

Aquellas pacientes con hipotiroxinemia aislada están siendo sobretratadas al no presentarse pacientes con aTPO positivos.

Algunas limitantes del presente estudio fueron el tamaño de la muestra, la diversificación de los laboratorios utilizados.

XI. Descripción de variables

VIARABLE	CONCEPTUALIZACIÓN	OPERACIONALIZACIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
MUJER	PERSONA DEL SEXO FEMENINO			
EMBARAZO	ESTADO EN QUE SE HALLA UNA MUJER GESTANTE			
EDAD	NUMERO DE AÑOS CUMPLIDOS	QUINQUENIOS 15-19 20-24 25-29 30-34 35-39 >40		
ESCOLARIDAD	GRADO ACADEMICO TERMINADO	SECUNDARIA – 1 PRIMARIA -2 PREPARATORIA -3 LICENCIATURA - 4 POSGRADO - 5		
HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO	TRASTATORNO QUE GENERALMENTE PASA ASINTOMATICO, CARACTERIZADO POR CIFRAS ELEVADAS DE HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES (TSH) CON NIVELES NORMALES DE HORMONAS TIROIDEAS	SE DETERMINARA CUANDO LA TSH SE ENCUENTRE >2.5 EN EL PRIMER TRIMESTRE O >3 EN EL SEGUNDO Y TERCER TRIMESTRE CON NIVELES >0.89 DE T4L 1 – Presente 0 – Ausente	CONTINUA	TSH mUI/ml T4Lng/dl
HIPOTIROXINEMIA AISLADA	T4L O T4T POR DEBAJO DE NIVELES NORMALES (p2.5), CON TSH DENTRO DE RANGOS DE REFERNCIA	NIVELES <0.89 DE T4L CON TSH EN RANGOS DE NORMALIDAD 1- Presente 0- Ausente	CONTINUA	TSHmUI/ml T4L ng/dl

<p>ANTICUERPOS ANTIPEROXIDASA</p>	<p>INMUNOGLOBULINA CONTRA LA PEROXIDASA TIROIDEA QUE SE ENCUENTRA EN LA GLANDULA TIROIDES Y JUEGA UN PAPEL EN LA PRODUCCION DE HORMONAS TIROIDEAS</p>	<p>VALORES DE CORTE 5.61 >34 (Dependiendo valores de referencia del laboratorio de acuerdo a los métodos realizados por los mismos) 1- Presente 0 – Ausente</p>	<p>NOMINAL</p>	<p>POSITIVO NEGATIVO</p>
--	---	--	----------------	------------------------------

XII. Anexos

a. Consideraciones éticas

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Artículo 17. Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de la investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Con base a este reglamento, esta investigación es considerada de riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ml. en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, entre otros

De acuerdo con el artículo 47: Las investigaciones en la mujeres embarazadas, con beneficio terapéutico relacionado con el embarazo, se permitirán cuando:

- I. Tengan por objeto mejorar la salud de las embarazadas con un riesgo mínimo para el embión o feto, o
- II. Esten encaminadas a incrementar la viabilidad del feto, con un riesgo mínimo para la embarazada

b. Consentimiento informado



INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

HOSPITAL GENERAL "DR FERNANDO QUIROZ GUTIERREZ"

COORDINACION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

NOMBRE DEL ESTUDIO	Frecuencia de anticuerpos antiperoxidasa en mujeres embarazadas con hipofunción tiroidea en el HGDFQG
LUGAR Y FECHA	Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez noviembre 2020-mayo 2022
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO DEL ESTUDIO	La patología tiroidea en especial la hipofunción tiroidea en sus modalidades de hipotiroxinemia aislada o hipotiroidismo subclínico que además cursan con anticuerpos antiperoxidasa positivos es causa de múltiples efectos adversos en las mujeres embarazadas, por lo que contar con el diagnóstico completo y veras es indispensable para el correcto tratamiento de las pacientes que se encuentran en riesgo
PROCEDIMIENTOS	Se me informó sobre los objetivos del estudio que es de tipo observacional por lo que no implicará manipulación sobre el tratamiento de mi patología, se hará uso de mis datos médicos y personales, así como de los resultados de laboratorio institucional y no institucionales que de manera voluntario he proporcionado.
POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS	Se me explicó que, el proyecto se apega a las disposiciones en materia de investigación de acuerdo al marco legal y se considera un estudio con riesgo mínimo de acuerdo a la Ley General de Salud, título segundo, capítulo 1, artículo 13,14 y 17.
POSIBLES BENEFICIOS QUE RECIBIRÁ AL PARTICIPAR EN EL ESTUDIO	Se me aclaro que los resultados se entregaran a los directivos y se brindarán propuestas de alternativas en corto tiempo los cuales permitirán identificar áreas de oportunidad para mejorar la calidad de mi atención.
INFORMACIÓN SOBRE RESULTADOS Y ALTERNATIVAS PARTICIPACIÓN O RETIRO	Podré consultar sobre los resultados obtenidos y cualquier duda que surja sobre este estudio me podré dirigir al investigador responsable en el momento que lo desee Se me garantizó: la libertad de retirarme y retirar mi consentimiento, así como abandonar el estudio en el momento que así lo desee sin que haya repercusiones de ningún tipo.
PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD	EL INVESTIGADOR se comprometió y me informó que mantendrá de forma confidencial toda la información que le proporcione y toda aquella relacionada con mi expediente clínico

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador responsable: Rosa Alhelí Abarca Rodríguez. No de empleado 586920. Adscripción: Coordinación de Enseñanza como Residente de la Especialidad de Ginecología y Obstetricia del Hospital General "Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez" Tel: 5591055600 Correo: alheliiabarca5@gmail.com

Colaboradores: Mauricio R. Gutiérrez Castañeda. No empleado 01234321. Adscripción: Jefe del Servicio de Medicina Materno Fetal del HGDFQG Contacto: guticas@gmail.com

Rosa Alhelí Abarca Rodríguez

Nombre y Firma del paciente

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

XIII. Referencias bibliográficas

1. González V.A, Ávalos G.A, et. al. Incidencia de patología tiroidea durante el embarazo. *RevInvestMedSurMex*, Enero-Marzo 2013; 20 (1): 11-16
2. López-Tinoco, C., Rodríguez-Mengual, A., Lara-Barea, A., Barcala, J., Larrán, L., Saez-Benito, A., & Aguilar-Diosdado, M. (2018). Impact of positive thyroid autoimmunity on pregnant women with subclinical hypothyroidism. Impacto de la autoinmunidad antitiroidea positiva en gestantes con hipotiroidismo subclínico. *Endocrinología, diabetes y nutrición*, 65(3), 150–155.
3. Lanas A, Letelier C, Caamaño E, Massardo T, González P, Araya V. Alta frecuencia de anticuerpos antiperoxidasa (aTPO) positivos en sujetos adultos, sin patología tiroidea conocida. *Rev Med Chile* 2010; 138: 15-21.
4. Martínez, M., Soldevila, B., Lucas, A., Velasco, I., Vila, L., & Puig-Domingo, M. (2018). Hypothyroidism during pregnancy and its association to perinatal and obstetric morbidity: a review. *Endocrinología, diabetes y nutrición*, 65(2), 107–113.
5. Pearce EN, Oken E., Gillman MW, Lee SL, Magnani B., Platek D., et. al. : Asociación de los valores de las pruebas de función tiroidea del primer trimestre con el estado de los anticuerpos contra la tiroperoxidasa, el tabaquismo y el uso de multivitaminas. *Endocr Pract* 2008; 14: págs. 33-39
6. Ghassabian A., El Marroun H., Peeters RP, Jaddoe VW, Hofman A., Verhulst FC, et. al. : Efectos posteriores de la hipotiroxinemia materna en el embarazo temprano: coeficiente intelectual no verbal y morfología cerebral en niños en edad escolar. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: págs. 2383-2390.
7. Anckaert E., Poppe K., Van Uytvanghe K., Schiettecatte J., Foulon W., Thienpont LM: Los inmunoensayos de FT4 pueden mostrar un patrón durante el embarazo similar al procedimiento de medición de referencia candidato ID-LC/EM en tándem de diálisis de equilibrio en a pesar de la susceptibilidad a las alteraciones de la proteína de unión. *Clin Chim Acta* 2010; 411: págs. 1348-1353.
8. Thung SF, Funai EF, Grobman WA: La rentabilidad de la detección universal en el embarazo para el hipotiroidismo subclínico. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 267.e1–7
9. Negro R., Stagnaro-Green A.: Aspectos clínicos del hipertiroidismo, hipotiroidismo y detección de tiroides en el embarazo. *Endocr Pract* 2014; 20: págs. 597-607.
10. van den Boogaard E., Vissenberg R., Land JA, van Wely M., van der Post JA, Goddijn M., et. al.: Importancia de la disfunción tiroidea (sub)clínica y la autoinmunidad tiroidea antes de la concepción y en el embarazo temprano: una revisión sistemática. *Hum Reprod Actualización* 2011; 17: págs. 605-619.
11. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H., Dosiou C., et. al.: Directrices de 2017 de la American Thyroid Association para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tiroidea durante el embarazo y el posparto. *Tiroides* 2017; 27: págs. 315-389.
12. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR: función tiroidea materna y fetal. *N Engl J Med* 1994; 331: págs. 1072-1078.
13. D'Souza VA, Kilari AS, Joshi AA, Mehendale SS, Pisal HM, Joshi SR: regulación diferencial del factor neurotrófico derivado del cerebro en la preeclampsia a término y prematura. *Reprod Sci* 2014; 21: págs. 230-235.
14. Abedelhaffez AS, Hassan A.: Factor neurotrófico derivado del cerebro e índice de estrés oxidativo en cachorros con hipotiroidismo del desarrollo: efectos neuroprotectores del selenio. *Acta Physiol Hung* 2013; 100: págs. 197-210.
15. Nagamatsu T., Iwasawa-Kawai Y., Ichikawa M., Kawana K., Yamashita T., Osuga Y., et al. al.: Funciones emergentes de los mediadores de lisofosfolípidos en el embarazo. *Am J Reprod Immunol* 2014; 72: págs. 101-118

16. Kumru P., Erdogdu E., Arisoy R., Demirci O., Ozkoral A., Ardic C., et. al.: Effect of thyroid dysfunction and autoimmunity on pregnancy outcomes in low risk population. *Arch Gynecol Obstet.* 2015; 291: pp. 1047-1054
17. Consortium on Thyroid and Pregnancy—Study Group on Preterm Birth, Korevaar, T., Derakhshan, A., Taylor, P. N., Meima, M., Chen, L., Bliddal, S., Carty, D. M., Meems, M., Vaidya, B., Shields, B., Ghafoor, F., Popova, P. V., Mosso, L., Oken, E., Suvanto, E., Hisada, A., Yoshinaga, J., Brown, S. J., Bassols, J., ... Peeters, R. P. (2019). Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity With Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 322(7), 632–641.
18. Rao, M., Zeng, Z., Zhou, F., Wang, H., Liu, J., Wang, R., Wen, Y., Yang, Z., Su, C., Su, Z., Zhao, S., & Tang, L. (2019). Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy loss and preterm birth in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*, 25(3), 344–361.
19. Zhang, Y., Dai, X., Yang, S., Zhang, C., Han, M., Huang, HF y Fan, J. (2017). Los niveles bajos de tiroxina materna se asocian con resultados adversos del embarazo en una población china. *PLoS One* , 12 (5), e0178100
20. Wang H, Gao H, Chi H, Zeng L, Xiao W, Wang Y, Li R, Liu P, Wang C, Tian Q, Zhou Z, Yang J, Liu Y, Wei R, Mol BWJ, Hong T, Qiao J. Effect of Levothyroxine on Miscarriage Among Women With Normal Thyroid Function and Thyroid Autoimmunity Undergoing In Vitro Fertilization and Embryo Transfer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Dec 12;318(22):2190-2198.
21. Erik K. Alexander, Elizabeth N. Pearce, Gregory A. Brent, Rosalind S. Brown, Herbert Chen, Chrysoula Dosiou, Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Volume 27, Number 3, 2017.
22. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. 200:260.I-260.e6