



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS EN POSGRADO E INVESTIGACIÓN

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

**RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS QUE SE
PRESENTAN EN MUJERES CON EMBARAZOS
COMPLICADOS CON HIPOTIROIDISMO EN EL SERVICIO
DE MEDICINA MATERNO FETAL, DEL HOSPITAL
REGIONAL LICENCIADO ADOLFO LÓPEZ MATEOS.**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:

DR. APOLO JOSE TRUJILLO CABRERA

PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALIDAD EN:

MEDICINA MATERNO FETAL

ASESOR DE TESIS:

DR. EDUARDO ERNESTO MEJIA ISLAS

NUMERO DE REGISTRO DE PROTOCOLO:

229.2023

ÁLVARO OBREGÓN, CIUDAD DE MÉXICO, MAYO 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.

DR. ANDRÉS DAMIÁN NAVA CARRILLO
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. LUIS SERAFIN ALCÁZAR ÁLVAREZ
JEFE DE ENSEÑANZA MEDICA

JEFE DE INVESTIGACION
DRA. RUTH IXEL RIVAS BUCIO

DR. EDUARDO ERNESTO MEJIA ISLAS
PROFESOR TITULAR

DR. EDUARDO ERNESTO MEJIA ISLAS
ASESOR CLÍNICO DE TESIS

RESUMEN

ANTECEDENTES

El embarazo tiene un efecto profundo sobre la glándula tiroidea, y su disfunción durante el mismo, está asociado a: excreción renal aumentada de yodo causando que sus requerimientos aumenten en un 50%, aumento en la unión de tiroxina a proteínas, aumento en la producción de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) en un 50%, necesidad de aumento de aporte de yodo en un 50%, efectos simulatorios mediados por la HGC.

Por los efectos biológicos mencionados, su función debe ser valorada durante la gestación y en todas las pacientes gestantes en su primer visita al médico. (1,5,6)

El efecto mediado por la TSH 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 tiroidea fetal que empieza a concentrar yodo y a sintetizar tiroxina hasta la semana 12. (2,4,5)

Uno de los puntos relevantes de tener un perfil tiroideo en el primer trimestre es hacer tempranamente el estudio de los anticuerpos antitiroideos ya que su presencia aumenta el riesgo de pérdida fetal al 17% además de aumentar el riesgo de pérdida gestacional recurrente. (1,2,4)

El parto pretérmino es la complicación más asociada con morbilidad perinatal sobre todo falla aguda pulmonar, gastrointestinal, inmunológica y del sistema nervioso central. (2,4)

Se han propuesto algunos porcentajes y OR específicos de morbilidad 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%. (2,3,4,6)

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la incidencia de resultados perinatales adversos en embarazadas con diagnóstico de hipotiroidismo.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.- Obtener una muestra representativa que cumpla con los criterios de inclusión.
- 2.- Realizar una base de datos con la información de las variables de los resultados del estudio.
- 3.- Establecer la correlación de niveles de TSH con los resultados perinatales adversos con mayor incidencia en la población estudiada.
- 4.- Establecer la correlación de niveles de t4l con los resultados perinatales adversos con mayor incidencia en la población estudiada.
- 5.- Establecer la frecuencia de hipotiroidismo clínico y subclínico en las pacientes estudiadas.
- 6.- Determinar los resultados perinatales adversos más frecuentes en pacientes con hipotiroidismo clínico y subclínico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional retrospectivo y transversal.

La recolección de la información se obtuvo de expedientes clínicos, de acuerdo a lo establecido por NOM 004 y apartado 5.4, se vació información en tabla de recolección de datos de manera electrónica con una muestra significativa de 100 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, permitiendo así tener un margen de error máximo de 5%. Se realizó una heterogeneidad del 50% para 2 grupos (pacientes sanas y con diagnóstico de hipotiroidismo) haciendo el cálculo de intervalo de confianza del 95%, para el análisis inferencial de las variables se elige estudio paramétrico.

La comparación de variables cualitativas no ordinales y cuantitativas nominales se realizó con una prueba de T de student. Para las cualitativas no ordinales y dicotómicas se llevó a cabo mediante el análisis de proporciones. Las medias se analizaron con T de student, las proporciones con chi cuadrada dependiendo de la normalidad del comportamiento de la muestra.

Posteriormente las correlaciones correspondientes dependientes de normalidad.

Para la estimación de las frecuencias se divide el número de pacientes con resultados perinatales adversos entre la muestra de pacientes con hipotiroidismo, multiplicando dicho valor por 100 para calcular el porcentaje de las variables.

La representación de los datos se hizo a través de graficas de frecuencias por el porcentaje de casos.

CRITERIOS DE INCLUSION

- 1.- Pacientes con embarazo confirmado que presenten alteración de TSH Y/O T4L.
- 2.- Pacientes derechohabientes del ISSSTE DEL HOSPITAL REGIONAL LIC ADOLFO LÓPEZ MATEOS que lleven control prenatal y resolución del embarazo por parte del servicio de MEDICINA MATERNO FETAL.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- 1.-Fetos portadores de malformaciones estructurales de mal pronóstico
- 2.-Pacientes que no deseen participar en el estudio
- 3.-Pacientes eutiroideas
- 4.-Pacientes portadora de neoplasias malignas
- 5.-Pacientes con comorbilidades inmunológicas

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- 1.- Pacientes que presenten pérdida gestacional
- 2.- Pacientes que abandonen consulta de seguimiento de embarazo en medicina materno-fetal
- 3.- Pacientes que no deseen participar en el estudio

RESULTADOS

Se recabo información de 100 pacientes embarazadas de los grupos con hipotiroidismo y sin hipotiroidismo, encontrando que durante el segundo trimestre de la gestación fue más frecuente el diagnóstico 62.5% (n=25) en nuestro medio, además que el fenotipo más común de hipotiroidismo fue el subclínico 64% (n=32) con necesidad de iniciar tratamiento de sustitución en un 75% (n=32)

respecto a tamizajes ultrasonográficos en ultrasonido genético y estructural se encontró que las pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo en el embarazo presentaron mayor riesgo de preeclampsia temprana 30% (n=9) y 20% de parto pretérmino (n=6) en comparación con población sana.

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, donde 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 solamente para la incidencia de diabetes gestacional, parto pretérmino y bajo peso al nacer.

CONCLUSIONES

En comparación con las pacientes eutiroides se encontró que el hipotiroidismo subclínico durante el embarazo se asoció con un mayor riesgo de presentar preeclampsia temprana, así como restricción del crecimiento fetal, lo cual corresponde con la literatura nacional e internacional sobre el riesgo de resultados perinatales adversos en la madre y/o en el feto.

Estos hallazgos tienen implicaciones potenciales para definir el objetivo de tratamiento óptimo en mujeres embarazadas tratadas con levotiroxina, así como aumentar los esfuerzos en aumentar la detección de dichas alteraciones tiroideas, realizar tamizaje ultrasonográfico para detección de preeclampsia y restricción del crecimiento fetal y de esta manera disminuir la morbimortalidad materna y perinatal.

SUMMARY

BACKGROUND

Pregnancy has a profound effect on the thyroid gland, and its dysfunction during pregnancy is associated with: increased renal excretion of iodine causing its requirements to increase by 50%, increased protein binding of thyroxine, increased production of thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3) by 50%, need to increase iodine intake by 50%, stimulatory effects mediated by HGC.

Due to the biological effects mentioned, its function should be assessed during pregnancy and in all pregnant patients at their first visit to the doctor. (1,5,6)

The effect mediated by TSH is to maintain maternal T4 levels, since it is vital in the embryonic period for the maturation of cardiovascular, lung, liver, adipose, auditory tissue, and the fetal brain, mainly before it can be synthesized by the TSH. fetal thyroid gland that begins to concentrate iodine and synthesize thyroxine until week 12. (2,4,5)

One of the relevant points of having a thyroid profile in the first trimester is to carry out the study of antithyroid antibodies early, since their presence increases the risk of fetal loss to 17%, in addition to increasing the risk of recurrent pregnancy loss. (1,2,4)

Preterm delivery is the complication most associated with perinatal morbidity and mortality, especially acute pulmonary, gastrointestinal, immunological, and central nervous system failure. (2,4)

Some specific percentages and ORs of perinatal morbidity and mortality associated with hypothyroidism have been proposed, which occur in up to 70% of untreated hypothyroidisms and are: fetal loss 20% (OR 3.73), perinatal mortality OR 2.7 (markedly with TSH >6 mU/L after the second trimester), recurrent pregnancy loss OR 2.3, fetal structural abnormalities 20%, preeclampsia 44% (OR 1.7), anemia 33%, placental abruption 20%, postpartum hemorrhage 20%, postpartum thyroiditis OR 11.5, preterm birth OR 1.9 and low birth weight 30%. (2,3,4,6)

GENERAL OBJECTIVE

To assess the incidence of adverse perinatal outcomes in pregnant women diagnosed with hypothyroidism.

SPECIFIC OBJECTIVES

- 1.- Obtain a representative sample that meets the inclusion criteria.
- 2.- Create a database with the information on the variables of the study results.
- 3.- Establish the correlation of TSH levels with the adverse perinatal outcomes with the highest incidence in the population studied.
- 4.- Establish the correlation of t4I levels with the adverse perinatal outcomes with the highest incidence in the population studied.
- 5.- Establish the frequency of clinical and subclinical hypothyroidism in the patients studied.
- 6.- To determine the most frequent adverse perinatal outcomes in patients with clinical and subclinical hypothyroidism.

MATERIAL AND METHODS

This is a retrospective and cross-sectional observational study. The collection of information was obtained from clinical records, in accordance with the provisions of NOM 004 and section 5.4, information was emptied in the data collection table electronically with a significant sample of 100 patients who met the inclusion criteria, thus allowing a maximum margin of error of 5%. A 50% heterogeneity was performed for 2 groups (healthy patients and those with a diagnosis of hypothyroidism) calculating the 95% confidence interval. For the inferential analysis of the variables, a parametric study was chosen.

The comparison of non-ordinal qualitative and nominal quantitative variables was performed using a Student's T test. For the non-ordinal and dichotomous qualitative ones, it was carried out by means of the analysis of proportions. The means were analyzed with T student, the proportions with chi-square depending on the normality of the behavior of the sample. Subsequently, the corresponding correlations dependent on normality.

To estimate the frequencies, the number of patients with adverse perinatal outcomes is divided among the sample of patients with hypothyroidism, multiplying said value by 100 to calculate the percentage of the variables.

The representation of the data was done through frequency graphs by the percentage of cases.

INCLUSION CRITERIA

- 1.- Patients with confirmed pregnancy who present altered TSH AND/OR FT4.
- 2.- Patients entitled to the ISSSTE OF THE LIC ADOLFO LÓPEZ MATEOS REGIONAL HOSPITAL who undergo prenatal control and pregnancy resolution by the MATERNAL FETAL MEDICINE service.

EXCLUSION CRITERIA

- 1.-Fetuses carrying structural malformations with a poor prognosis
- 2.-Patients who do not wish to participate in the study
- 3.- Euthyroid patients
- 4.-Patients with malignant neoplasms
- 5.-Patients with immunological comorbidities

ELIMINATION CRITERIA

- 1.- Patients with gestational loss
- 2.- Patients who leave the pregnancy follow-up consultation in maternal-fetal medicine
- 3.- Patients who do not wish to participate in the study

RESULTS

Information was collected from 100 pregnant patients from the groups with hypothyroidism and without hypothyroidism, finding that during the second trimester of pregnancy the diagnosis was more frequent 62.5% (n=25) in our environment, in addition that the most common phenotype of hypothyroidism was the subclinical 64% (n=32) with the need to start substitution treatment in 75% (n=32)

Regarding ultrasonographic screening in genetic and structural ultrasound, it was found that patients diagnosed with hypothyroidism in pregnancy had a higher risk of early preeclampsia 30% (n=9) and 20% of preterm birth (n=6) compared to the healthy population. .

Graphs and calculation of incidence percentages of comorbidities were made, such as gestational diabetes and hypertensive states associated with pregnancy, as well as the incidence of changes in fetal weight, preterm delivery and low birth weight, where a higher incidence of all these variables was demonstrated. In patients with hypothyroidism in pregnancy, however calculating unrelated population t test of two proportions as a parametric statistical test found that this difference in incidence between patients with hypothyroidism and without hypothyroidism was statistically significant only for the incidence of gestational diabetes , preterm delivery and low birth weight.

CONCLUSIONS

Compared with euthyroid patients, it was found that subclinical hypothyroidism during pregnancy was associated with an increased risk of presenting early preeclampsia, as well as fetal growth restriction, which corresponds with the national and international literature on the risk of adverse perinatal outcomes in the mother and/or the fetus.

These findings have potential implications for defining the optimal treatment goal in pregnant women treated with levothyroxine, as well as increasing efforts to increase detection of such thyroid abnormalities, perform ultrasonographic screening for detection of preeclampsia and fetal growth restriction, and thus reduce maternal and perinatal morbidity and mortality.

AGRADECIMIENTOS

Las palabras no alcanzarían para agradecer todo lo bueno que he tenido a lo largo de mi vida personal y profesional, a todas las buenas y malas personas que me he encontrado en mi camino a lo largo de la vida.

Gracias a mis padres (Salustia Cabrera y Policarpo Trujillo), por ser mi motor para seguir adelante, por brindarme todo su apoyo a lo largo de este camino en busca de cumplir mi sueño de ser un gran médico, por enseñarme a ser una persona fuerte, con criterio personal, persistente y firme en mis decisiones, porque a pesar de tantos altibajos pude lograrlo. Desafortunadamente mi padre no pudo presenciarlo, sin embargo sé que está orgulloso de mi desde donde quiera que esté.

Agradezco a mis hermanos Edwing y José, por siempre estar conmigo, por todo su amor y apoyo incondicional.

Agradezco a mi Magui por ser mi compañera de vida, por ser uno de mis pilares más importantes, por todo su amor y apoyo incondicional.

Gracias a todos mis maestros que me recibieron con los brazos abiertos en esta nueva etapa de mi vida, por soportarme y enseñarme a lo largo de estos 6 años. Al Dr. Meneses, Dr. Barba, Dr. Gutiérrez, Dr. Rodríguez, Dr. Hurtado, Dr. López estoy seguro que llevare sus enseñanzas personales y profesionales a lo largo de toda mi vida.

A mi maestro y amigo el Dr. Eduardo Mejía por darme la oportunidad de ser parte de esta gran familia de Medicina Materno Fetal, por todas sus enseñanzas, por esa gran vocación, por ser un ejemplo a seguir en esta vida.

No me queda más que decir que: ¡¡¡ Lo logramos !!!

Habemus Medico Materno Fetal.

INDICE

RESUMEN	1
SUMMARY	4
AGRADECIMIENTOS.....	7
DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	1
ANTECEDENTES	1
HIPÓTESIS	8
OBJETIVO GENERAL.....	8
OBJETIVOS ESPECIFICOS	8
MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	9
CRITERIOS DE EXCLUSION	9
CRITERIOS DE ELIMINACION	9
VARIABLES	9
RESULTADOS	11
DISCUSIÓN.....	27
CONCLUSIONES	27
BIBLIOGRAFIA.....	28

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

El hipotiroidismo es una de las enfermedades más prevalentes en las pacientes valoradas por nuestro servicio, aproximadamente un 30-40% de nuestras pacientes, es por ello la importancia de estudiar en nuestro medio cuales son los resultados perinatales de estas pacientes con el fin de poder establecer o hacer recomendaciones válidas acerca de cómo debe de ser su abordaje, control prenatal y evaluación de riesgo de estas pacientes 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.

ANTECEDENTES

Las disfunciones en la función tiroidea tienen mayor frecuencia en la mujer; algunos consideran una relación 10:1 en comparación de los hombres. el hipotiroidismo se presenta con una frecuencia del 0,5-2,5% de todos los embarazos, mientras que el hipotiroidismo subclínico tiene una prevalencia del 2-5% en las mujeres embarazadas. Entre el 5-9% de las pacientes desarrolla enfermedad tiroidea posparto. El hipotiroidismo clínico ha sido asociado con complicaciones gestacionales como partos pretérmino, bajo peso al nacer, abrupcio placentae, hipertensión y muerte fetal.

Las hormonas tiroideas maternas desempeñan un rol crucial en el desarrollo del sistema nervioso central del feto, particularmente durante el primer trimestre, debido a la inmadurez de la tiroides fetal de secretar iodotironinas previo a la semana 10 de gestación. Hoy en día se acepta que, aun la hipotiroxinemia materna discreta en edades gestacionales tempranas, puede llegar a comprometer el desarrollo psiconeurológico fetal.

En la actualidad se recomienda una ingesta diaria de 200 µg de yodo. Como la tiroxina materna es crucial para la maduración del sistema nervioso fetal, particularmente durante el primer trimestre, incluso una discreta deficiencia en la ingesta de yodo podría conducir a aumento de complicaciones maternas y fetales.

MODIFICACIONES FISIOLÓGICAS EN EL EMBARAZO

En el embarazo se instauran cambios bien definidos en la fisiología tiroidea. Uno de esos cambios es el incremento en los niveles de globulina transportadora de tiroxina (TBG) aunado al aumento en las concentraciones de estradiol. Dando como resultado un incremento significativo en el pool de tiroxina total (T4 total), particularmente durante el primer trimestre.

Además, la homología estructural entre la gonadotropina coriónica (hCG) y la tirotrófina (TSH) produce un estímulo sobre sus receptores tiroideos ocasionando estimulación glandular, lo que lleva a un discreto aumento de la tiroxina libre (T4L) y una reducción en los niveles de TSH entre la semana 9 y 12 de gestación. En aproximadamente el 2% de todos los embarazos, la elevación de la T4L alcanza valores superiores a los normales, que cuando se prolongan, pueden provocar un hipertiroidismo gestacional transitorio, con síntomas y signos más o menos pronunciados de tirotoxicosis. Esta condición se asocia con frecuencia a hiperemesis gravídica. 2/3 de la tiroxina circulante son transportados por la TBG y esa proporción se incrementa a un 75% durante el embarazo.

El número incrementado de sitios de unión para la tiroxina podrían resultar en una marcada caída en las concentraciones de T4L durante la gestación. Sin embargo, existe un reajuste en el equilibrio de la fracción-libre fracción-unida a la TBG, dada por un aumento en la secreción de hormona por parte de la tiroides. Es posible que el incremento en la concentración de gonadotropina coriónica

pueda jugar un rol en esta homeostasis. En las mujeres embarazadas hipotiroideas, por el contrario, la tiroides no podría responder a dicha estimulación de un modo adecuado, de manera que no existiría un mecanismo de compensación apropiado para el incremento en la disponibilidad de sitios de unión a la TBG.

EFFECTOS GESTACIONALES DE DISFUNCION TIROIDEA

Alrededor del 70% de mujeres con hipotiroidismo no tratado presentan ciclos anovulatorios y, en consecuencia, disminución de la fertilidad. El hipotiroidismo clínico se ha asociado a un incremento del riesgo gestacional con el consiguiente incremento de la morbilidad perinatal:

- pérdida fetal (20%)
- alteraciones estructurales (20%)
- preeclampsia (44%)
- anemia (33%)
- desprendimiento de placenta (20%)
- hemorragia postparto (20%)
- bajo peso fetal al nacer (30%)

así mismo se ha identificado una estrecha vinculación entre el hipotiroidismo no controlado y alteraciones en el neurodesarrollo fetal, haciendo evidente el mayor riesgo de alteración del desarrollo neurológico y bajos puntajes en los test de inteligencia infantiles. Todos estos efectos adversos graves parecen desaparecer o al menos, disminuir si se lleva a cabo un buen control y tratamiento de la enfermedad, sobretodo si éstos se inician ya desde el primer trimestre. Es por ello por lo que se recomienda identificar a la paciente hipotiroidea en la primera visita obstétrica (ya sea preconcepcional o en el diagnóstico del embarazo).

CRIBADO DE DISFUNCIÓN TIROIDEA

Múltiples Sociedades científicas y colegios de ginecología y obstetricia del mundo, recomiendan la realización de cribado universal de disfunción tiroidea en el primer trimestre de la gestación.

Esta recomendación se sustenta en la mejoría de los resultados materno-fetales y de coeficiente intelectual (CI) de los niños de madres con hipotiroidismo clínico que recibían tratamiento sustitutivo con levotiroxina durante la gestación. También varios estudios retrospectivos informaban de que el tratamiento del hipotiroidismo subclínico podía mejorar el CI de los hijos de las madres afectas. Sin embargo, ensayos clínicos actuales han demostrado que el diagnóstico y tratamiento de esta entidad no mejora los resultados obstétricos ni el CI de los niños de madres tratadas durante la gestación. Así, se recomendaría realizar un cribado selectivo en aquellas gestantes que presenten síntomas de disfunción tiroidea o presenten factores de riesgo de presentarla (tabla 1). No obstante, dado que en nuestro medio hay un gran número de mujeres gestantes de más de 36 años, se recomienda realizar un cribaje universal de disfunción tiroidea en primer trimestre del embarazo.

TRIMESTRE	TSH	T4 total	T4L
Primero	0,1-2,5 mUI/l	5-12mcg/dl	Valor pregestacional
Segundo	0,2-3 mUI/l	7.5-18 mcg/dl	Valor pregestacional
Tercero	0,3-3 mUI/l	7.5-18 mcg/dl	Valor pregestacional

Tabla 1. Nivelés normales de TSH, T4 total, T4 libre.

ETIOLOGÍA

Tiroiditis de Hashimoto (tiroiditis linfocitaria crónica):

es un hipotiroidismo de causa autoinmunitaria (Ac antiperoxidasa positivos casi en el 100% y Ac antitiroglobulina positivos en el 50-70% de las pacientes) con una prevalencia en mujeres de edad genésica del 8-10%. Suele presentarse en mujeres de edad media y, aunque lo más frecuente es que éstas permanezcan eutiroideas (75-80%), pueden presentar hipotiroidismo junto a un bocio indoloro. En ocasiones se produce un hipertiroidismo inicial autolimitado (hashitoxicosis) que la gran mayoría de las veces no precisa tratamiento por su carácter transitorio; en caso de que persista el hipertiroidismo hay que descartar asociación de tiroiditis de Hashimoto con enfermedad de Graves. Las pacientes eutiroideas pero con anticuerpos antitiroideos positivos conocidos previamente a la gestación tienen mayor riesgo de evolucionar a un hipotiroidismo clínico durante el embarazo o a desarrollar una tiroiditis postparto, por lo que se aconsejan determinaciones de TSH cada 4 semanas hasta la semana 16-20 y, como mínimo, una determinación más entre la semana 26 y 32 además de una revaloración de la función tiroidea durante el postparto.

Hipotiroidismo secundario a tratamiento ablativo (quirúrgico o farmacológico):

es la segunda causa de hipotiroidismo en mujeres en edad reproductiva.

Fármacos:

- a) Antitiroideos: litio, tionamidas (metimazol, carbimazol, propiltiouracilo), yoduros.
- b) Amiodarona: puede producir tanto hipo como hipertiroidismo.
- c) Inductores enzimáticos: fenitoína, fenobarbital, rifampicina, carbamazepina. Aceleran el aclaramiento hepático de la tiroxina.
- d) Sulfato ferroso, sucralfato, colestiramina, hidróxido de aluminio: alteración en la absorción intestinal de levotiroxina.
- e) Inmunomoduladores: interleucina 2, interferones.

Déficit de yodo:

Cantidades adecuadas de yodo son indispensables para un correcto desarrollo neurológico fetal, iniciado poco después de la concepción. De esta manera, según el grado de déficit de yodo éste puede dejar secuelas que van desde alteración intelectual o bocio fetal hasta espina bífida. El diagnóstico se puede llevar a cabo con yodurias de 24h en orina. Esta causa de hipotiroidismo tiene especial importancia en zonas endémicas de déficit de yodo, por lo que, aunque la mayoría de pacientes presentan hipotiroidismo subclínico, es aconsejable la administración de suplementos de yodo durante el periodo preconcepcional y hasta el tercer mes de gestación.

VALORES DE REFERENCIA DE HORMONAS TIROIDEAS Y TSH EN EMBARAZO.

Los valores de las hormonas tiroideas en el embarazo difieren de la población general y cambian a lo largo de la gestación. Para la TSH, en países occidentales yodo suficientes se definieron en 2011 valores de referencia para cada trimestre. A pesar de su aceptación general, hay autores que encuentran diferencias según el área geográfica o la metodología utilizada.

Para la TSH se ha definido en el 1º trimestre un rango de referencia entre 0,1-2,5 mU/L, en el 2º trimestre entre 0,2-3 mU/L y en el 3º trimestre entre 0,3-3,5 mU/L. En ausencia de valores de referencia del propio laboratorio, recomiendan adoptar como límite superior de la TSH 2,5 mU/L en el 1º trimestre, 3 mU/L en el 2º trimestre y 3,5 mU/L en el 3º trimestre (inferiores a los de la población general). Para la T4t y T3t, debido a su aumento en un 30-50 % en el embarazo, los valores de referencia se calculan en el 2º y 3º trimestre multiplicando por 1,5 los de la población general. Para la T4L y T3L con técnicas de inmunoensayo el rango inferior de T4L (p 2,5) en el 1º trimestre es 0,80 ng/dL (o 10,3 pmol/L), aunque no está totalmente definido. La TSH debe medirse al principio del embarazo (antes de la 9ª semana) y si está elevada hay que medir también T4L y Ac AntiTPO. De este modo es posible definir si se trata de un hipotiroidismo subclínico o clínico e identificar la hipotiroxinemia aislada o el hipotiroidismo central. Si la TSH está alta y los Ac AntiTPO son negativos, se debe medir Ac anti Tg y hacer una ecografía tiroidea fetal.

DIAGNÓSTICO

Bioquímicamente, el hipotiroidismo se define por una disminución de la T4 libre y un aumento de la TSH sérica. Hemos de tener en cuenta que, como se ha explicado anteriormente, durante la gestación los niveles normales de TSH y T4 total se ven alterados, por lo que se deben de tomar en cuenta los cambios en los niveles de TSH, T4L de acuerdo al trimestre de la gestación en que se encuentre (tabla 1).

TRATAMIENTO

El enfoque para el tratamiento de mujeres embarazadas que se describe a continuación es en gran parte consistente con las Pautas de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) y la Sociedad Endocrina para el Diagnóstico y Manejo de la Enfermedad de la Tiroides Durante el Embarazo y el Posparto.

INDICACIONES DE TRATAMIENTO

- TSH >4 mU/L
- T4 libre por debajo del rango de referencia, anticuerpos TPO positivos o negativos : todas las mujeres embarazadas con hipotiroidismo manifiesto recientemente diagnosticado (TSH por encima del rango de referencia normal específico del trimestre [o por encima de 4,0 mU/L si el rango específico del trimestre no está disponible]) con T4 libre baja debe ser tratado con hormona tiroidea.
- T4 libre dentro del rango de referencia, anticuerpos TPO positivos o negativos : debido a que el eutiroidismo materno es potencialmente importante para el desarrollo cognitivo fetal normal, se sugiere el tratamiento de mujeres embarazadas con hipotiroidismo subclínico recién diagnosticado (TSH por encima del rango de referencia normal específico del trimestre [o por encima de 4,0 mU/L si el rango específico del trimestre no está disponible], con T4 libre normal), independientemente del estado de anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (TPO). Los datos que evalúan el tratamiento con T4 en este subgrupo de mujeres son contradictorios y están limitados por la variabilidad en los

criterios de TSH utilizados para definir el hipotiroidismo y el inicio tardío del tratamiento con hormona tiroidea.

Este enfoque difiere ligeramente de las directrices de la ATA (revisadas al final de esta sección), en las que las recomendaciones de tratamiento se basan en el estado de los anticuerpos contra la TPO.

- TSH de 2,6 a 4 mU/L : para las mujeres embarazadas con TSH en este rango, individualizamos la decisión de tratar según las características, los valores y las preferencias de la paciente. Algunos expertos, no tratan a las mujeres embarazadas eutiroideas. Otros expertos, ofrecen tratamiento a mujeres embarazadas seleccionadas en función de la presencia o ausencia de anticuerpos TPO, que se han asociado con resultados adversos del embarazo (p. ej., pérdida temprana del embarazo)

- Anticuerpos TPO positivos : para mujeres embarazadas con TSH entre 2,6 mU/L y el límite superior del rango de referencia específico del trimestre (o 4,0 mU/L si el rango específico del trimestre no está disponible), anticuerpos TPO positivos y antecedentes de aborto espontáneo recurrente, muchos expertos, ofrecen tratamiento con T4 (50 mcg diarios) a quienes prefieren esta intervención. Esto se basa en pruebas débiles en vista de los datos contradictorios con respecto a la eficacia de la T4 para reducir el riesgo de aborto espontáneo. Sin embargo, el tratamiento con hormona tiroidea cuidadosamente monitoreado es seguro.

En ausencia de antecedentes de aborto espontáneo recurrente, algunos expertos, también ofrecen T4 (50 mcg diarios) a quienes prefieren esta intervención (basado en evidencia débil).

Si se toma la decisión de no tratar, se debe volver a evaluar la TSH cada cuatro semanas durante el primer trimestre y una vez en el segundo y tercer trimestre para monitorear el desarrollo de hipotiroidismo. Si la TSH se eleva por encima de la población y el límite superior normal específico del trimestre (aproximadamente 4 mU/L), comenzamos el tratamiento con T4.

- Anticuerpos TPO negativos : para mujeres embarazadas con TSH entre 2,6 mU/L y el límite superior del rango de referencia específico del trimestre (o 4,0 mU/L si el rango específico del trimestre no está disponible) y anticuerpos TPO negativos, no tratamos con T4.

Para las mujeres con alto riesgo de desarrollar hipotiroidismo (p. ej., antecedentes de tratamiento con yodo radiactivo, hemitiroidectomía o exposición a dosis altas de radiación en la cabeza y el cuello), controlamos el desarrollo de hipotiroidismo mediante la reevaluación de la TSH aproximadamente cada cuatro semanas durante el primer trimestre y una vez durante cada uno de los trimestres segundo y tercero. Si la TSH se eleva por encima de la población y el límite superior normal específico del trimestre (aproximadamente 4 mU/L), comenzamos el tratamiento con T4.

- TSH entre el límite inferior normal específico del trimestre y 2,5 mU/L : estas mujeres son eutiroideas y no requieren tratamiento con T4.

- T4 libre baja, TSH normal (hipotiroxinemia materna) : por lo general, no tratamos a mujeres embarazadas con hipotiroxinemia aislada (T4 libre baja, TSH normal).

Las pautas de la ATA de 2017 basan sus recomendaciones de tratamiento en el estado de los anticuerpos contra la TPO. Recomiendan la medición de anticuerpos TPO en mujeres embarazadas con TSH >2.5 mU/L y el tratamiento de la siguiente manera:

- Anticuerpos TPO positivos: se debe considerar la hormona tiroidea si la TSH está por encima de 2,5 mU/L y se debe iniciar si la TSH está por encima de la población y el límite superior normal específico del trimestre (aproximadamente 4,0 mU/L).

- Anticuerpos TPO negativos: se debe considerar la hormona tiroidea si la TSH está por encima del límite superior normal específico de la población y del trimestre pero <10 mU/L y se debe iniciar si la TSH es >10 mU/L.

- Hipotiroxinemia materna: la ATA no sugiere el tratamiento de mujeres embarazadas con hipotiroxinemia aislada (T4 libre baja, TSH normal).

DOSIFICACIÓN INICIAL DE LEVOTIROXINA

El tratamiento de elección para la corrección del hipotiroidismo en el embarazo es el mismo que en las pacientes no embarazadas: levotiroxina sintética (T4). Varias formulaciones de T4 están disponibles. Debido a que puede haber diferencias sutiles en la biodisponibilidad entre las formulaciones de T4, algunos endocrinólogos consideran que es preferible quedarse con la misma formulación siempre que sea posible.

El objetivo del reemplazo de T4 en el embarazo es restaurar el eutiroidismo lo antes posible. La guía general de dosificación es la siguiente:

- TSH >4 mU/L (o por encima del límite superior normal de la población y específico del trimestre), con T4 libre baja (usando el método de ensayo y el rango de referencia específico del trimestre) – Cerca de la dosis de reemplazo completa (aproximadamente 1,6 mcg/kg de peso corporal por día)

- TSH >4 mU/L, con T4 libre normal – Dosis intermedia (aproximadamente 1 mcg/kg por día)

- TSH 2,6 a 4 mU/L: si se ha tomado la decisión de tratar a las mujeres eutiroideas con anticuerpos TPO, dosis baja (típicamente 50 mcg diarios)

La T4 debe tomarse en ayuno idealmente una hora antes del desayuno, pero pocos pacientes pueden esperar una hora completa.

MONITOREO Y AJUSTES DE DOSIS

Después de iniciar la terapia con T4, se debe reevaluar al paciente y medir la TSH sérica en cuatro semanas. El objetivo es mantener la TSH en la mitad inferior del rango de referencia específico del trimestre. Si no está disponible, es razonable un TSH objetivo de <2.5 mU/L.

Si la TSH permanece por encima del rango de referencia normal específico del trimestre, la dosis de T4 se puede aumentar de 12 a 25 mcg/día. La TSH debe medirse cada cuatro semanas durante la primera mitad del embarazo porque a menudo se requieren ajustes de dosis. La TSH se puede controlar con menos frecuencia (al menos una vez cada trimestre) en la segunda mitad del embarazo, siempre que la dosis no cambie. Se debe evitar el sobretratamiento. El tratamiento excesivo con levotiroxina durante el embarazo se ha asociado con un aumento de partos prematuros (OR 2,14, IC del 95 %). Además, un estudio sugirió una asociación entre el sobretratamiento durante el embarazo (T4 libre $>$ percentil 97^{con} TSH promedio de 0,05 a 0,08 mU/L) y dificultades de comportamiento en los niños.

AJUSTES POSTERIORES AL EMBARAZO

Dado que los criterios para el tratamiento de mujeres embarazadas difieren de los criterios para el tratamiento de mujeres no embarazadas, no siempre es necesario continuar con la levotiroxina después del parto. En un estudio, el 75 % de las mujeres con hipotiroidismo subclínico durante el embarazo tenían una función tiroidea normal cinco años después del parto. Debido a que el hipotiroidismo clínico puede interferir con la producción de leche, puede ser prudente retrasar la evaluación hasta que se complete la lactancia. Sin embargo, a menos que sea inminente otro

embarazo, la mayoría de las mujeres que comenzaron con levotiroxina para TSH entre 2.5 y 4.0 mU/L no necesitan continuar el tratamiento con levotiroxina.

HIPOTIROIDISMO PREEXISTENTE TRATADO

META ANTES DE LA CONCEPCIÓN TSH

las mujeres con hipotiroidismo preexistente que planean quedar embarazadas deben optimizar su dosis de hormona tiroidea antes de la concepción. El nivel objetivo de TSH sérica antes de la concepción está entre el límite inferior de referencia y 2,5 mU/L. Sin embargo, algunos expertos prefieren un nivel de TSH previo a la concepción más bajo (<1.2 mU/L).

Aproximadamente del 50 al 85 por ciento de las mujeres con hipotiroidismo preexistente necesitan más T4 durante el embarazo. En un estudio, solo el 17 % de las mujeres con valores de TSH previos a la concepción <1,2 mU/L requirieron un aumento de la dosis durante el embarazo posterior, en comparación con el 50 % de las mujeres con niveles de TSH previos a la concepción entre 1,2 y 2,4 mU/L. El asesoramiento previo a la concepción es importante en este sentido. Los estudios han demostrado que aproximadamente el 30 % de las mujeres que toman levotiroxina tienen una TSH sérica >4 mU/L cuando acuden a su primera visita prenatal. En tales mujeres, la TSH sérica de 4.5 a 10 en comparación con <2.5 mU/L en el momento de la presentación es un predictor de aborto espontáneo (odds ratio [OR] 1.80, 95% IC 1.03-3.14). El riesgo de aborto espontáneo fue incluso mayor en mujeres con TSH >10 mU/L en el momento de la presentación (OR 3,95, IC del 95 %: 1,87-8,37).

AJUSTES DE DOSIS TEMPRANOS

Dado que los requisitos de dosis de T4 pueden aumentar durante el embarazo en mujeres con hipotiroidismo preexistente, las mujeres hipotiroideas que están embarazadas recientemente deben aumentar su dosis de levotiroxina de forma profiláctica. la dosis en aproximadamente un 30 por ciento.

Por lo general, logramos esto aumentando la dosis de una dosis diaria a un total de nueve dosis por semana (el doble de la dosis diaria dos días a la semana). Se realizan cambios de dosis adicionales en función de las concentraciones de TSH en suero medidas cada cuatro semanas hasta que la TSH se normaliza. Con este enfoque, solo 2 de 25 mujeres en un ensayo aleatorio tuvieron valores de TSH superiores a 5 mU/L durante el embarazo, aunque ocho mujeres tuvieron valores de TSH superiores a 2,5 mU/L durante el primer trimestre o superiores a 3,0 mU/L durante el embarazo. el segundo o tercer trimestre, y dos tenían valores de TSH <0.1 mU/L.

MONITOREO

La dosis de T4 debe reducirse a los niveles previos al embarazo después del parto, pero la TSH sérica debe medirse de cuatro a seis semanas después para confirmar que la reducción fue adecuada.

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 no aumenta en pacientes embarazadas con disfunción de glándula tiroidea.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la incidencia de resultados perinatales adversos en embarazadas con diagnóstico de hipotiroidismo.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.- Obtener una muestra representativa que cumpla con los criterios de inclusión.
- 2.- Realizar una base de datos con los datos de las variables de los datos del estudio
- 3.- Establecer la correlación de niveles de TSH con los resultados perinatales adversos con mayor incidencia en la población estudiada
- 4.- Establecer la correlación de niveles de t4l con los resultados perinatales adversos con mayor incidencia en la población estudiada
- 5.- Establecer la frecuencia de hipotiroidismo clínico y subclínico en las pacientes estudiadas
- 6.- Determinar los resultados perinatales adversos más frecuentes en pacientes con hipotiroidismo clínico y subclínico

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional retrospectivo y transversal.

La recolección de la información se obtuvo de expedientes clínicos, de acuerdo a los establecido por NOM 004 y apartado 5.4, se vació información en tabla de recolección de datos de manera electrónica con una muestra significativa de 100 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, permitiendo así tener un margen de error máximo de 5%. Se realizó una heterogeneidad del 50% para 2 grupos (pacientes sanas y con diagnóstico de hipotiroidismo) haciendo el cálculo de intervalo de confianza del 95%., para el análisis inferencial de las variables se elige estudio paramétrico.

La comparación de variables cualitativas no ordinales y cuantitativas nominales se realizó con una prueba de T de student. Para las cualitativas no ordinales y dicotómicas se llevó a cabo mediante el análisis de proporciones. Las medias se analizaron con T de student, las proporciones con chi cuadrada dependiendo de la normalidad del comportamiento de la muestra.

Posteriormente las correlaciones correspondientes dependientes de normalidad.

Para la estimación de las frecuencias se divide el número de pacientes con resultados perinatales adversos entre la muestra de pacientes con hipotiroidismo, multiplicando dicho valor por 100 para calcular el porcentaje de las variables.

La representación de los datos se hizo a través de graficas de frecuencias por el porcentaje de casos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 1.- pacientes con embarazo confirmado que presenten alteración de TSH Y/O T4L
- 2.- pacientes derechohabientes del ISSSTE DEL HOSPITAL REGIONAL LIC ADOLFO LOPEZ MATEOS que lleven control prenatal y resolución del embarazo por parte del servicio de MEDICINA MATERNO FETAL

CRITERIOS DE EXCLUSION

- 1.-fetos portadores de malformaciones estructurales de mal pronostico
- 2.-pacientes que no deseen participar en el estudio
- 3.-pacientes eutiroides
- 4.-pacientes portadora de neoplasias malignas
- 5.-pacientes con comorbilidades inmunológicas

CRITERIOS DE ELIMINACION

- 1.- Pacientes que presenten perdida gestacional
- 2.- pacientes que abandonen consulta de seguimiento de embarazo en medicina materno-fetal
- 3.-pacientes que no deseen participar en el estudio

VARIABLES

VER TABLA DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición Operativa	Escala de Medición	Tipo de Variable
Edad	Tiempo que ha transcurrido desde su nacimiento	Años	Cuantitativa Continua	Independiente
Edad gestacional	Edad calculada de un embrión desde el primer día de la última fecha de menstruación o por ultrasonido del primer trimestre	Semanas de gestación	Cuantitativa Continua	Independiente
Valor de TSH y T4L al diagnóstico	Valor establecido por el laboratorio de las pruebas de funcionamiento tiroideo	uUI/ml y ng/dL	Cuantitativa Continua	Dependiente
Anticuerpos antitiroideos	Presencia de anticuerpos antitiroglobulina y antitiroperoxidasa	1 = Positivos 2 = Negativos	Cuantitativa Nominal	Dependiente
Espectro de hipotiroidismo	Tipo de hipotiroidismo padecido o diagnosticado durante la gestación	1 = Hipotiroidismo subclínico 2 = Hipotiroidismo clínico 3 = Hipotiroidismo autoinmune	Cuantitativa Nominal	Dependiente
Trimestre de diagnóstico del hipotiroidismo	Edad gestacional dividida por meses en que se diagnóstica el hipotiroidismo	1 = Primer trimestre 2 = Segundo trimestre 3 = Tercer trimestre 4 = Pregestacional	Cuantitativa Nominal	Dependiente
Edad gestacional a la finalización del embarazo	Semanas de gestación en las que se terminó el embarazo	Semanas de gestación	Cuantitativa Continua	Dependiente
Percentil de crecimiento fetal a la semana 28, 32 y 36 de la gestación	Unidad de medición utilizada para percentilar de acuerdo a edad gestacional el peso fetal estimado por ultrasonido	Porcentaje	Cuantitativa Continua	Dependiente
Evaluación de riesgo de parto pretérmino	Riesgo calculado por la medición de la longitud cervical en el tamizaje universal entre la semana 11-13.6 y 18-22	1 = Alto riesgo: Longitud cervical menor a 25 mm 2 = Bajo riesgo: Longitud cervical mayor de 25 mm	Cuantitativa Nominal	Dependiente
Evaluación de riesgo de preeclampsia en el ultrasonido genético	Riesgo calculado por la medición de Tensión arterial media, índice de pulsatilidad promedio de arterias uterinas por Doppler y antecedentes personales maternos entre la semana 11-13.6	Riesgo dado por la calculadora de la fetal medicina foundation 1 = Riesgo alto: >1:100 2 = Riesgo bajo: <1:100	Cuantitativa Nominal	Dependiente
Evaluación de riesgo de preeclampsia en el cribado universal de la semana 18-22	Riesgo calculado por el percentil del índice de pulsatilidad promedio de arterias uterinas	Riesgo alto: percentil >90 Riesgo bajo: percentil <90	Cuantitativa Nominal	Dependiente
Estado hipertensivo inducido por el embarazo	Estado de hipertensión con diferentes grados de gravedad que se presentan en el embarazo	1 = Hipertensión crónica 2 = Hipertensión gestacional 3 = Preeclampsia con criterios de severidad 4 = Preeclampsia sin criterios de severidad 5 = Hipertensión crónica con preeclampsia sobreagregada	Cuantitativa Nominal	Dependiente
Vía de finalización del embarazo	Vía decidida por el médico para la finalización del embarazo	1 = Cesárea 2 = Parto	Cuantitativa Nominal	Independiente

Sangrado obtenido en la finalización del embarazo	Hemorragia producida en el evento obstétrico de la finalización del embarazo	Mililitros	Cuantitativa Continua	Dependiente
Peso del recién nacido	Valor establecido mediante la medición con báscula pediátrica	Gramos	Cuantitativa Continua	Dependiente
Tiempo de estancia intrahospitalaria	Magnitud física que permite cuantificar la secuencia de los sucesos ocurridos durante su hospitalización cuya unidad será en días	Días	Cuantitativa Continua	Independiente

RESULTADOS

Se recabo información de 100 pacientes embarazadas de los grupos con hipotiroidismo y sin hipotiroidismo, encontrando que durante el segundo trimestre de la gestación fue más frecuente el diagnóstico 62.5% (n=25) en nuestro medio, además que el fenotipo más común de hipotiroidismo fue el subclínico 64% (n=32) con necesidad de iniciar tratamiento de sustitución en un 75% (n=32)

respecto a tamizajes ultrasonográficos en ultrasonido genético y estructural se encontró que las pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo en el embarazo presentaron mayor riesgo de preeclampsia temprana 30% (n=9) y 20% de parto pretérmino (n=6) en comparación con población sana.

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, donde 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 solamente para la incidencia de diabetes gestacional, parto pretérmino y bajo peso al nacer.

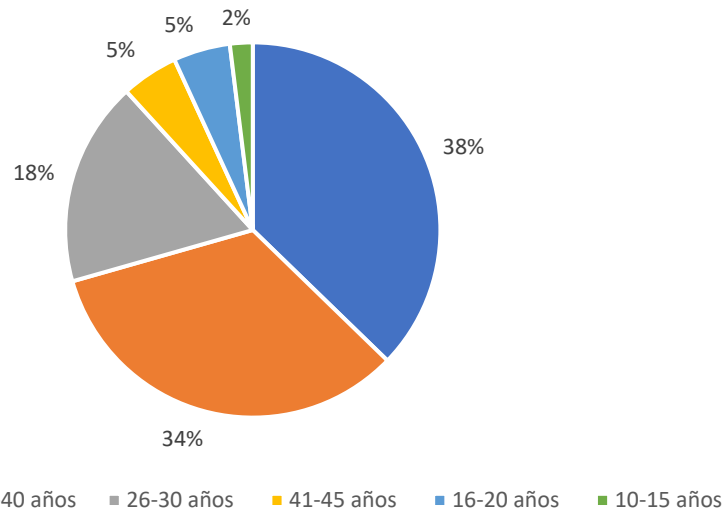
Tabla 1

	DIAGNOSTICO DE HIPOTIROIDISMO	SIN DIAGNOSTICO DE HIPOTIROIDISMO	ELIMINADAS	TOTAL
NUMERO DE PACIENTES	50	50	10	110

Respecto a la edad de las pacientes embarazadas con hipotiroidismo y sin alteración de la función tiroidea, se encontró la siguiente distribución:

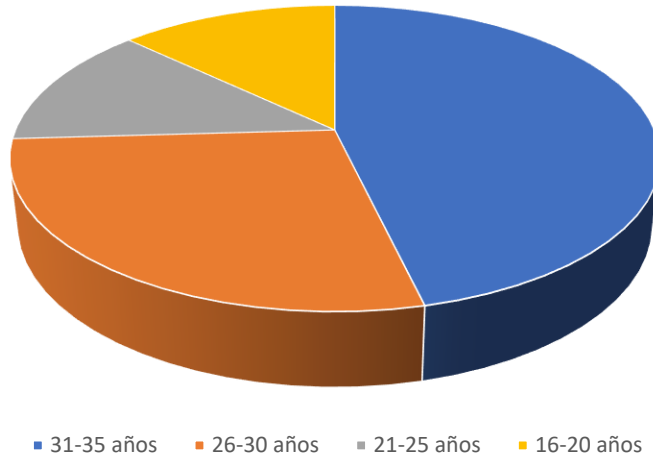
Grafica 1 y 2.

DISTRIBUCION POR EDAD DE PACIENTES DIAGNOSTICADAS CON HIPOTIROIDISMO



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 38% (n=19) y posteriormente de los 36-40 años con un 34% (n=17), de los 26-30 años con un 18% (n=9), de los 41-45 años con un 5% (n=2), de los 16-20 años con un 5% (n=2) y de los 10-15 años con un 2% (n=1).

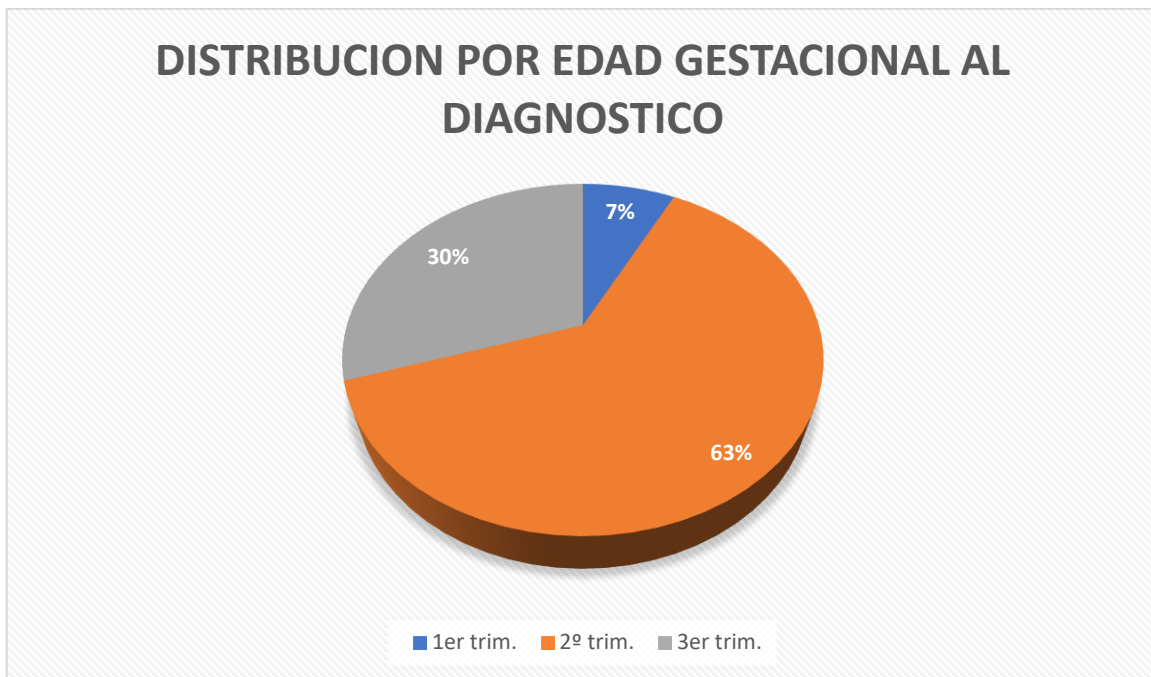
DISTRIBUCION POR EDAD DE PACIENTES SIN DIAGNOSTICO
DE
HIPOTIROIDISMO



La distribución de las pacientes estudiadas sin el diagnóstico de hipotiroidismo fue de los 31-35 años con un 50% (n=21), de los 26-30 años con un 30% (n=15), de los 21-25 años con un 14% (n=7) y de los 16-20 años con un 14% (n=7).

Dentro del grupo estudiado se encontró que el 20 % (n=10) de las pacientes tenían englobado el diagnóstico de hipotiroidismo pregestacional secundario a hipotiroidismo clínico primario, de las pacientes sin diagnóstico pregestacional de hipotiroidismo 80% (n=40)

se observó que la edad gestacional más común de diagnóstico de hipotiroidismo es en el segundo trimestre ocupando un 62.5% de todos los casos (n=25), posteriormente el tercer trimestre del embarazo con un 30 % (n=12) y al último el primer trimestre con un 7.5% (n=3). (Gráfica 3)



Se observó que los valores de TSH encontrados en las pacientes diagnosticadas con hipotiroidismo durante en el embarazo (n=50) oscilaron en un 20% (n=4) con valores entre 3.1 y 4 mU/mL y un 80% (n=46) 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=50) un 20 % (n=10) presento valores menores de 0.93 ng/dL, mientras que el 80% (n=40) 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.	4	46

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.	10	40

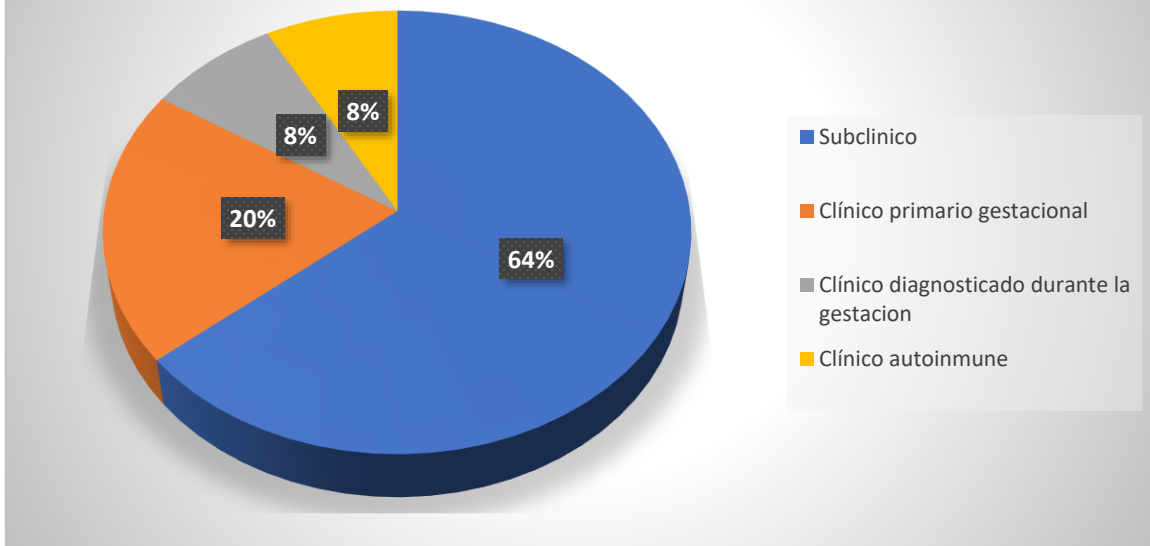
Tabla 3: Valores de T4L en pacientes diagnosticadas con hipotiroidismo durante la gestación.

A las pacientes que fueron diagnosticadas con hipotiroidismo durante el embarazo (n=50) se les solicitó la toma de anticuerpos antitiroideos (antitiroperoxidasa y antititoglobulinas) de las cuales el 8% (n=4) 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:

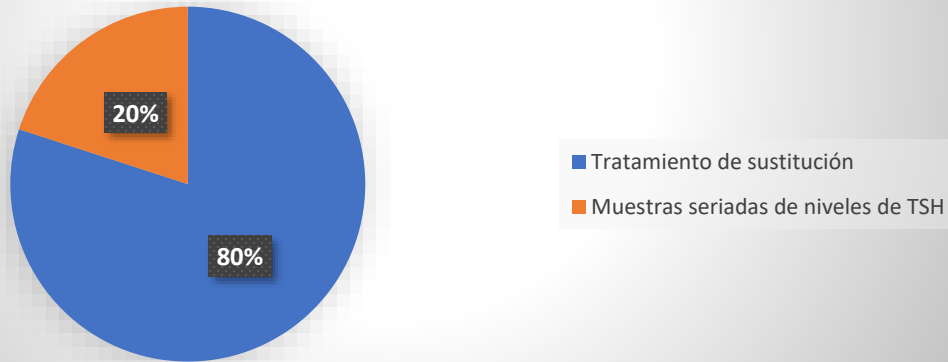
- Hipotiroidismo subclínico en un 64% (n=32).
- Hipotiroidismo clínico primario pregestacional en un 20% (n=10), donde cabe destacar que el 50% (n=5) tenía como etiología una tiroiditis pregestacional, el 40% (n=4) tenía etiología desconocida y el 10% (n=1) tenía como etiología antecedente de tiroidectomía total secundario a cáncer papilar de tiroides.
- Hipotiroidismo clínico diagnosticado durante la gestación en un 8% (n=4).
- Hipotiroidismo clínico autoinmune en un 8% (n=4). (Gráfica 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 75% (n=32) requirieron tratamiento de sustitución, el 25% (n=8) 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 3 % (n=1) 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)

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



Las pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo clínico primario pregestacional (n=10) 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=4), hipotiroidismo clínico autoinmune (n=4) 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=45) no requirió ajuste posterior de dosis, sin embargo un 10% (n=5) requirió ajuste de dosis, donde el 10% (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.

De las pacientes valoradas por el servicio de Medicina Materno Fetal con diagnóstico de hipotiroidismo en el embarazo un 60 % (n=30) 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 30% (n=9).

Bajo riesgo de preeclampsia temprana en un 70% (n=21).

Alto riesgo de parto pretérmino en un 20% (n=6).

Bajo riesgo de parto pretérmino en un 80% (n=24).

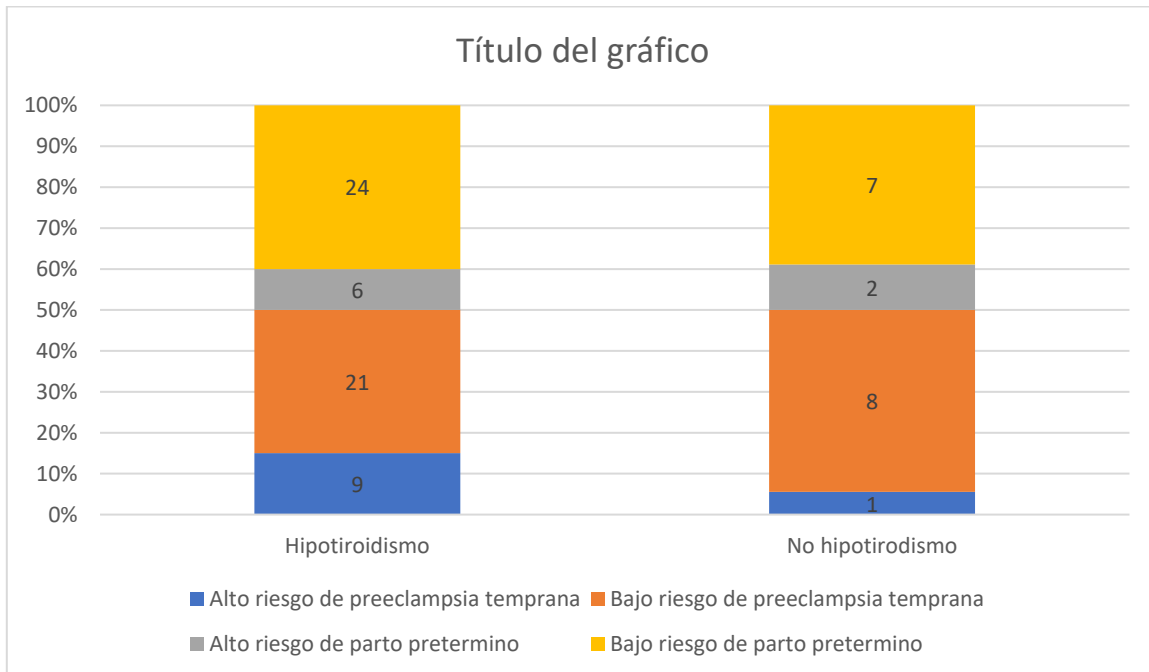
De las pacientes sin diagnóstico de hipotiroidismo el 30% (n=9) contaba con ultrasonido de tamizaje universal del primer trimestre o ultrasonido genético el cual nos arrojó un riesgo para preeclampsia y parto pretérmino como se describe a continuación:

Alto riesgo de preeclampsia temprana (previo a la semana 34) en un 3.3 % (n=1).

Bajo riesgo de preeclampsia temprana en un 96.6 % (n=8).

Alto riesgo de parto pretérmino en un 6.6 % (n=2).

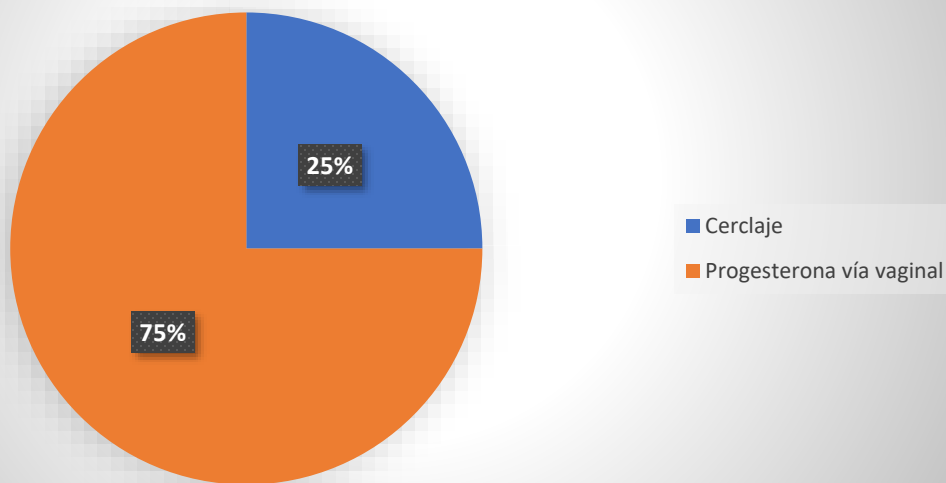
Bajo riesgo de parto pretérmino en un 93.3 % (n=7). (Grafica 6)



Todas las pacientes detectadas en el ultrasonido estructural como alto riesgo para preeclampsia en el servicio de Medicina Materno Fetal fueron tratadas 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=8) un 25% (n=2) fueron candidatas a colocación de cerclaje cervical y el 75% restante (n=6) fueron adicionadas con progesterona vía vaginal a razón de 200 mg cada 12 hrs.

Manejo de pacientes con alto riesgo de parto pretermino



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 con diagnóstico de hipotiroidismo (n=50) encontramos que el 60% (n=30) 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 30% (n=15) de estas pacientes presentó un feto con una percentil de crecimiento menor a la P-20, de las cuales el 60% (n=9) fueron pacientes con hipotiroidismo subclínico, el 13.3% (n=2) fueron pacientes con hipotiroidismo clínico pregestacional y el 26.7% restante (n=4) fueron pacientes con hipotiroidismo clínico autoinmune;

El 70% (n=35) de las pacientes restantes presentaron una curva de crecimiento a la semana 28 con percentil normal. (Tabla 4 y Gráfica 8)

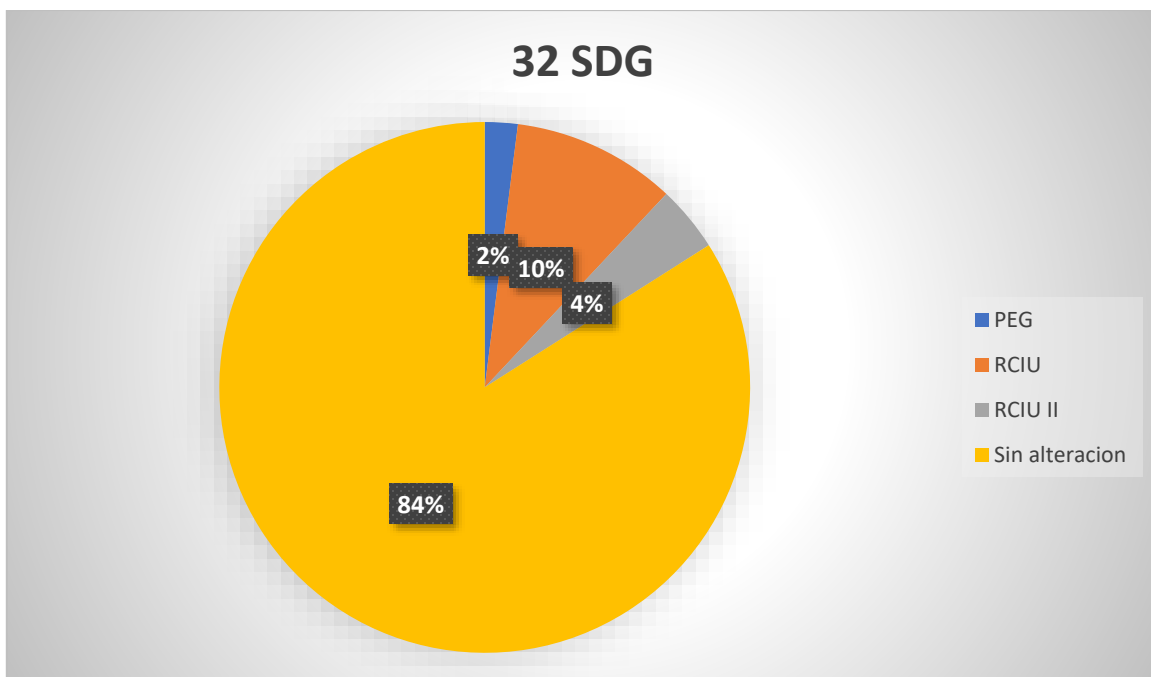
Total de pacientes del estudio con hipotiroidismo en la gestación.	Número de pacientes que empezaron curva de crecimiento a las 28 SDG.	Número de pacientes que en curva de semana 28 contaron con percentil > a 20.	Número de pacientes que en curva de semana 28 contaron con percentil < 20.
50	30	15	35

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

De las pacientes evaluadas sin diagnóstico de hipotiroidismo, se encontró que el 40% (n=20) 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 2% (n=1) de estas pacientes presentó un feto con una percentil de crecimiento menor a la 20 y cabe destacar que no contaba con ningún tipo de comorbilidad.

En el punto de corte de la semana 32 encontramos que el 100% de nuestras pacientes (n=50) tuvo curva de crecimiento donde se encontró que el 2% (n=1) se clasificó como feto pequeño para la edad gestacional (PEG), el 10% (n=5) 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 82% (n=42) no presentó alteración del percentil de peso en la curva de crecimiento.

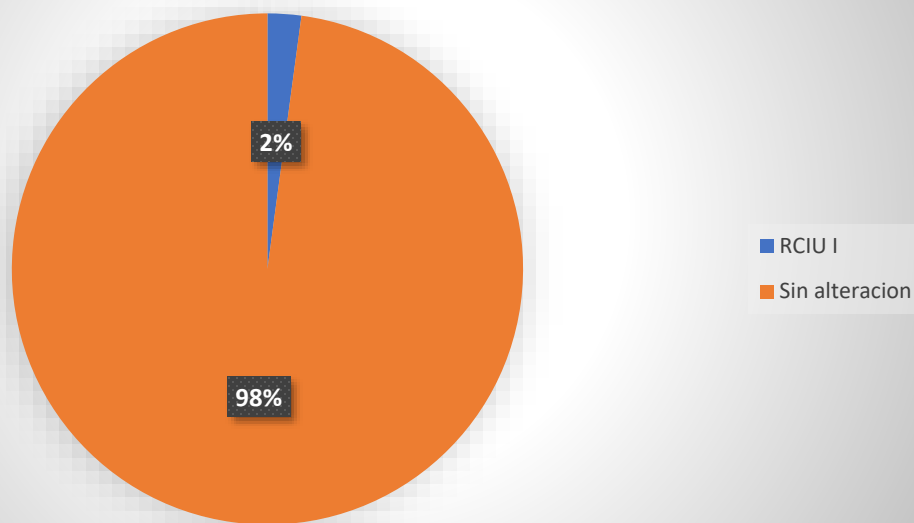
(Distribución de pacientes con hipotiroidismo y embarazo en la curva de crecimiento de la semana 32 de acuerdo a percentil de peso fetal.)



Mientras que en el punto de corte de la semana 32, encontramos que el 100% (n=50) de las pacientes sin diagnóstico de hipotiroidismo tuvo curva de crecimiento, donde se encontró que el 2% (n=1) se clasificó como RCIU tipo I y el 98% (n=46) no presentó alteración del percentil de peso en la curva de crecimiento.

(Distribución de pacientes sin hipotiroidismo en el embarazo en la curva de crecimiento de la semana 32 de acuerdo a percentil de peso fetal)

Distribución de pacientes sin hipotiroidismo en el embarazo en la curva de crecimiento de la semana 32



Debido a que para la semana 32 se recabaron laboratorios de rutina del 100% de pacientes (n=50) 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 hr poscarga <180 mg/dL y 2 hrs 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 30% de las pacientes (n=15) donde el 60% (n=9) contaba con el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico, el 20% (n=3) contaba con hipotiroidismo clínico pregestacional y el 20% (n=3) contaba con hipotiroidismo clínico diagnosticado durante la gestación.

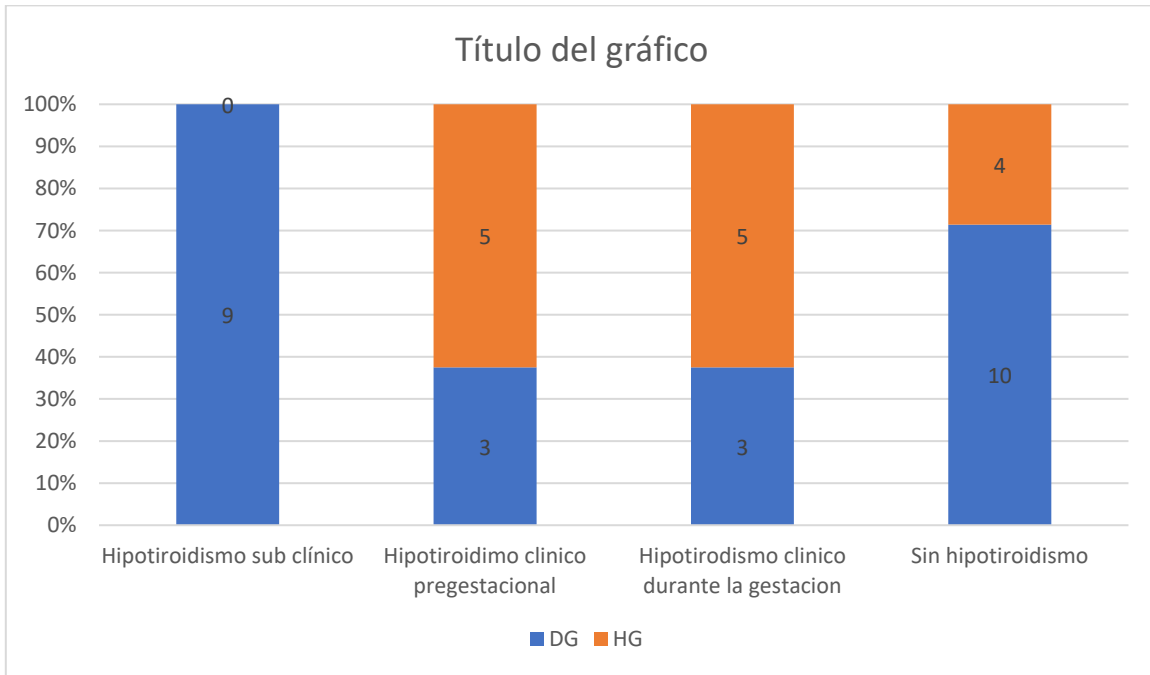
Hipertensión gestacional (HG) en un 20% de las pacientes (n=10) donde el 50% (n=5) contaba con el diagnóstico de hipotiroidismo clínico diagnosticado en la gestación y el 50% (n=5) contaba con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico.

En la pacientes sin hipotiroidismo en la semana 34 se recabaron los laboratorios de rutina del 100% (n=50) de sus pacientes, así como su evaluación general, por lo que se decidió que este momento fuera donde se registraran las comorbilidades asociadas con la siguiente distribución:

Diabetes gestacional (DG) en un 20% de las pacientes (n=10).

Hipertensión gestacional (HG) en un 8% de las pacientes (n=4).

(Incidencia de comorbilidades en pacientes con hipotiroidismo en la gestación vs. gestantes sin hipotiroidismo)



La edad gestacional de finalización del embarazo de pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo en la gestación se presentó en un 30% (n=15) 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 60% (n=9) presentó nacimiento en la semana 36, un 20% (n=3) presentó nacimiento en semana 34 y un 20% (n=3) presentó nacimiento en semana 35 y los tres diagnósticos más comunes asociados a nacimiento pretérmino fueron:

Preeclampsia en un 40% (n=6)

Amenaza de parto pretérmino no remitido en un 27 % (n=4)

Restricción del crecimiento intrauterino en un 33% (n=5)

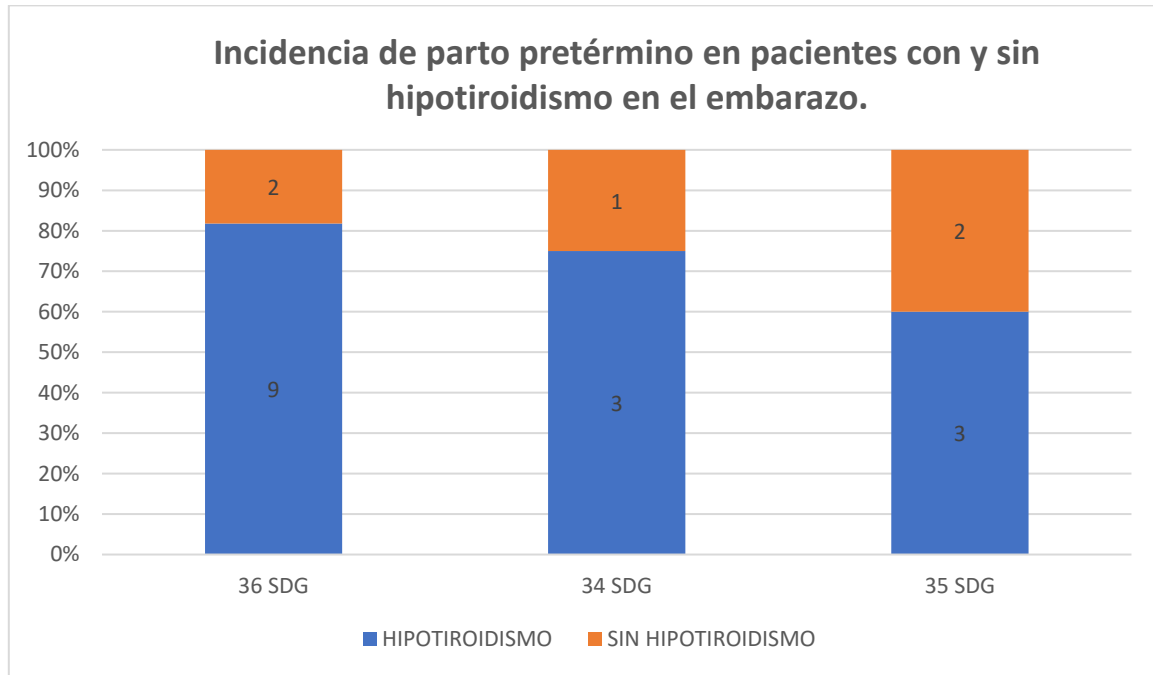
La edad gestacional de finalización del embarazo de pacientes sin diagnóstico de hipotiroidismo se presentó en un 10% (n=5) pretérmino con una media de edad gestacional de 35 SDG, una mediana de 35 SDG y una moda de 35 SDG con un valor máximo de 36 SDG y un valor mínimo de 34 SDG, Un 20% (n=1) presentó 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).

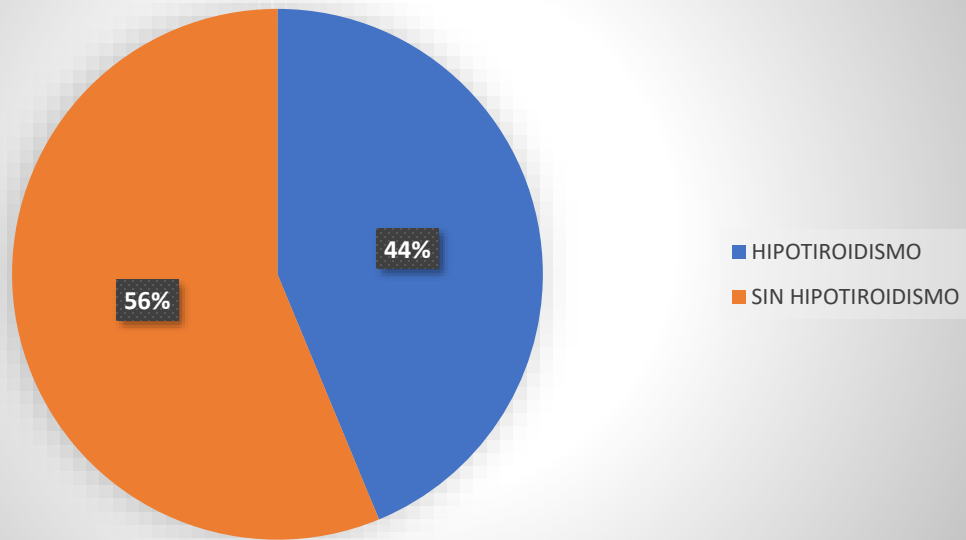
(Incidencia de parto pretérmino en pacientes con y sin hipotiroidismo en el embarazo.)



Los nacimientos a término en las pacientes con hipotiroidismo en la gestación fueron de un 70% (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 sin diagnóstico de hipotiroidismo fueron de un 90% (n=45) 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.

Grafica comparativa de nacimientos de embarazos con hipotiroidismo y sin hipotiroidismo

NACIMIENTOS A TERMINO



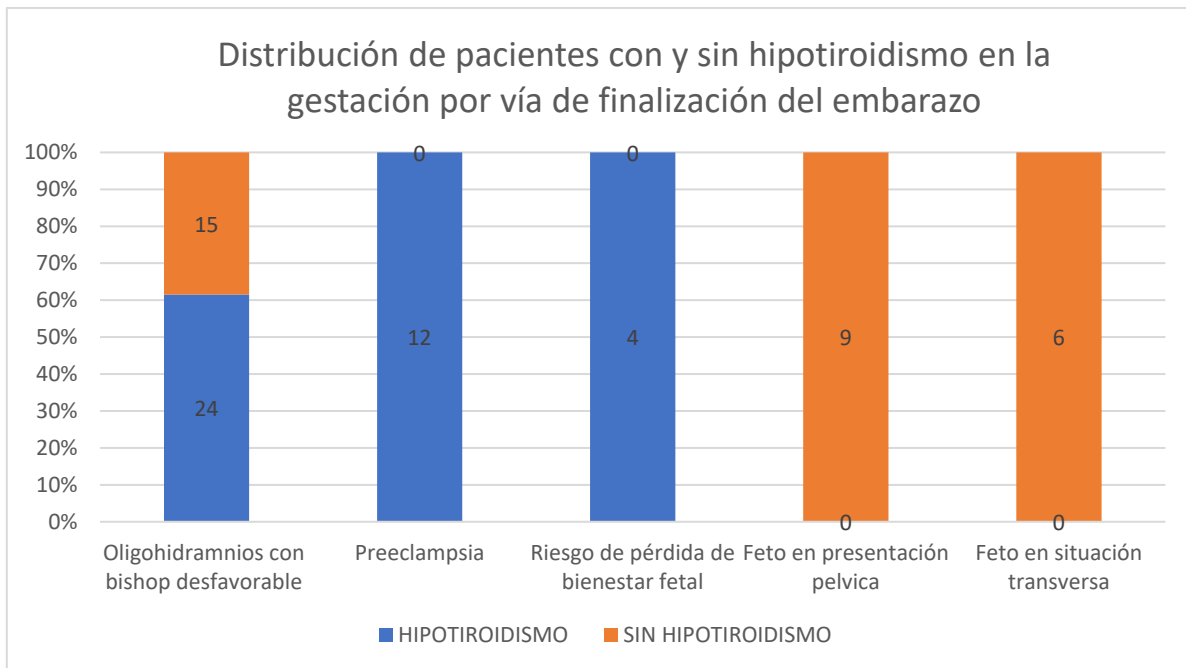
La vía de finalización del embarazo para las pacientes con hipotiroidismo en la gestación fue de un 80% (n=40) por vía abdominal y un 20% (n=10) por vía vaginal, donde las principales indicaciones de cesárea fueron:

- Oligohidramnios con bishop desfavorable en un 60% (n=24)
- Preeclampsia en un 30% (n=12)
- Riesgo de pérdida del bienestar fetal en un 10% (n=4)

La vía de finalización del embarazo para las pacientes sin diagnóstico de hipotiroidismo fue de un 60% (n=30) por vía abdominal ó cesárea y un 40% (n=20) por vía vaginal, donde las principales indicaciones de cesárea fueron:

- Oligohidramnios con bishop desfavorable en un 50% (n=15)
- Feto en presentación pélvica en un 30% (n=9)
- Feto en situación transversa en un 20% (n=6).

(Distribución de pacientes con y sin hipotiroidismo en la gestación por vía de finalización del embarazo)

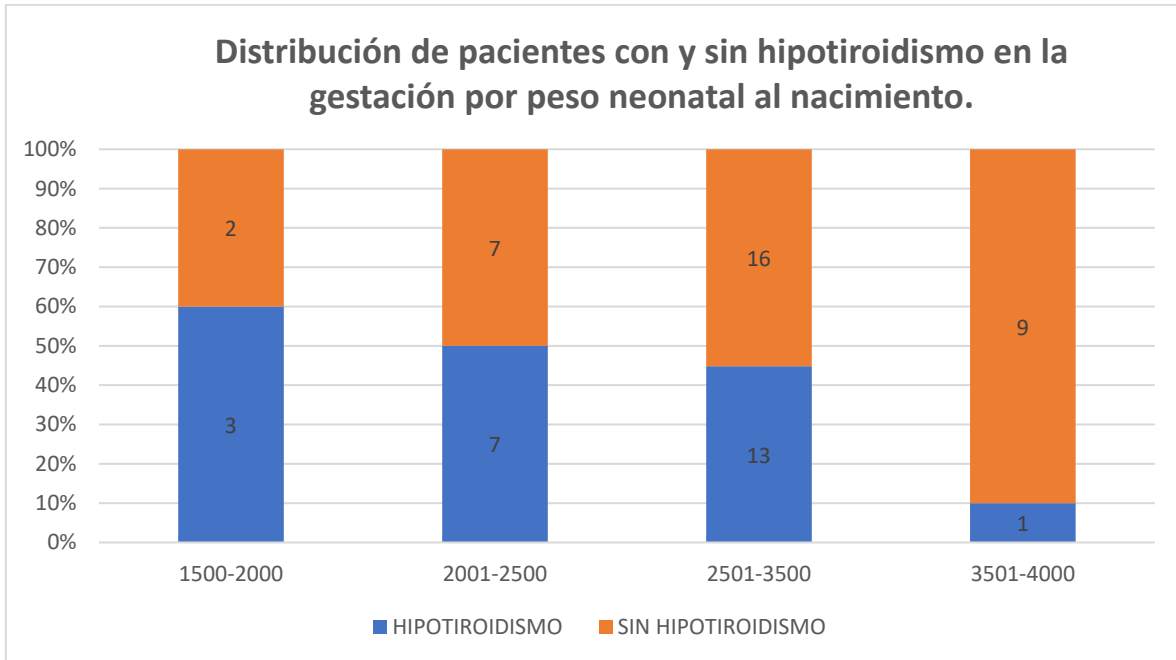


Con respecto al peso al nacer se encontró la siguiente información:

Pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo en la gestación sin comorbilidad asociada (n=25) se encontró que un 12 % (n=3) obtuvo un peso al nacer de entre 1500-2000 gr, un 28% (n=7) obtuvo un peso al nacer de entre 2001-2500 gr, un 52% (n=13) obtuvo un peso al nacer eutrófico (2500-3500 gr) y un 2% (n=1) obtuvo un peso al nacer de entre 3501 y 4000 gr.

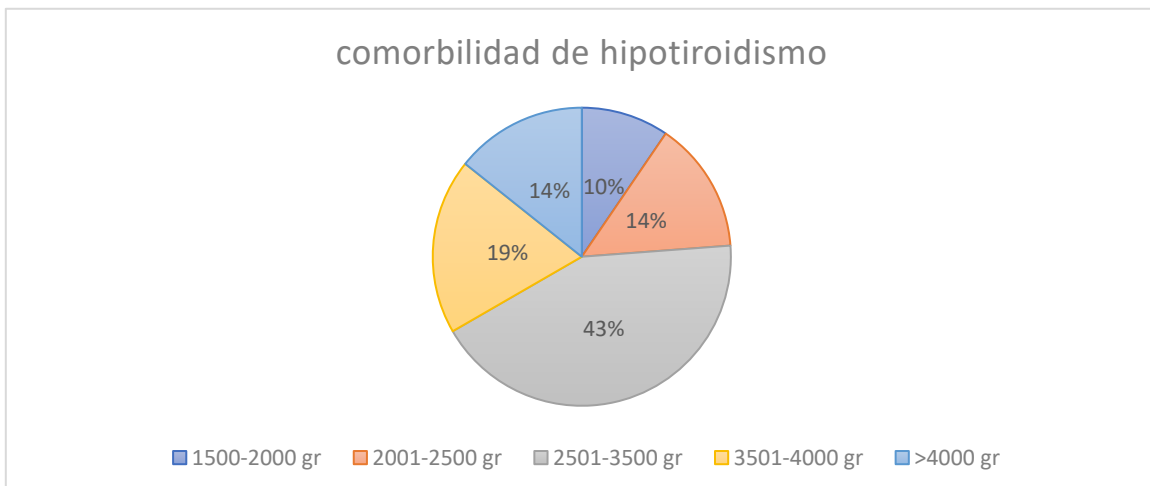
Pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo en la gestación con comorbilidades asociadas (n=25) se encontró que un 8% (n=2) obtuvo un peso al nacer de entre 1500-2000 gr, un 28% (n=7) obtuvo un peso al nacer de entre 2001-2500 gr, un 68% (n=16) obtuvo un peso al nacer eutrófico (2500-3500 gr)

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



Pacientes sin diagnóstico de hipotiroidismo en la gestación y sin comorbilidades asociadas (n=30) 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 87% (n=26) obtuvo un peso al nacer eutrófico (2500-3500 gr) y un 7% (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=20) 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.



DISCUSIÓN

El presente estudio partió de una muestra de 110 pacientes embarazadas valoradas en el Servicio de Medicina Materno Fetal de las cuales 10 fueron eliminadas del mismo. De la muestra final de 100 pacientes, 50 casos (50%) fueron pacientes embarazadas sin hipotiroidismo y 50 casos (50%) fueron pacientes embarazadas con hipotiroidismo valoradas por el Servicio de Medicina Materno Fetal con el objetivo de determinar cual es la incidencia de resultados perinatales adversos en las pacientes con alteración de función tiroidea, ya que según la literatura mundial dicho factor otorga un aumento de riesgos de desarrollo de preeclampsia, parto pretérmino, bajo peso al nacer y restricción del crecimiento fetal.

Del total de embarazos (n=100) evaluados en estudio la edad más prevalente de embarazo en nuestro medio fue de los 31-35 años (40%, n=40), en cuanto a las pacientes embarazadas con diagnóstico de hipotiroidismo (n=50) se encontró que las pacientes con edad >35 años o edad materna de riesgo fueron el grupo con mayor prevalencia (38%, n=19), 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=50) se observó que la edad gestacional más común de diagnóstico fue el segundo trimestre (62.5%, n=25), lo cual no corresponde con la literatura, ya que se considera que el primer trimestre es el que más afecta a la glándula tiroides secundario a todo el efecto hormonal del embarazo y por consecuencia el de mayor diagnóstico, esta discordancia la atribuimos a que nuestro servicio 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)

CONCLUSIONES

Se recabo información de 100 pacientes embarazadas de los grupos con hipotiroidismo y sin hipotiroidismo, encontrando que durante el segundo trimestre de la gestación fue más frecuente el diagnóstico 62.5% (n=25) en nuestro medio, además que el fenotipo más común de hipotiroidismo fue el subclínico 64% (n=32) con necesidad de iniciar tratamiento de sustitución en un 75% (n=32)

respecto a tamizajes ultrasonográficos en ultrasonido genético y estructural se encontró que las pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo en el embarazo presentaron mayor riesgo de preeclampsia temprana 30% (n=9) y 20% de parto pretérmino (n=6) en comparación con población sana.

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, donde 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 solamente para la incidencia de diabetes gestacional, parto pretérmino y bajo peso al nacer.

BIBLIOGRAFIA

1. Korevaar TIM. 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* [Internet]. 2017;27(3):309–11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2017.29040.tko>
2. fundación medicina fetal barcelona. Tiroides y embarazo [Internet]. *Medicinafetalbarcelona.org*. [citado el 3 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://portal.medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/tiroides-y-embarazo.html>
3. Juan Carlos Garnica Cuellar DDSMM. diagnostico y tratamiento de hipotiroidismo primario y subclinico en el adulto. Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-265-10. el 11 de marzo de 2016;25–28.
4. Fernandez Vaglio R, Pérez Céspedes N. Actualización sobre patología tiroidea durante el embarazo: Hipotiroidismo e hipertiroidismo. *Rev Medica Sinerg* [Internet]. 2020 [citado el 3 de marzo de 2023];5(10):e491. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/491>
5. Abalovich M, Alcaraz G, Ase E, Bergoglio L, Cabezon C, Gutierrez S, et al. Guía de tiroides y embarazo. *Rev Argent Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 [citado el 3 de marzo de 2023];53(1):5–15. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-argentina-endocrinologia-metabolismo-185-articulo-guia-tiroides-embarazo-S0326461016300079>
6. López Galera RM, Castiñeiras Ramos D, Rocha H. Neonatal screening for congenital hypothyroidism. *Rev Esp Salud Publica* [Internet]. 2021 [citado el 3 de marzo de 2023];95. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33496272/>
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*. 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>

