



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"**

**"FRECUENCIA DE RESULTADOS PERINATALES Y OBSTÉTRICOS ADVERSOS DE MUJERES  
GESTANTES CON HIPOTIROIDISMO EN EL HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA  
GONZÁLEZ" EN EL PERIODO FEBRERO 2013- DICIEMBRE 2022."**

**TÉSIS:**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**PRESENTA:**

**DRA. ESMERALDA TECUANHUEHUE PAULINO**

**ASESOR:**

**DRA. ISELA JULIANA BARRITA DOMÍNGUEZ  
MÉDICO ADSCRITO A LA DIVISIÓN DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DEL HOSPITAL  
GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"**

**CIUDAD DE MÉXICO FEBRERO, 2024**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

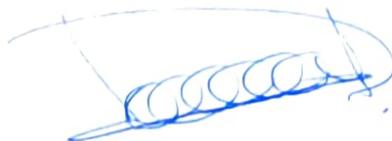
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

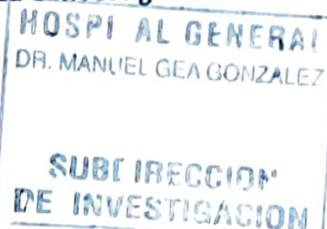
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"**

**AUTORIZACIONES**



**Dra. Lorena Hernández Delgado**  
**Director (a) de la Dirección de Enseñanza e Investigación**



**Dra. Rosa Patricia Vidal Vázquez**  
**Subdirectora de Investigación Biomédica**

**Dr. Jorge Román Audifred Salomón**  
**Profesor Titular del Curso de Ginecología y Obstetricia**

**Dra. Isela Juliana Barrita Domínguez**  
**Asesor de tesis**

Este trabajo de tesis con número de registro: **11-56-2023** presentado por la **Dra. Esmeralda Tecuanhuehue Paulino** y se presenta en forma con visto bueno por el tutor principal de la tesis **Dra. Isela Juliana Barrita Domínguez** con fecha de 14 de agosto del 2023 para su impresión final.



---

**Dra. Rosa Patricia Vidal Vázquez**  
**Subdirectora de Investigación Biomédica**



---

**Dra. Isela Juliana Barrita Domínguez**  
**Investigador Principal**

**“Frecuencia de resultados perinatales y obstétricos adversos de mujeres gestantes con Hipotiroidismo en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en el periodo Febrero 2013-Diciembre 2022.”**

Este trabajo fue realizado en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en la División de Ginecología y Obstetricia bajo la dirección de la Dra. Isela Juliana Barrita Domínguez con el apoyo de la Dra. Paola Vázquez Cárdenas y adscritos de la División quienes orientaron y aportaron a la conclusión de este trabajo.

**COLABORADORES:**



---

**Dra. Isela Juliana Barrita Domínguez**  
**Investigador Principal**



---

**Dra. Esmeralda Tecuanhuehue Paulino**  
**Investigador Asociado Principal**

## **AGRADECIMIENTOS**

Gracias a mis padres, Vicente y Agapita, por inculcar en mi la curiosidad y el amor por la medicina y acompañarme incondicionalmente en cada peldaño de este camino.

A mi hermano David, mi compañero de aventuras, quien siempre me impulsó a cumplir mis sueños.

A mis abuelos, Concepción, Adolfo, Emilio y Rafaela, mis estrellas en el cielo, de quienes aprendí la importancia y lo alto que nos puede llevar la perseverancia.

A José Adrian Llarena González por su paciencia, amor y constantes palabras de aliento.

A Memo, Chio, Dianis y Fers, por sus enseñanzas, paciencia y risas compartidas.

A Kath, May, Poncho y Rox por ser los mejores compañeros y hermanos que el destino pudo haber puesto en mi vida.

A Marifer, Clau, Itzel y Héctor por permitirme enseñarles un poco de lo bella que puede ser la Ginecología y Obstetricia y la amistad forjada.

A mis maestros, pacientes y a mi casa, el Hospital Gea González, por todo el aprendizaje y crecimiento profesional y personal que me ayudaron a alcanzar.

## ÍNDICE

RESUMEN .....	7
ANTECEDENTES.....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: .....	11
OBJETIVO GENERAL:.....	11
OBJETIVO (S) ESPECIFICO (S): .....	11
CRITERIOS DE SELECCIÓN .....	12
PROCEDIMIENTOS:.....	13
VALIDACIÓN DE DATOS: .....	13
RESULTADOS .....	14
DISCUSIÓN .....	18
CONCLUSIONES .....	30
REFERENCIAS .....	32
ANEXOS.....	34

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La disfunción tiroidea afecta al 2-3% de los embarazos, subclínica en el 10%, y clínica en 0.2%- 5% de los embarazos, su asociación con riesgos obstétricos y perinatales adversos es significativa. **OBJETIVO GENERAL:** Describir la frecuencia de resultados perinatales y obstétricos adversos de mujeres gestantes con Hipotiroidismo. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio observacional, descriptivo, retrolectivo y transversal de expedientes de mujeres embarazadas con diagnóstico de hipotiroidismo realizado en el periodo antenatal o gestacional con control prenatal y resolución de evento obstétrico en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en Febrero 2013- Diciembre 2022, con estadística descriptiva de los resultados perinatales y obstétricos adversos. **RESULTADOS:** Se incluyó una muestra final de 142 pacientes. Se encontró una incidencia de Hipotiroidismo en el embarazo de 1.34%, el 59.9% se trataba de pacientes con hipotiroidismo subclínico y el 40.1% clínico. Con una TSH al diagnóstico de 5.84 mUI/l, y postratamiento de 2.77 mUI/L, alcanzando en 45.07% metas terapéuticas. El 32.4% de las pacientes presentó autoinmunidad tiroidea. El tratamiento oportuno se realizó en el 45.1% de las pacientes, con dosis ponderal promedio de 1.6 mcg/kg/día de levotiroxina. Resultados perinatales: 53.5% presentó resolución vía cesárea, con una media de edad gestacional al nacimiento de 38.4 semanas, incidencia de prematuridad en 14.1%, bajo peso al nacimiento en 16.9%, malformaciones congénitas en 7% e ingreso hospitalario en el periodo neonatal 83%. Resultados obstétricos: incidencia de 3.52% de Pérdida gestacional, en 16.8% de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, 9.8% con trastornos hipertensivos del embarazo, 2.8% presentaron hemorragia obstétrica y en el 10.4% otras complicaciones. Sin asociación de riesgo, estadísticamente significativa entre la autoinmunidad tiroidea frente a resultados obstétricos adversos. **CONCLUSIONES:** En este estudio la prevalencia de hipotiroidismo en el embarazo no difirió de la reportada a nivel mundial. Existió predominancia de diagnóstico de esta entidad durante el embarazo de manera no oportuna (edad gestacional >9SDG), así como una instauración de tratamiento posterior a este periodo lo cual se encuentra fuera de lo recomendado por diversas Guías Internacionales con el fin de disminuir la incidencia de diversas complicaciones. Debido a la mayor frecuencia de autoinmunidad tiroidea reportada respecto a otras poblaciones y ser una zona no endémica de deficiencia de yodo, se infiere que la Presencia de Anticuerpos Antitiroideos es la principal causa de disfunción tiroidea durante el embarazo en nuestra población. Se encontró una incidencia significativamente más baja de resultados perinatales adversos respecto a lo reportado en la literatura, incluso de trastornos hipertensivos del embarazo, sin asociación de riesgo estadísticamente significativa entre la autoinmunidad tiroidea y estos desenlaces. Deduciendo que, el tratamiento ejerce efecto benéfico pese a no alcanzar la meta de tratamiento. La incidencia de cesárea y de hospitalización neonatal fue mayor a lo reportado en la población general, sin evidencia que justifique dichas conductas, por lo que se deben evitar estas intervenciones, para disminuir el riesgo de complicaciones asociadas. Al no contar con un grupo control frente al cual comparar nuestros hallazgos para determinar el beneficio del tratamiento a base de levotiroxina, se sugiere la realización de estudios prospectivos de Cohorte en población Mexicana.

## ANTECEDENTES

El embarazo es un estado de estimulación tiroidea excesiva, que conlleva un aumento del tamaño tiroideo de 10% en áreas con suficiente ingesta de yodo, mientras que, en regiones con aporte insuficiente, este aumenta hasta a 20-40%. Además, por los cambios del embarazo y de la hormona Gonadotropina coriónica humana (HCG), la producción de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) aumenta hasta en 50%, provocando un aumento de los requerimientos de ingesta de yodo proporcional (hasta el 50%). Los niveles de TSH disminuyen, especialmente en el primer trimestre, esta modificación es bien tolerada en zonas con ingesta suficiente de yodo, ya que el yodo de depósitos endógenos permite la adaptación; sin embargo, en zonas con ingesta deficiente, estas adaptaciones causan cambios significativos durante el embarazo. (1)

En pacientes que presentaban disfunción tiroidea previo al embarazo, estos cambios hormonales se magnifican, llevando a resultados obstétricos adversos. La prevalencia de disfunción tiroidea en el embarazo ocurre en el 2-3% de los embarazos y la disfunción subclínica alcanza 10% de los embarazos, con la autoinmunidad aún más prevalente e infradiagnosticada. (1)

El hipotiroidismo durante el embarazo se define como la presencia de Hormona Estimulante de Tiroides (TSH) aumentada y Hormona Tiroxina libre (T4L) disminuida con concentraciones fuera del rango de referencia para el trimestre gestacional, lo que previene la mala clasificación de la disfunción tiroidea; De acuerdo con las Guías del 2017 de la Asociación Americana de Tiroides para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades de la tiroides durante el embarazo y el posparto (2), los valores de referencia de TSH, para cada trimestre gestacional son los siguientes:

- Primer trimestre: 0.1 a 2.5 mIU/L
- Segundo trimestre: 0.2 a 3.0 mIU/L
- Tercer trimestre: 0.3 a 3.0 mIU/L (2)

Es importante tener en cuenta que estos valores de referencia pueden variar según el laboratorio que realice las pruebas y que los valores específicos para cada mujer pueden ser diferentes en función de su etnia, historial clínico y otros factores individuales, por lo que dicha Asociación, recomienda el uso de valores de referencia para cada población, sin embargo, los mismos no se encuentran definidos para la población mexicana.

(2)

El principal factor etiológico de hipotiroidismo a nivel mundial es la deficiencia de yodo, sin embargo, la enfermedad tiroidea autoinmune (Tiroiditis de Hashimoto) es la causa más frecuente en áreas con nutrición adecuada. Se han encontrado autoanticuerpos tiroideos en 30-60% de las mujeres con elevación de TSH; aunque debe considerarse que la positividad de estos no necesariamente representa disfunción tiroidea y hasta el 10-20% de las mujeres con anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea (TPOAb) positivos se mantienen eutiroideas durante el embarazo. Las mujeres con TPOAb positivos al inicio del embarazo están propensas a presentar hipotiroidismo subclínico durante el embarazo o disfunción tiroidea posterior al evento obstétrico. Pese a la gran prevalencia de autoinmunidad (aproximadamente 6-20% de las mujeres en edad reproductiva con función tiroidea normal), no existe consenso de las complicaciones materno-fetales de esta en mujeres eutiroideas, por lo que el tamizaje de pacientes con anticuerpos tiroideos aún es controversial (3, 4, 5).

El hipotiroidismo clínico materno ha sido reportado en 0.2-5% de los embarazos y asociado con un riesgo aumentado de resultados adversos del embarazo y efectos en detrimento del desarrollo neurocognitivo tales como prematuridad, bajo peso al nacimiento, pérdida gestacional (60%), bajo coeficiente intelectual posterior al nacimiento, riesgo de óbito e hipertensión gestacional (3,5).

La pérdida gestacional temprana ocurre de manera natural en 30% de los embarazos. Se ha sugerido asociación entre concentraciones altas de TSH y pérdida gestacional, aumentando esta pérdida con valores mayores de TSH (concentración de TSH superior a la percentila 95), el cual aumenta con positividad de TPOAb, TGIAb o ambos, con un aumento de 2 a 5 veces la incidencia, incluso en mujeres eutiroideas (3, 4). Por su parte, la relación entre los trastornos hipertensivos del embarazo y el hipotiroidismo no ha sido del todo confirmada (3).

El efecto detrimental de la hipofunción en tiroides materna sobre el desarrollo neurocognitivo es menos claro. Se han encontrado casos con disminución de 7 puntos de Coeficiente intelectual en hijos de madres no tratadas, así como indicadores del retraso en el desarrollo motor, del lenguaje y de la atención en niños de 7 a 9 años. Dichos efectos se han asociado también a la positividad de TPOAb. Sin embargo, algunos otros estudios han mostrado que no existe mejoría en el coeficiente intelectual a los 3 años de hijos de madres hipotiroideas o hipotiroxinemia aislada tratadas con 150 microgramos/día de levotiroxina (LT4). Así mismo, se ha teorizado que el momento de la gestación en el que se inicia la administración de levotiroxina (LT4) juega un rol importante en el efecto de dicha intervención, siendo oportuno iniciarlo previo al término del primer trimestre (2).

Adicionalmente, se ha reportado aumento de la prevalencia de anemia, hemorragia obstétrica, óbito y distrés respiratorio asociado con hipotiroidismo. Mientras que no se ha observado asociación entre la función tiroidea y mortalidad perinatal ni en peso neonatal mayor de 4000 gramos (3).

Por su parte, el hipotiroidismo subclínico, se define como una forma leve de hipotiroidismo que cursa con TSH elevada por encima del valor de referencia con tiroxina libre (FT4) normal. Esta condición está presente en el 2-2 a 68% de los embarazos y se ha asociado de manera variable con efectos gestacionales adversos en la mayoría de los estudios, sin que se reporte la presencia o ausencia de Anticuerpos antiperoxidasa (TPOAb). Entre los efectos del hipotiroidismo subclínico se encuentran: pérdida gestacional, prematuridad, muerte fetal, trastornos hipertensivos gestacionales, diabetes gestacional, sufrimiento fetal, ruptura prematura de membranas, abrupcio placentario, bajo peso al nacimiento, APGAR menor a 7 puntos y resultados neurocognitivos adversos en la descendencia con menor coeficiente intelectual y disfunción del desarrollo (3, 5, 1, 2). También se han reportado disminución en puntajes de pruebas psicomotoras de la descendencia de mujeres con FT4 por debajo de la percentila 10, a pesar de niveles normales de TSH, así como disminución en coeficiente intelectual, retraso del lenguaje, función motora alterada, menor circunferencia cefálica, riesgo aumentado de autismo de los hijos de estas pacientes. (3)

A pesar de su relevancia, el impacto del tratamiento del hipotiroidismo sobre los eventos adversos ha sido poco explorado. Existen pocos estudios que reporten el impacto del tratamiento con levotiroxina en las complicaciones obstétricas de pacientes con hipotiroidismo, sin embargo, los estudios que existen indican reducción de resultados adversos en pacientes tratadas quienes padecían hipotiroidismo moderado (TSH >2.5 mUI/L) y con TPOAb positivo. Se ha observado disminución en la frecuencia de prematuridad y pérdida gestacional (disminución de frecuencia reportada de 16% hasta 0%). Por lo anterior, el tratamiento se recomienda incluso para pacientes con hipotiroidismo subclínico y con énfasis en pacientes con reporte de autoinmunidad, siendo suficiente en la mayoría de los casos una dosis de 50 mcg/día de levotiroxina para un tratamiento efectivo. Por otro lado, no se han encontrado beneficios en el desarrollo neurológico ni en el tratamiento de pacientes con hipotiroxinemia aislada (3, 4).

El suministro de T4 es crucial para el desarrollo del cerebro fetal, ya que la T3 del sistema nervioso central deriva de la T4 de origen materno, la cual es transportada de manera activa. Por esta razón, el tratamiento de elección consiste en levotiroxina (LT4) (3).

A pesar de que el hipotiroidismo no tratado o con manejo incompleto puede afectar adversamente el embarazo, no se identifican datos que sugieran que las mujeres con hipotiroidismo clínico o subclínico que tienen adecuado manejo tengan un riesgo aumentado de complicaciones obstétricas, por lo que no existe indicación de evaluación o vigilancia obstétrica extra. (3)

Es relevante conocer los resultados perinatales u obstétricos de mujeres gestantes con hipotiroidismo en periodos amplios de tiempo, dada su importante magnitud en prevalencia en mujeres.

#### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

¿Cuál es la Frecuencia de resultados perinatales y obstétricos adversos de mujeres gestantes con Hipotiroidismo en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en el periodo Febrero 2013- Diciembre 2022?

#### **OBJETIVO GENERAL:**

Describir Frecuencia de resultados perinatales y obstétricos adversos de mujeres gestantes con Hipotiroidismo en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en el periodo Febrero 2013- Diciembre 2022

#### **OBJETIVO (S) ESPECIFICO (S):**

- Describir las características clínicas y demográficas de las mujeres embarazadas con hipotiroidismo clínico o subclínico.
- Determinar la frecuencia de presencia de anticuerpos antitiroideos (AntiTPOAb y AntiTGIAb) y describir la incidencia de resultados perinatales adversos bajo esta condición clínica.
- Reportar la frecuencia de trastornos hipertensivos gestacionales en mujeres con hipotiroidismo clínico o subclínico antes o durante la gestación.
- Describir frecuencia de uso de tratamiento oportuno y a la dosis adecuada a lo largo de los años incluidos en el estudio.
- Describir la frecuencia de la incidencia de resultados obstétricos y perinatales adversos en mujeres con hipotiroidismo durante el embarazo en los años incluidos en este estudio.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se propuso un estudio observacional, descriptivo, retrolectivo y transversal. Por medio de un muestreo no probabilístico de tipo intencional, se realizó un cálculo de muestra con base en la productividad registrada en la Unidad Tocoquirúrgica del año 2022, año en el que se atendieron 910 eventos obstétricos, de los cuales el 4.72% (n=43) se presentaron en pacientes con diagnóstico de Hipotiroidismo, por lo que en el periodo de Febrero 2013 a Diciembre 2022 se planteó un estudio de base poblacional con aproximadamente 426 pacientes. Por lo que se revisaron los expedientes de mujeres embarazadas con diagnóstico de hipotiroidismo realizado en el periodo antenatal o durante el embarazo con control prenatal y resolución de evento obstétrico realizados en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González" en el periodo Febrero 2013- Diciembre 2022.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### a) Criterios de inclusión:

- Expedientes de mujeres embarazadas con diagnóstico de hipotiroidismo realizado en el periodo antenatal o durante el embarazo que recibieron atención prenatal y que completaron su evento obstétrico en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González" durante el período de Febrero 2013- Diciembre 2022.
- Expedientes de mujeres embarazadas con reporte de análisis de niveles de TSH, T4L y anticuerpos antitiroideos.

### b) Criterios de exclusión:

- Expedientes clínicos no disponible en Archivo Clínico
- Expedientes clínicos incompletos o ausencia de datos de TSH y T4L o con datos no avalados por un Laboratorio Clínico certificado
- Expedientes de mujeres con embarazos gemelares o múltiples.
- Expedientes de mujeres con enfermedades tiroideas no relacionadas con el hipotiroidismo.
- Expedientes de mujeres con comorbilidades pregestacionales con posible influencia en resultados perinatales y obstétricos.

## **PROCEDIMIENTOS:**

Se revisó la productividad de las áreas de Consulta externa de Obstetricia, así como de la Unidad Tocoquirúrgica del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en el periodo de estudio, de las cuales se identificaron a aquellas pacientes con Diagnóstico de Hipotiroidismo diagnosticado con base en criterios de Guías ATA 2017 y que hayan tenido seguimiento prenatal, así como resolución del embarazo en dicho periodo.

Se solicitaron dichos expedientes al servicio de Archivo clínico, previa aprobación de este protocolo por parte de la Dirección de Enseñanza e investigación, así como del Comité de Ética del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

Se verificó que cumplieran con los criterios de inclusión. Se extrajeron datos en cuanto a antropometría, antecedentes clínicos relevantes, valores de pruebas de función tiroidea, así como eventos obstétricos y perinatales adversos identificados durante el curso del embarazo o la resolución de este.

Se registraron los datos en la hoja de captura de datos, con los cuales se elaboró una base de datos en Excel. Posteriormente se realizó el análisis de dichos datos en el programa estadístico STATA versión 17 (Serial 301709004787).

## **VALIDACIÓN DE DATOS:**

Se realizó estadística descriptiva para las variables generales que corresponden a características clínicas y demográficas de las mujeres embarazadas con hipotiroidismo clínico o subclínico. Se reportaron en medidas de tendencia central y dispersión, usando media  $\pm$  desviación estándar para las variables cuantitativas continuas, mediana (P50) y rango del P75 al P79 para las variables discretas. Para las variables categóricas, dicotómicas y ordinales, se reportó la frecuencia absoluta y la frecuencia relativa (porcentaje).

Se reportó la frecuencia de los resultados perinatales y obstétricos adversos, como prematurez, bajo peso al nacimiento, pérdida gestacional, así como de hemorragia obstétrica en mujeres diagnosticadas con hipotiroidismo clínico o subclínico antes o durante la gestación. Se reportaron frecuencias de todo el periodo de estudio.

Se calculó la frecuencia de presencia de anticuerpos antitiroideos (AntiTSl, AntiTPOAb y AntiTGIAb) y el cálculo de la frecuencia de resultados perinatales adversos estratificada por esta condición clínica. Se realizó una prueba de ji-cuadrada de Mantel-Hanzel para estos estratos.

Se calculó la frecuencia lápsica de hipertensión gestacional en mujeres con hipotiroidismo clínico o subclínico antes o durante la gestación.

Se calculó la frecuencia de uso de tratamiento oportuno y se describió la dosis ponderal a lo largo de los años incluidos en el estudio.

Se realizó una gráfica para visualizar la frecuencia de resultados obstétricos y perinatales adversos en mujeres con hipotiroidismo durante el embarazo en los años incluidos en este estudio

## **RESULTADOS**

Durante el periodo seleccionado, correspondiente a Febrero 2013 a Diciembre 2022, se atendieron en la Unidad Tocoquirúrgica del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” un total de 18, 999 eventos obstétricos, tras lo cual se seleccionaron como candidatas a 257 pacientes, quienes contaban con diagnóstico de hipotiroidismo durante el embarazo y cuyo control prenatal fue llevado a cabo en nuestra unidad, correspondiendo con una incidencia de 1.34% para dicha entidad durante el periodo de tiempo previamente establecido. Se solicitaron los expedientes clínicos de dichas pacientes, en la División de Archivo clínico, tras lo cual se eliminaron 68 pacientes por tratarse de números de registro incorrectos o no encontrarse disponibles en archivo clínico. Posterior a la revisión de estos, se aplicaron los criterios de exclusión previamente establecidos, por lo que se descartó 32 expedientes por presencia de comorbilidades pregestacionales y cuya presencia afectaría la incidencia de resultados perinatales y obstétricos adversos (tales como Diabetes Tipo 2, Hipertensión arterial crónica y enfermedades reumatológicas), 3 expedientes de pacientes con embarazos gemelares y 11 expedientes por ausencia de determinación pruebas de función tiroidea.

En la Tabla 1 se detallan las características generales de la población incluida en el presente estudio. La media de edad fue de 28.69 años (DS  $\pm$ 6.89), de las cuales, el 16.9% (n=24) correspondían con edad materna avanzada, entendida como  $\geq$ 35 años; por otro lado, el 38% (n= 54) correspondían con edad materna de riesgo para disfunción tiroidea (de acuerdo con guías ATA 2017). En cuanto al IMC pregestacional, 2.1% (n=3)

correspondieron a pacientes con desnutrición, 40.8% (n= 58) pacientes con normopeso, 30.3% (n=43) a pacientes con sobrepeso y finalmente 26.8% (n=38) a pacientes con obesidad. La mediana de gestas de las pacientes analizadas fue de 2, con un rango entre 1 y 7 gestas, por otro lado, el 38.7% (n=55) corresponde a pacientes primigestas y el 61.3% a pacientes con 2 o más gestas (n=87). En cuanto a comorbilidades pregestacionales no consideradas como criterios de exclusión, y que fueron interrogadas en la primera visita prenatal, el 68.3% (n=97) de las pacientes las negaron, mientras que el 31.7%, refirieron al menos una comorbilidad. Por otro lado, se interrogó en la primera visita prenatal el antecedente familiar de enfermedad tiroidea, el cual fue negado por el 93% (n=132); 3.5% (n=5) las refirieron por rama materna, 2.1% (n=3) por rama paterna, 0.7% (n=1) por ambas ramas y 0.7% (n=1) por hermanos con dicha entidad.

En la Tabla 2 se detallan los aspectos analizados al respecto del diagnóstico y tratamiento de hipotiroidismo en mujeres embarazadas reportadas en este estudio. En el 45.1% (n=64) de las pacientes conocían ese diagnóstico previo a la gestación, de las cuales, 2.1% (n=3) correspondían con hipotiroidismo congénito y 43% (n=61) con diagnóstico en otro momento de la vida. Por otra parte, en cuanto al diagnóstico durante la gestación, cabe recalcar que en la consulta externa de Obstetricia se solicita de manera rutinaria a todas las pacientes, la determinación de pruebas de función tiroidea en la primera consulta prenatal, de tal manera que en el 7% de las pacientes la identificación de disfunción tiroidea se realizó en el primer trimestre del embarazo, 30.3% en el segundo trimestre y finalmente 17.6% durante el tercer trimestre gestacional. De las pacientes embarazadas identificadas como hipotiroideas, 59.9% (n=85) correspondió con pacientes con hipotiroidismo subclínico, mientras que el 40.1% (n=57), correspondió a pacientes con hipotiroidismo clínico. En cuanto al nivel de TSH determinado en la primera consulta prenatal, la mediana de dicho valor fue de 5.84 mUI/L (con un rango de 0.2-228 mUI/L) y el nivel de T4L de 0.73 mUI/L (encontrándose en un rango de 0.13-6 mUI/L). Posterior a la administración de tratamiento y para ajuste de este, se realizó determinación de pruebas de función tiroidea cada 4 semanas, para fines de este estudio, se consideró la determinación de TSH y T4L previa al evento obstétrico, encontrándose que para la TSH se encontró una media de 2.77 mUI/L (con un rango entre 0.01-238.36 mUI/L) mientras que para la T4L dicha media correspondió a 0.75 mUI/L (con un rango entre 0.4-3.71 mUI/L). Posterior al inicio del tratamiento, el 45.07% (n= 64) alcanzaron un nivel de TSH dentro de metas (entendido como TSH  $\leq$  de 2.5 mUI/L de acuerdo con Guías ATA 2017).

Del mismo modo, de manera rutinaria durante el seguimiento prenatal en la consulta externa de Obstetricia, en caso de identificarse disfunción tiroidea se procede a determinar Autoinmunidad tiroidea, sin embargo, de las pacientes incluidas en el presente estudio, hasta 20.4% (n=29) de las pacientes no contaron con dicha determinación, de las pacientes incluidas, 32.4% (n=46) presentó positividad, mientras que 47.2% (n=67) tuvieron negatividad. Del total de pacientes estudiadas, 2.1% (n=3) presentaron positividad para Ac AntiTSl, 23.9% (n=34) para Ac AntiTGI y 31% (n=44) para Ac AntiTPO.

Por otra parte, en el servicio de obstetricia, en pacientes con diagnóstico de disfunción tiroidea identificada, independientemente de tratarse de pacientes con hipotiroidismo clínico o subclínico, se instaura manejo con Levotiroxina, sin embargo del total de pacientes del estudio actual, 4.9% (n=7) no siguieron el tratamiento establecido, 38.7% (n=55) contaban con tratamiento pregestacional, solo 1.4% (n=2) tuvieron inicio de tratamiento de manera oportuna (entendido como un inicio antes de las 9 semanas de gestación de acuerdo con Guías Clínicas de Barcelona 2017), mientras que 54,9% (n=78) tuvieron un inicio del mismo de manera no oportuna a lo largo del embarazo. En cuanto a la dosis ponderal instaurada, se encontró un promedio de 1.6 mcg/kg (DS  $\pm$  0.8 mcg) de Levotiroxina.

En cuanto a los resultados perinatales encontrados, estos se detallan en la Tabla 3. De las pacientes incluidas en el presente estudio, 137 eventos obstétricos correspondieron a embarazos de más de 22 semanas de gestación, el 47.9% (n=68) correspondió a recién nacidos de sexo femenino y 49.3% (n=70) a recién nacidos masculinos. Por otro lado, en el 53.5% (n=76) el modo de resolución del embarazo fue la operación cesárea, mientras que en 43% (n=61), la resolución vía vaginal. La media de edad gestacional al nacimiento (calculada prenatalmente) fue de 38.4 semanas de gestación, con un rango de 29.1 a 41.5 semanas de gestación; por otra parte, al nacimiento se lleva a cabo un examen clínico del recién nacido por parte del servicio de Pediatría, con el cual se determina la edad gestacional por el Método de Capurro, para el cual se obtuvo una media de 38.8 semanas de gestación, con un rango de 26 a 41.6 semanas de gestación, de tal modo que de las pacientes incluidas en este protocolo, el 14.1% (n= 20) de sus recién nacidos se trató de recién nacidos pretérmino (entendido como edad gestacional de <37 semanas de gestación). Así mismo, al nacimiento se realizan al recién nacido determinaciones antropométricas por parte del servicio de Pediatría, con lo cual se determinó que la media fue de 2919.48 gr (DS  $\pm$  553.1 gr) con un rango de 610 gr a 3859 gr, es de notar que el 16.9% (n=24) de los neonatos presentó bajo peso al nacimiento (definido por la Organización Mundial de la Salud como un peso al

nacimiento de <2500 gramos), sin registros de neonatos con macrosomía. En cuanto a la talla al nacimiento, la media fue de 49.5 cm (DS  $\pm$  2.7) con un rango de 32 a 54 cm, y una media de perímetro cefálico de 34 cm (DS  $\pm$  1.7) y un rango de 24 a 39 cm. Al examen clínico inicial 7% de los recién nacidos presentaron malformaciones congénitas evidentes. Así mismo, al nacimiento se realiza la determinación de puntaje APGAR (método de evaluación de la adaptación y vitalidad del recién nacido), encontrando una mediana de 8 puntos al primer minuto de vida mientras que para la determinación a los 5 minutos se observó una mediana de 9 puntos. Así mismo, se realiza la determinación de puntaje Silverman y Anderson (método de evaluación de dificultad respiratoria en un recién nacido), con una Mediana de 1 punto. En lo relativo a la estancia hospitalaria del recién nacido, el servicio de pediatría realizó el envío del recién nacido a Alojamiento Conjunto en el 16.05% (n=22), a Terapia Intermedia en el 14.59% (n=20), a Crecimiento y desarrollo en el 62.77% (n= 86), y a Unidad de Cuidados intensivos neonatales en el 6.56% (n=9).

En lo que respecta a los resultados obstétricos presentes en pacientes con hipotiroidismo, se encontró una incidencia de 3.52% (n=5) para Pérdida gestacional (caracterizada como la resolución espontánea del embarazo, antes de las 22 semanas de gestación, en cuanto a la alteración en el metabolismo de los carbohidratos desarrollado durante el periodo gestacional, este no se identificó en el 83.1% (n=118) de las pacientes, el 10.5% (n=15) y 6.3% (n=9) con intolerancia a los carbohidratos, por otra parte, se investigó la incidencia de trastornos hipertensivos del embarazo, para lo cual, 4.2% (n=6) presentó hipertensión gestacional, 2.1% (n=3), contaron con diagnóstico de preeclampsia sin criterios de severidad, mientras que 3.5% (n=5) desarrollaron preeclampsia con criterios de severidad; por otro lado en cuanto al sangrado presente en el evento obstétrico, se encontró una media de 448 mililitros (DS  $\pm$  276), mientras que el 2.8% (n=4) presentaron hemorragia obstétrica (definida como la pérdida sanguínea  $\geq$  1000 mililitros durante el evento obstétrico). Hasta el 10.4% (n=29) de las pacientes presentó alguna otra complicación obstétrica/perinatal (de las cuales, 7 pacientes corresponden con Restricción de Crecimiento Fetal tipo I, 4 pacientes con Oligohidramnios, 3 pacientes con Anemia, 3 pacientes con colestasis intrahepática del embarazo, etc.). La incidencia de resultados perinatales y obstétricos adversos se detalla en el Gráfico 1.

Se realizó el cálculo la frecuencia de presencia de anticuerpos antitiroideos (AntiTPO y AntiTGI) y el cálculo de la frecuencia de otras características generales y del tratamiento, así como resultados perinatales y obstétricos adversos estratificada por esta condición clínica. Se realizó una prueba de ji-cuadrada de Mantel-Hanzel para

estos estratos, encontrando relación estadísticamente significativa entre el tratamiento pregestacional y la autoinmunidad tiroidea (OR 3.95, IC95% 1.895-8337,  $p < 0.001$ ). De manera similar con la ausencia de malformaciones congénitas evidentes en el recién nacido (OR 5.56, IC95% 1.368-22-637,  $p = 0.013$ ). Por otra parte, se encontró menos probabilidad de tratamiento no oportuno (entendido como  $>9$  semanas de gestación) en pacientes con autoinmunidad tiroidea (OR 0.386, IC 95% 0.187-0.794,  $p = 0.009$ ), así como de trastornos hipertensivos del embarazo (OR 0.142, IC 95% 0.018-1.120,  $p = 0.036$ ). En cuanto otras características, como la edad materna avanzada y la edad materna considerada de riesgo para disfunción tiroidea, así como el IMC, no se encontró asociación significativa. Así mismo, no se encontró asociación de riesgo estadísticamente significativa entre la positividad de anticuerpos tiroideos con otros resultados adversos tales como Prematurez, peso al nacimiento, diabetes gestacional, hemorragia obstétrica u otras complicaciones.

## **DISCUSIÓN**

Durante el periodo seleccionado (Febrero 2013- Diciembre 2022), se seleccionaron como candidatas a 257 pacientes, quienes contaban con diagnóstico de hipotiroidismo durante el embarazo y cuyo control prenatal fue llevado a cabo en nuestra unidad, cifra menor a la esperada para análisis, inicialmente estimada por muestreo no probabilístico intencional en 426 pacientes. Lo anterior con base en una prevalencia de 4.72% ( $n=43$ ), durante el año 2022, en el cual se atendieron 910 eventos obstétricos en la Unidad Tocoquirúrgica del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”. Se observó una frecuencia de diagnóstico de hipotiroidismo en el embarazo variable a lo largo del periodo de estudio, probablemente en relación con el Sismo ocurrido en 2017, así como a la pandemia por COVID-19 en el año 2020, tras lo cual disminuyó la productividad del servicio y se enfocó la atención prenatal en pacientes con embarazo de alto riesgo (entre ellas pacientes hipotiroideas). Así mismo, se eliminaron 68 pacientes por tratarse de números de registro incorrectos o no encontrarse disponibles en archivo clínico, esto último fue más frecuente para eventos obstétricos registrados en los años 2013-2017; lo anterior en probable relación con la antigüedad de los expedientes, así como el modo en el que se registraban los datos de las pacientes atendidas en la Unidad tocoquirúrgica en ese momento. De tal modo que, posterior a la exclusión de registros equívocos o no disponibles, expedientes de pacientes con comorbilidades pregestacionales con influencia conocida en los desenlaces perinatales y obstétricos, expedientes de pacientes con embarazos múltiples y expedientes con datos de pruebas de función tiroidea incompletos, se obtuvo una muestra final de 142 expedientes.

El hipotiroidismo en el embarazo se caracteriza por un incremento de los niveles de TSH y una disminución de los niveles de T4L, fuera de rango para cada trimestre gestacional, mientras que el hipotiroidismo subclínico se define como la presencia de niveles de TSH por encima de los establecidos para cada trimestre gestacional con un nivel de T4L normal. De acuerdo con estadísticas reportadas por la Asociación Americana de Tiroides y el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia, la prevalencia de disfunción tiroidea en el embarazo ocurre en el 2-3% de los embarazos (similar al 1.34%, reportado en nuestro estudio), el hipotiroidismo clínico complica entre 0.2 y 1% de los embarazos, cifra que corresponde a la encontrada en nuestro grupo estudiado (0.30%), mientras que la prevalencia de hipotiroidismo subclínico se ha estimado en el 2-5%, de los embarazos (vs 0.44% del presente estudio), con positividad de anticuerpos antitiroideos en 5-15 % de las mujeres en edad reproductiva, hecho no valorable en nuestro nosocomio ya que la presencia de anticuerpos antitiroideos solo se determina en caso de contar con un diagnóstico previo de disfunción tiroidea y no de manera rutinaria en toda mujer con valoración prenatal. (1, 2, 6).

Se recomienda que cuando estén disponibles, los rangos de referencia de TSH específicos para la población y trimestre deben ser definidos y usados para el diagnóstico y seguimiento del tratamiento en pacientes gestantes hipotiroideas. Cuando este objetivo no es factible, niveles de TSH obtenidos de poblaciones de pacientes similares y realizado utilizando ensayos de TSH similares deben ser utilizados. Si estos rangos de referencia de TSH no están disponibles se puede utilizar un límite de 4.0 mUI/L. En el presente protocolo al no existir niveles definidos para población mexicana, se decidió utilizar para diagnóstico de hipotiroidismo los rangos de referencia de TSH establecidos por la Asociación Americana de Tiroides en 2017 (2):

- Primer trimestre: 0.1 a 2.5 mIU/L
- Segundo trimestre: 0.2 a 3.0 mIU/L
- Tercer trimestre: 0.3 a 3.0 mIU/L (2)

En la evaluación prenatal de toda paciente embarazada en nuestro nosocomio, se lleva a cabo la determinación de pruebas de función tiroidea en la primera consulta prenatal, en concordancia con la mayoría de Asociaciones Médicas, las cuales sugieren cribado universal de disfunción tiroidea durante el primer trimestre del embarazo basado en una mejora en los resultados materno-fetales y en el coeficiente intelectual de los niños nacidos de madres con hipotiroidismo clínico que recibieron tratamiento con levotiroxina durante la gestación (7).

En este aspecto el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia, así como la Sociedad de Endocrinología recomiendan el cribado de función tiroidea en pacientes con historia personal o familiar de enfermedad tiroidea o de diabetes tipo 1, así como sospecha clínica de disfunción tiroidea. Al respecto, la Asociación Americana de Tiroides, establece que no hay pruebas suficientes a favor o en contra de la detección universal de concentraciones anormales de TSH en el embarazo o en el periodo preconcepcional, con la excepción de las mujeres que planean reproducción asistida o aquellos que se sabe que tienen positividad para anticuerpos antitiroideos. Todas las pacientes que buscan embarazo, o recién embarazadas, deben someterse a una evaluación clínica. Si alguno de los siguientes factores de riesgo se identifica, se recomienda la determinación de TSH sérica en las primeras 9 semanas de gestación o primera consulta prenatal (1, 2, 6, 7):

1. Antecedentes de hipotiroidismo/hipertiroidismo o síntomas/signos de disfunción tiroidea
2. Positividad conocida de anticuerpos tiroideos o presencia de bocio
3. Antecedente de radioterapia de cabeza o cuello o de cirugía de tiroides
4. Edad >30 años
5. Diabetes tipo 1 u otros trastornos autoinmunes
6. Antecedentes de pérdida gestacional, parto prematuro o infertilidad
7. Embarazos múltiples anteriores
8. Antecedentes familiares de enfermedad tiroidea autoinmune o de disfunción tiroidea
9. Obesidad mórbida (IMC 40 kg/m<sup>2</sup>)
10. Uso de amiodarona o litio, o administración reciente de contraste radiológico yodado (6 semanas)
11. Residir en un área de riesgo moderado a severo de insuficiencia de yodo (2)

Al respecto de los factores de riesgo anteriores, el 38% de las pacientes incluidas presentaron una edad materna de riesgo para disfunción tiroidea, y por otro lado solo el 7 % de las pacientes refirieron algún antecedente familiar de enfermedad tiroidea, Otros factores, no se investigan de manera intencionada o rutinaria en nuestra consulta externa de obstetricia, como lo es la positividad de anticuerpos antitiroideos o la suficiencia de yodo en la dieta.

En contraste, los protocolos de Clinic Barcelona, así como la Sociedad de Endocrinología, recomiendan identificar y tratar a la paciente hipotiroidea a más tardar en la novena semana de Gestación o en su defecto, en

la primera visita obstétrica (ya sea preconcepcional o con diagnóstico del embarazo). Este hecho no fue alcanzado en nuestro nosocomio, ya que, pese a solicitarse esta evaluación en la primera consulta prenatal, de las pacientes incluidas en nuestro estudio y correspondientes a hipotiroideas sin diagnóstico previo a la gestación, solo el 7%, se identificaron en el primer trimestre del embarazo, 30.3% durante el segundo trimestre gestacional y hasta el 17.6% en el tercer trimestre. Por otra parte, el resto de pacientes correspondió con hipotiroidismo pregestacional, 2.1% a pacientes con hipotiroidismo congénito y 43% a hipotiroidismo identificado en otro momento a lo largo de la vida. (7).

La etiología del hipotiroidismo es muy variada encontrándose entre las principales causas:

1. Tiroiditis de Hashimoto (tiroiditis linfocitaria crónica): causa de hipotiroidismo de origen autoinmunitario. Se caracteriza por anticuerpos antiperoxidasa positivos en casi el 100% de los casos y Ac AntiTGI positivos en el 50-70% con una prevalencia del 8-10% en mujeres en edad fértil. Afecta principalmente a mujeres de edad media, la mayoría de ellas permanecen con una función tiroidea normal (eutiroideas), quienes tienen un mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo clínico durante el embarazo o tiroiditis postparto. Por lo tanto, se recomiendan determinaciones de TSH cada 4 semanas hasta la semana 16-20 y, al menos, una determinación más entre la semana 26 y 32, además de una reevaluación de la función tiroidea durante el postparto. Esta entidad se intenta estudiar de manera rutinaria en nuestra institución posterior al diagnóstico de disfunción tiroidea, sin embargo, hasta en el 20.4% de las pacientes hipotiroideas no se realizó y en el 32.4% presentaron al menos uno de los anticuerpos antes mencionados como positivos. (7)
2. Hipotiroidismo secundario a tratamiento ablativo (quirúrgico o farmacológico), dicha causa se encontró en 3 pacientes (2.1%) quienes además presentaban positividad para Anticuerpos AntiReceptor de TSH (Ac. AntiTSl) característicos de la enfermedad de Graves. (7)
3. Fármacos: ciertos medicamentos como el litio, las tionamidas (metimazol, carbimazol, propiltiouracilo), los yoduros, la amiodarona, y algunos inductores enzimáticos (fenitoína, fenobarbital, rifampicina, carbamazepina) pueden causar hipotiroidismo o hipertiroidismo. Sin embargo, dicha causa no se investigó de manera rutinaria durante su control prenatal, por lo que no se encontró registro de pacientes con dicha etiología. (7)

4. Déficit de yodo: el adecuado aporte de yodo es crucial para el desarrollo neurológico fetal, que comienza poco después de la concepción. La insuficiencia de yodo puede tener consecuencias que van desde alteraciones intelectuales o bocio fetal hasta espina bífida. En áreas con déficit de yodo, se recomienda la administración de suplementos de yodo durante el periodo preconcepcional y hasta el tercer mes de gestación. Aunque la mayoría de las pacientes presentan hipotiroidismo subclínico, la deficiencia de yodo es especialmente relevante en zonas endémicas de este déficit. Por otro lado, México y especialmente las zonas urbanas, se consideran como zonas con adecuada ingesta de yodo, por lo que no se interrogó en la primera consulta prenatal los hábitos relacionados con su consumo, además de que en el hospital no se realiza determinación de Yoduria durante el control prenatal. (7)

De lo anterior se puede inferir, que no se conoce el impacto real de otras etiologías de disfunción tiroidea durante el embarazo, sobre las cuales se podría implementar un enfoque preventivo en nuestra vigilancia prenatal.

Al respectp, Wu et al, en 2019, llevaron a cabo un estudio retrospectivo en 6157 mujeres gestantes en Shanghái, con una incidencia de disfunción tiroidea del 50% de los casos, de los cuales el hipotiroidismo subclínico presentó una incidencia del 2.68%, presentado Autoinmunidad tiroidea como la principal causa 25.54 %; en este estudio las pacientes con hipotiroidismo subclínico presentaron una incidencia de 5.45% de hipertensión gestacional, vs 1.47% en pacientes eutiroideas, mientras que para otros desenlaces adversos no se encontró diferencia estadísticamente significativa. (3) Esto difiere con lo reportado por nosotros, encontrando una incidencia de autoinmunidad tiroidea de 32.4%.

El hipotiroidismo clínico sin tratamiento en mujeres embarazadas se ha asociado con un mayor riesgo de complicaciones durante el embarazo, así como efectos adversos en el desarrollo neurocognitivo del feto. Se estima que las mujeres con hipotiroidismo clínico tienen un riesgo de aborto espontáneo, alteraciones estructurales (20%), Hipertensión gestacional (22%), preeclampsia (44%), anemia (33%), desprendimiento de placenta (20%), hemorragia postparto (20%), prematuridad y bajo peso fetal al nacer (30%), así como síndrome de distrés respiratorio en el neonato, de manera similar, existe un mayor riesgo de muerte fetal (20%-60%), en mujeres embarazadas con esta condición. Las incidencias presentes en otros estudios, difieren de las encontradas en nuestra muestra, siendo de 3.52% para Pérdida gestacional, 7% malformaciones congénitas,

9.85% para el conjunto de trastornos hipertensivos del embarazo, 14.1% para prematuridad, 16.9% para peso bajo al nacimiento, 2.8% para hemorragia obstétrica, anemia de 2.1% (n=3) y de 0.7% (n=1) para desprendimiento de placenta (los 2 últimos incluidos dentro del rubro de "Otras complicaciones" para efectos de análisis estadístico) y sin reporte de óbito fetal. Dicha discrepancia podría estar en relación a que, pese a que nuestra población contó con un diagnóstico tardío, en la mayoría de los casos se logró el inicio del tratamiento, con lo cual se podría mitigar el impacto de estos eventos adversos. (1, 2, 6, 7, 8)

Por otro lado, el hipotiroidismo subclínico se asocia de manera variable con un mayor riesgo de resultados adversos del embarazo en la mayoría, pero no todos los estudios; de tal modo que en algunos estudios se ha asociado con aborto, óbito, aumento de parto pretérmino, trastornos hipertensivos del embarazo, desprendimiento de placenta, bajo peso al nacimiento, bajos puntajes de APGAR al nacimiento y aumento en el ingreso a unidad de cuidados intensivos, así como de síndrome de distrés respiratorio (8)

La pérdida temprana del embarazo ocurre de forma natural en alrededor del 30% de los embarazos y la mayoría de estas pérdidas suceden antes de que el embarazo sea clínicamente detectado, por lo que resulta desafiante identificarla. Sin embargo, diversos estudios han sugerido una posible relación entre niveles más elevados de TSH materna y la pérdida del embarazo. Se ha observado una mayor tasa de pérdida en mujeres con concentraciones de TSH entre 2.5 y 5.0 mUI/L en comparación con aquellas cuyas concentraciones de TSH están por debajo de 2.5 mUI/L (6.1 % vs 3.6 %). Además, este efecto se acentúa en pacientes con positividad de Anticuerpos Antiperoxidasa pese a encontrarse eutiroideas, por lo que se ha sugerido su identificación y seguimiento de niveles de TSH en el periodo pregestacional, así como en el primer y segundo trimestres del embarazo, este hecho no es valorable por nuestro estudio, ya que además de pasar desapercibida para las pacientes, la mayoría de los abortos espontáneos de primer trimestre se atienden en nuestro servicio de urgencias, con tratamiento médico, de manera ambulatoria (el ingreso se realiza en caso de inestabilidad hemodinámica o fallo a tratamiento médico y sin investigar la disfunción o autoinmunidad tiroideas como probable factor etiológico. Por lo anterior el alcance y frecuencia de esta entidad podría ser mayor al 3.52% determinado por nuestro estudio. (1, 2, 8)

Varios estudios han demostrado que el riesgo de pérdida gestacional se incrementa de manera proporcional al aumento de los niveles de TSH. Sin embargo, en pacientes que reciben tratamiento crónico y

mantienen niveles normales de TSH, no se observa un aumento en dicho riesgo lo cual podría explicar en parte nuestra baja incidencia. (2)

Dado que las hormonas tiroideas tienen múltiples efectos en la fisiología cardiovascular y la regulación de la presión arterial, existe una prevalencia mayor de trastornos hipertensivos gestacionales en pacientes hipotiroideas en comparación con pacientes eutiroideas, así mismo, las hormonas tiroideas maternas tienen un papel en el desarrollo placentario temprano al regular la proliferación del trofoblasto y su invasión, hecho que se relaciona también con trastornos hipertensivos del embarazo así como con prematuridad, bajo peso gestacional, muerte fetal, aborto, desprendimiento placentario y hemorragia obstétrica. Dichos eventos fueron analizados en un estudio llevado a cabo en 2019 por Kiran et al. en el que se incluyó a 681 pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo, encontrando como los principales eventos adversos que se presentaron en pacientes con hipotiroidismo no controlado (TSH >2.5 mUI/L) la hemorragia obstétrica (61.5%), hipertensión gestacional (11.6%), preeclampsia (4.1%) y pérdida gestacional (6.5%) en comparación con nuestro hallazgo de 2.8%, 4.2%, 5.6% y 3.52% respectivamente y los cuales se reportaron de manera independiente al nivel de TSH. Así mismo, se reportó una incidencia de cesárea de 35.94%, siendo esta última similar a la población general, pero que difiere del 53.5% reportado en nuestra población de estudio en probable asociación con el criterio médico de que la vía de nacimiento abdominal conlleva mejores resultados perinatales. (9)

El parto pretérmino complica el 5-15% de los nacimientos a nivel mundial, siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en infantes de menos de 5 años, así como factor de riesgo para enfermedades psiquiátricas, metabólicas, cardiovasculares y renales, en una Revisión sistemática y Meta-análisis llevada a cabo en 2019 por Korevaar et al, en el que se incluyeron a 47 045 mujeres de las cuales el 3.1% (n= 1234) correspondió a mujeres con hipotiroidismo subclínico, así mismo se encontró que las mujeres con hipotiroidismo subclínico presentaron un riesgo mayor de parto pretérmino vs mujeres eutiroideas (6.1% vs 5% respectivamente), sin embargo entre las mujeres con hipotiroidismo clínico no se encontró diferencia estadísticamente significativa respecto a mujeres sin disfunción tiroidea (4% vs 5%). En lo referente a esto, identificamos una incidencia de prematuridad de 14.1% muy por encima de lo reportado por dicho estudio para pacientes con hipotiroidismo. De manera similar se observó que la positividad a de Anticuerpos AntiTPO tuvo un mayor riesgo de Parto pretérmino respecto a pacientes sin autoinmunidad (Incidencia de 6.6 vs 4.9%), por otro lado, no se encontró diferencia significativa entre pacientes con AntiTGI positiva, respecto a aquellas con negatividad (4.3 vs 4.4%); al respecto,

nuestro estudio no encontró mayor riesgo de prematuridad estadísticamente significativo en pacientes con autoinmunidad tiroidea (OR 1.51, IC95% 0.526-4.470, P= 0.446) (5).

En 2019, se llevó a cabo un estudio de cohorte retrospectivo por Lee et al, en el cual se incluyó a 8413 mujeres, de las cuales el 1.3% (n=166) tuvieron niveles de TSH >4 mUI/L y 0.2% (n=16) con TSH > de 10 mUI/L. En pacientes con TSH >4 mUI/ml, se observó un aumento en el riesgo de prematuridad con un nivel estadísticamente significativo, por otro lado, se observó un aumento no significativo para pérdida gestacional, preeclampsia/eclampsia y bajo peso al nacimiento. (10)

Existe discrepancia acerca del papel del tratamiento del hipotiroidismo subclínico ya que estudios retrospectivos sugirieron que el tratamiento del hipotiroidismo subclínico podría mejorar el coeficiente intelectual de los hijos de madres afectadas, pero, por otro lado, ensayos clínicos recientes han demostrado que el diagnóstico y tratamiento de esta afección no mejoran los resultados obstétricos ni el Coeficiente Intelectual de los niños cuyas madres fueron tratadas durante el embarazo. Sin embargo, en estudios retrospectivos, se ha visto que en pacientes con hipotiroidismo subclínico y con anticuerpos Antitiroideos Positivos, el tratamiento mejora el resultado obstétrico, pero no modifica el desarrollo neurológico en la descendencia. (1, 6, 7, 8)

Se ha sugerido realizar pruebas de detección de anticuerpos antitiroideos tanto en casos de hipotiroidismo clínico como en hipotiroidismo subclínico. La presencia de estos anticuerpos se ha estimado hasta en el 20% de las mujeres en edad reproductiva. Sin embargo, en la mayoría de los casos, los Ac AntiTPO o AntiTGI no afectan el tratamiento de estas pacientes. Por lo tanto, actualmente no existe evidencia que respalde la realización rutinaria de estas pruebas. Conducta que se sigue en nuestra consulta prenatal, puesto que dicha detección solo se realiza al identificarse la disfunción tiroidea. (6, 7)

Al respecto, en 2017 Nezarpour et al, realizaron un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, controlado, en la segunda fase, se encontraron 131 pacientes con TPOAb positivos (eutiroideas y con hipotiroidismo subclínico) y 1031 Mujeres Eutiroideas con TPOAb negativos (grupo control). Las mujeres con Autoinmunidad se dividieron de manera aleatoria en 2 grupos: A) 65 mujeres tratadas con Levotiroxina y B) 66 pacientes sin tratamiento, en las cuales se buscó la incidencia de Parto pretérmino, aborto, Desprendimiento de placenta, óbito y hospitalización en periodo neonatal. Los grupos de mujeres tratadas con Levotiroxina y el grupo control tuvieron menor incidencia de parto pretérmino respecto al grupo sin tratamiento, sin diferencia entre ambos grupos. Así

mismo, existió una incidencia menor de admisión neonatal en los grupos de mujeres tratadas con Levotiroxina y el grupo control. Por lo que se concluyó que el tratamiento con levotiroxina en mujeres con anticuerpos antitiroideos positivos mejora los resultados perinatales y es benéfico en reducir el parto pretérmino y las admisiones neonatales. (11) En nuestro estudio, al analizar la frecuencia de otras características generales y del tratamiento, así como resultados perinatales y obstétricos adversos estratificada por esta condición clínica, encontramos relación estadísticamente significativa entre el tratamiento pregestacional y la autoinmunidad tiroidea (OR 3.95, IC95% 1.895-8337,  $p < 0.001$ ), por lo que se infiere, que al ser la autoinmunidad tiroidea el principal factor de riesgo para disfunción tiroidea, esta se busca de manera intencionada por clínica y de manera temprana previo al embarazo y con la consiguiente instauración de tratamiento pregestacional a base de levotiroxina. De manera similar se encontró relación entre la autoinmunidad y la ausencia de malformaciones congénitas evidentes en el recién nacido (OR 5.56, IC95% 1.368-22-637,  $p = 0.013$ ). Por otra parte, se encontró menos probabilidad de tratamiento no oportuno (entendido como  $>9$  semanas de gestación) en pacientes con autoinmunidad tiroidea (OR 0.386, IC 95% 0.187-0.794,  $p = 0.009$ ), así como de trastornos hipertensivos del embarazo (OR 0.142, IC 95% 0.018-1.120,  $p = 0.036$ ) hechos que generan confusión ante su interpretación, al encontrarse en contra de lo reportado por otros estudios, por lo que para estudios futuros, se recomienda la identificación de otros factores con influencia sobre dichas variables así como el análisis de riesgo con otras etiologías de hipotiroidismo (Deficiencia de yodo, tratamiento ablativo, uso de medicamentos con influencia en pruebas de función tiroidea). En cuanto a otras características, como la edad materna avanzada y la edad materna considerada de riesgo para disfunción tiroidea, así como el IMC, no se encontró asociación estadísticamente significativa. Así mismo, no se encontró asociación de riesgo estadísticamente significativa entre la positividad de anticuerpos tiroideos con otros resultados adversos tales como Prematurez, bajo peso al nacimiento, diabetes gestacional, hemorragia obstétrica u otras complicaciones, en posible relación con que todas nuestras pacientes contaron con tratamiento independientemente de la gravedad de disfunción tiroidea y estado de autoinmunidad.

Según las Guías de la Asociación Americana de Tiroides, así como la Sociedad de Endocrinología en sus Guías de Manejo de la disfunción tiroidea durante el embarazo establecen que, se recomienda el tratamiento para todas las pacientes con hipotiroidismo clínico y en el caso del hipotiroidismo subclínico durante el embarazo, se recomienda el tratamiento con Levotiroxina para mujeres que son positivas para anticuerpos TPO y tienen un nivel de TSH por encima del rango de referencia específico para cada trimestre dado que los beneficios potenciales superan los probables riesgos. También se considera la terapia con Levotiroxina para mujeres

con anticuerpos negativos y un nivel de TSH superior a 10.0 mUI/L. Además, se puede tomar en consideración el tratamiento con Levotiroxina para mujeres con anticuerpos TPO positivos y un nivel de TSH entre 2.5 mUI/L y el límite superior del rango de referencia específico para el embarazo, así como para mujeres con anticuerpos negativos y un nivel de TSH superior a los valores específicos del rango de referencia, pero por debajo de 10.0 mUI/L. En lo referente a esto, y tomando en cuenta que los beneficios sobrepasan los posibles efectos adversos, en nuestro servicio se instaura manejo a base de Levotiroxina a toda paciente identificada con TSH por encima del valor de referencia por trimestre gestacional, independientemente de que se trate de una entidad clínica o subclínica y de la positividad de los anticuerpos antitiroideos, para lo cual se presentó una media de TSH al diagnóstico de 5.84 mUI/L con positividad de autoinmunidad en el 32.4%. (1, 2, 8)

En cuanto a las metas de tratamiento, si se diagnostica hipotiroidismo clínico durante el embarazo, se recomienda normalizar la función tiroidea lo más pronto posible. Se busca alcanzar un nivel de TSH por debajo de la mitad del rango de referencia específico para cada trimestre del embarazo o por debajo de 2,5 mUI/l en el primer trimestre y por debajo de 3 mUI/l en el segundo y tercer trimestre, dentro de los rangos específicos para cada trimestre o de manera general por debajo de 2.5 mUI/l, siendo este último el punto de corte que se utiliza por nuestro centro hospitalario para el monitoreo del tratamiento; así mismo, el Colegio Americano de Ginecología y obstetricia, recomienda una dosis de levotiroxina de 1-2 microgramos/kilogramo de peso al día, la cual se ajustará para alcanzar la meta de tratamiento con determinaciones de TSH cada 30 a 40 días o cada 4 a 6 semanas, conducta así mismo adoptada por nuestros profesionales. Pese a dichas acciones, y a que la dosis ponderal promedio de nuestras pacientes se estableció en 1.6 mcg/kg (DS  $\pm$  0.8), la cual se encuentra dentro del rango de dosis recomendada, se reportó una mediana de TSH de 2.77 mUI/L sin alcanzar la meta de tratamiento establecida por diversas sociedades. (1, 2, 6, 7)

Por otro lado, las Guías clínicas de Clinic Barcelona estipulan una pauta que consiste en administrar levotiroxina a dosis altas (2-2,4  $\mu$ g/kg/24h, aproximadamente 150  $\mu$ g/24h) durante la primera semana para restablecer la función tiroidea de manera rápida. Posteriormente, reducir la dosis a 1,6  $\mu$ g/kg/24h. Las pruebas de función tiroidea deben repetirse a los 30-40 días y luego cada 4-6 semanas hasta la semana 20, y al menos una vez entre la semana 26 y 32. La dosis de levotiroxina debe ajustarse según los resultados de estas pruebas. (1, 2, 7, 8)

En mujeres con hipotiroidismo previamente diagnosticado, si no se ajusta adecuadamente la dosis de levotiroxina administrada, la demanda aumentada durante el embarazo superará la oferta de tiroxina, lo cual ocurre aproximadamente a las 4-6 semanas de gestación. Estos requerimientos se incrementan gradualmente hasta las 16 a 20 semanas de embarazo y se estabilizan a partir de entonces hasta el momento del parto. Este incremento es mayor en mujeres sin tejido tiroideo funcional (pacientes previamente sometidas a ablación con Yodo radiactivo o a tiroidectomía total), que aquellas con remanente de tejido tiroideo funcional (Tiroiditis de Hashimoto). Por lo tanto, las pacientes con hipotiroidismo especialmente aquellas previamente sometidas a tiroidectomía o ablación con yodo radiactivo, y que están bajo tratamiento con Levotiroxina y sospechan o confirman su embarazo deben aumentar de manera independiente su dosis de Levotiroxina en un 20%-30%, incluso porcentajes superiores, tan pronto como se conozcan embarazadas. Por lo general, esto se puede lograr al tomar dos tabletas adicionales por semana de la dosis diaria actual de levotiroxina de la paciente. Este tipo de pacientes implicó una gran proporción de nuestras pacientes (38.7%), las cuales representan una población susceptible de mejora en tratamiento, seguimiento, así como en la reducción de eventos adversos. (1, 2, 7)

En un estudio prospectivo observacional, llevado a cabo por Blumenthal et al en 2016 se incluyó a 1025 pacientes de las cuales 10.1% clasificaron como hipotiroideas, a las cuales se les dio tratamiento a base de levotiroxina y cuyos resultados obstétricos y perinatales fueron comparados con un grupo control de pacientes eutiroideas sin tratamiento, no se encontró diferencia en los resultados perinatales (en cuanto a Trastornos hipertensivos gestacionales, hemorragia anteparto, abruptio placentae, parto pretérmino y ruptura de membranas) entre ambos grupos demostrando la utilidad del tratamiento de esta entidad, sin embargo, la incidencia de bajo peso al nacimiento en pacientes hipotiroideas fue mayor (4.3% vs 1.5%) pese a un adecuado tratamiento. (12)

De manera similar, Zhou et al, en 2019 llevaron a cabo un estudio de cohorte prospectivo en el que se compararon grupos con y sin tratamiento a base de Levotiroxina; en el grupo no tratado se observó mayor incidencia de complicaciones (colestasis intrahepática del embarazo, hipertensión gestacional, parto pretérmino, bajo peso al nacimiento y desprendimiento de placenta), en comparación con aquellas pacientes sin enfermedades tiroideas, por lo que se concluyó que la detección temprana, así como el tratamiento adecuado de las mismas, puede mejorar los resultados del embarazo. (13)

A pesar de que el hipotiroidismo sin tratamiento o con tratamiento insuficiente puede tener efectos adversos en el embarazo, no existen datos que sugieran que las mujeres con hipotiroidismo subclínico o hipotiroidismo clínico, tratadas de manera adecuada, presenten un mayor riesgo de complicaciones obstétricas. Por lo tanto, no se requieren pruebas obstétricas adicionales, vigilancia prenatal especial, monitorización o intervenciones intraparto en estos casos, por lo que la incidencia de cesárea previamente comentada para este estudio, no debería de ser mucho mayor que la reportada para población general no existe evidencia acerca de que el hipotiroidismo adecuadamente tratado constituya una indicación de resolución del embarazo de manera programada, ni de beneficio de la resolución vía abdominal. Por lo que este aumento en la incidencia de la operación cesárea puede deberse a que el profesional a cargo de la vigilancia intraparto percibe a la cesárea como un medio para la disminución de complicaciones intraparto. (2)

Sucede algo similar con el ingreso hospitalario de los neonatos hijos de madre hipotiroidea, con una alta incidencia de ingreso hospitalario en nuestra población de estudio (83.94%), dado que algunos profesionales del Servicio de Pediatría prefieren la vigilancia hospitalaria, pese a un examen clínico normal, adecuadas calificaciones de APGAR y Silverman, así como ausencia de evidencia científica al respecto; esto con el fin de realizar el tamizaje para hipotiroidismo congénito de manera generalizada.

En cuanto al tratamiento del hipotiroidismo subclínico, en 2015, Maraka et al, llevaron a cabo una revisión sistemática y metaanálisis de 18 estudios observacionales, que en total incluyeron a 9,036 pacientes embarazadas con hipotiroidismo en el que la presencia de hipotiroidismo subclínico en el primer trimestre se asoció significativamente con un mayor riesgo de aborto espontáneo, desprendimiento de placenta, así como muerte neonatal. El hipotiroidismo subclínico también se asoció significativamente con un mayor riesgo de parto prematuro, diabetes gestacional, hipertensión gestacional, preeclampsia, placenta previa, nacimiento por cesárea, restricción de crecimiento fetal, baja calificación de APGAR. Por otro lado, no se encontró una asociación significativa entre el hipotiroidismo subclínico y el bajo peso al nacer. Solo se encontró un estudio observacional sobre el efecto de la levotiroxina en el embarazo, el cual se encontraba con alto riesgo de sesgo y con resultados poco precisos. Por lo que los autores concluyeron que existe información suficiente que apoya la asociación del hipotiroidismo subclínico con resultados maternos y neonatales adversos; sin embargo, no se ha encontrado que el tratamiento del hipotiroidismo subclínico en mujeres embarazadas se asocie con una disminución significativa en la incidencia de resultados adversos en el embarazo y en el feto/neonato (14). Esto último discrepa de la

actitud actual en el Servicio, al iniciar tratamiento de la disfunción tiroidea, incluso cuando se trata de una condición subclínica.

## **CONCLUSIONES**

En este estudio de población mexicana, durante un lapso de 10 años, la incidencia de hipotiroidismo en el embarazo de 1.34%, no difirió de aquella previamente reportada a nivel mundial. Incluyendo para el estudio final una muestra de 142 pacientes con una media de edad de 28.69 años. En cuanto a la edad considerada de riesgo para disfunción tiroidea (>30 años de acuerdo con guías ATA 2017), hasta un 38% de las pacientes(n=54) la presentó, con una mediana de gestas de 2 y con una media de IMC pregestacional de 27.36 kg/m<sup>2</sup> correspondiente con sobrepeso, en su mayoría sin antecedentes heredofamiliares de disfunción tiroidea. Por otra parte, existió una predominancia de diagnóstico de esta entidad durante el embarazo de manera no oportuna (edad gestacional >9SDG), así como una instauración de tratamiento posterior a este periodo lo cual se encuentra fuera de lo recomendado por diversas Guías Internacionales con el fin de disminuir la incidencia de diversas complicaciones.

En cuanto a la etiología del hipotiroidismo, dada la mayor frecuencia de autoinmunidad tiroidea reportada por nuestro estudio (32.4%), con respecto a lo encontrado en otras poblaciones; así como al hecho de que a México se le considera como una zona no endémica de deficiencia de yodo, se puede inferir que la Presencia de Anticuerpos Antitiroideos es la principal causa de disfunción tiroidea durante el embarazo en nuestra población. Sin embargo, al no contar con la búsqueda intencionada de otras etiologías o a la ausencia de tamizaje para estas como si lo existe para Anticuerpos antitiroideos, no se puede descartar del todo el papel que juegan otros factores causales.

Por otra parte, el hipotiroidismo en el embarazo, sin tratamiento y especialmente aquel clasificado como clínico, así como la autoinmunidad tiroidea, se han relacionado con múltiples resultados obstétricos y perinatales adversos (aborto espontáneo, alteraciones estructurales, anemia, desprendimiento de placenta, hemorragia postparto, prematuridad y bajo peso fetal al nacer, así como síndrome de distrés respiratorio en el neonato y mayor riesgo de muerte fetal), para los cuales, en nuestro estudio, se encontró una incidencia significativamente más baja a lo reportado en la literatura, incluso en lo que respecta a trastornos hipertensivos del embarazo que de manera consistente se ha relacionado en otros estudios con la disfunción tiroidea durante el embarazo. Así

mismo, no se encontró asociación de riesgo estadísticamente significativa entre la autoinmunidad tiroidea y estos desenlaces. De lo anterior se deduce que, al ser una población en la cual se instauró tratamiento en la mayoría de las pacientes (95.1%), independientemente de si se trata de una condición clínica o subclínica y de la positividad de anticuerpos antitiroideos, existe un efecto benéfico de la administración de tratamiento a base de Levotiroxina con respecto a la reducción de estas complicaciones. Esto pese a que la media de TSH previa al evento obstétrico no alcanza la meta establecida por las Guías clínicas internacionales, aun cuando la dosis ponderal promedio administrada (1.6 mcg/kg/día) se encuentra dentro de los rangos estipulados para dicho fin. Esta meta no alcanzada, puede encontrarse en relación con que hasta el 54.9% de las pacientes iniciaron tratamiento de manera tardía a lo recomendado (< 9 semanas de gestación, de acuerdo con Guías de Clinic Barcelona). Por lo que se recomienda la identificación oportuna de esta entidad con el fin de iniciar a la brevedad el tratamiento a base de levotiroxina, con el fin de equiparar la incidencia de estas complicaciones con las de población eutiroidea.

Al respecto de la incidencia de cesárea (53.5%), la cual es significativamente mayor a lo reportado en la población general, en probable relación con la percepción de que esta vía de resolución, disminuye la incidencia de complicaciones intraparto, no existe evidencia que justifique dicha conducta, por lo que se deben buscar acciones que disminuyan la realización de esta intervención, con el fin de disminuir el riesgo de complicaciones asociadas al evento quirúrgico. De manera similar, ante los riesgos que conlleva la estancia hospitalaria en el periodo neonatal y que se encuentra aumentada en nuestra población de estudio, así como la carga económica que esto implica para nuestra institución, dicha conducta no se recomienda puesto que el tamizaje de hipotiroidismo subclínico puede realizarse de manera ambulatoria.

Dentro de las debilidades de nuestro estudio, se encuentra que, al ser un análisis descriptivo, retrolectivo, transversal, no se cuenta con un grupo control (idealmente una población con características generales similares, pero con eutiroidismo corroborado bioquímicamente y con negatividad ante anticuerpos antitiroideos), frente al cual se puedan comparar nuestros hallazgos para determinar de manera confiable la incidencia de riesgos, así como el beneficio del tratamiento a base de levotiroxina, por lo que se sugiere la realización de estudios prospectivos de Cohorte en población Mexicana.

## REFERENCIAS (Vancouver)

1. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2543–65.
2. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid.* 2017;27(3):315–89.
3. Wu M-Q, Liu J, Wang Y-Q, Yang Y, Yan C-H, Hua J. The impact of subclinical hypothyroidism on adverse perinatal outcomes and the role of thyroid screening in pregnancy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10:522.
4. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Azizi F. Thyroid dysfunction and pregnancy outcomes. *Iran J Reprod Med.* 2015;13(7):387–96.
5. Korevaar TIM, Derakhshan A, Taylor PN, Meima M, Chen L, et al. Consortium on Thyroid and Pregnancy- Study Group on Preterm Birth. Association of thyroid function test abnormalities and thyroid autoimmunity with preterm birth: A systematic review and meta-analysis: A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2019;322(7):632–41.
6. Thyroid disease in pregnancy: ACOG Practice Bulletin, number 223. *Obstet Gynecol [Internet].* 2020;135(6):e261–74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/aog.0000000000003893>
7. Servicio Endocrinología y Nutrición, Servicio Medicina Materno-Fetal. TIROIDES Y EMBARAZO. Centre de Medicina Fetal i Neonatal de Barcelona; 2017 sep.
8. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J [Internet].* 2014;3(2):76–94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000362597>
9. Kiran Z, Sheikh A, Malik S, Meraj A, Masood M, Ismail S, et al. Maternal characteristics and outcomes affected by hypothyroidism during pregnancy (maternal hypothyroidism on pregnancy outcomes, MHPO-1). *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):476.
10. Lee SY, Cabral HJ, Aschengrau A, Pearce EN. Associations between maternal thyroid function in pregnancy and obstetric and perinatal outcomes. *Obstet Gynecol Surv.* 2020;75(9):553–4.

11. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Tohidi M, Alavi Majd H, Azizi F. Effects of levothyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune thyroid disease. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(2):253–65.
12. Norman J, Blumenthal NJ, Eastman CJ. Beneficial effects on pregnancy outcomes of thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *J Thyroid Res.* 2017; 2017:4601365.
13. Zhou M, Wang M, Li J, Luo X, Lei M. Effects of thyroid diseases on pregnancy outcomes. *Exp Ther Med.* 2019;18(3):1807–15.
14. Maraka S, Ospina NMS, O’Keeffe DT, Espinosa De Ycaza AE, Gionfriddo MR, Erwin PJ, et al. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* 2016;26(4):580–90.

**ANEXOS.**

**TABLA 1.**

Características generales de las pacientes con hipotiroidismo durante el embarazo en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en el periodo Febrero 2013- Diciembre 2022.

Características	N=142	%, media, (n/N)
Edad		28.69 (DS ± 6.89)
Edad materna avanzada (≥35)		16.9 (24)
Edad materna de riesgo para disfunción tiroidea (≥30) *		38 (54)
Peso pregestacional (kg)		66.77 (DS ± 17.11)
IMC pregestacional (kg/m2)		27.36 (DS ± 6.22)
Clasificación de IMC según la OMS	Desnutrición	2.1 (3)
	Normopeso	40.8 (58)
	Sobrepeso	30.3 (43)
	Obesidad	26.8 (38)
Número de gestaciones	(mediana, rango)	2 (1-7)
	Primigestas	38.7 (55)
	Multigestas	61.3 (87)
Comorbilidades	Negadas	68.3 (97)
	Presentes	31.7 (45)
Antecedentes de enfermedad tiroidea	Negados	93.0 (132)
	Rama materna	3.5 (5)
	Rama paterna	2.1 (3)
	Ambas ramas	0.7 (1)
	Hermanos	0.7 (1)

Abreviaturas: n= Número de muestra; %= Porcentaje; DS= Desviación estándar; kg= Kilogramos; IMC= Índice de masa corporal; m2= Metro cuadrado; OMS= Organización Mundial de la Salud.

\* Edad materna de riesgo para disfunción tiroidea, de acuerdo con guías de Asociación Americana de Tiroides 2017.

**TABLA 2.**

Características de diagnóstico y tratamiento de las pacientes con hipotiroidismo durante el embarazo en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en el periodo Febrero 2013- Diciembre 2022.

Momento diagnóstico		%, media, (n/N)
Pregestacional	Congénito	2.1 (3)
	No congénito	43 (61)
Gestacional 1° Trimestre		7 (10)
Gestacional 2° Trimestre		30.3 (43)
Gestacional 3° Trimestre		17.6 (25)
Tipo de diagnóstico	Primario subclínico	59.9 (85)
	Primario clínico	40.1 (57)
TSH (mUI/L)	En primera consulta prenatal (mediana, RIC)	5.84 (0.2-228)
	Control al término del embarazo (mediana, RIC)	2.77 (0.01-238.36)
T4L (mUI/L)	En primera consulta prenatal (mediana, RIC)	0.73 (0.13-6)
	Control al término del embarazo (mediana, rango)	0.75 (0.4-3.71)

Marcadores de autoinmunidad	Positivos	32.4 (46)
	Negativo	47.2 (67)
	No valorado	20.4 (29)
	Ac AntiTSH Positivo	2.1 (3)
	Ac AntiTGI Positivo	23.9 (34)
	Ac AntiTPO Positivo	31 (44)
Tratamiento con Levotiroxina	Sin tratamiento	4.9 (7)
	Tratamiento pregestacional	38.7 (55)
	Tratamiento gestacional oportuno (<9 SDG) *	1.4 (2)
	Tratamiento gestacional no oportuno (>9 SDG) *	54.9 (78)
	Dosis ponderal (mcg/kg)	1.6 (DS ± 0.8)

Abreviaturas: n= Número de muestra; %= Porcentaje; DS= Desviación estándar; TSH= Hormona estimulante de tiroides; T4L= Tiroxina Libre; mUI= miliunidades; L=Litro; Ac AntiTSH= Anticuerpos Antireceptor de TSH; Ac AntiTGI= Anticuerpos Anti-Tiroglobulina; Ac AntiTPO= Anticuerpos AntiTiroperoxidasa; RIC= rango intercuartilar, SDG= Semanas de gestación; mcg= microgramos; kg= kilogramos.

\* De acuerdo con guías Clinic de Barcelona 2017, se establece que el tratamiento oportuno de disfunción tiroidea se realiza antes de las 9 semanas de gestación.

TABLA 3.

Resultados perinatales de pacientes con hipotiroidismo durante el embarazo en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en el periodo Febrero 2013- Diciembre 2022.

Resultados perinatales		Porcentaje (%), media (n/N)
Recién nacido		
Sexo	Femenino	47.9 (68)
	Masculino	49.3 (70)
Tipo de nacimiento	Cesárea	53.5 (76)
	Parto	43.0 (61)
Edad gestacional al nacimiento (SDG) (media, rango)		38.4 (29.1-41.5)
Edad gestacional por Capurro (SDG) (media, rango)		38.8 (26-41.6)
Prematuros (<37SDG)		14.1 (20)
Peso al nacer (gr)		2919.48 (DS ± 553.1)
Bajo peso al nacer (<2500 g) *		16.9 (24)
Talla al nacer (cm)		49.5 (DS ± 2.7)
Perímetro cefálico (cm)		34 (DS ± 1.7)
Malformaciones congénitas		7 (10)
APGAR (mediana, rango)	1 min (mediana)	8
	5 min (mediana)	9
Silverman-Anderson (mediana)		1
Destino del recién nacido	Alojamiento conjunto	16.05 (22)
	Terapia intermedia	14.59 (20)

	Crecimiento y desarrollo	62.77 (86)
	UCIN	6.56 (9)

Abreviaturas: n= Número de muestra; %= Porcentaje; DS= Desviación estándar; SDG= Semanas de gestación; gr= gramos; cm= centímetros; min= minuto; UCIN= Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales)

\* De acuerdo con la OMS, se define como bajo peso al nacimiento a un peso  $\leq 2500$  gramos.

TABLA 4

Resultados obstétricos de pacientes con hipotiroidismo durante el embarazo en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en el periodo Febrero 2013- Diciembre 2022.

Resultados obstétricos		Porcentaje (%), media (n/N)
Pérdida gestacional *		3.52 (5)
Alteración en metabolismo de Carbohidratos	Ausente	83.1 (118)
	Diabetes Gestacional	10.5 (15)
	Intolerancia a los carbohidratos	6.3 (9)
Trastornos hipertensivos del embarazo	Ninguno	90.1 (128)
	Hipertensión gestacional	4.2 (6)
	Preeclampsia sin criterios de severidad	2.1 (3)
	Preeclampsia con criterios de severidad	3.5 (5)
Sangrado en evento obstétrico (media, rango)	ml	448 (DS $\pm$ 276)
	Hemorragia obstétrica **	2.8 (4)
Otras complicaciones reportadas	Ninguna	73.9 (105)
	Alguna	20.4 (29)

Abreviaturas: n= Número de muestra; %= Porcentaje; ml= mililitros

\* Resolución espontánea del embarazo antes de las 22 semanas de gestación.

\*\* Se define como hemorragia obstétrica una pérdida sanguínea en el evento obstétrico de  $\geq 1000$  mililitros.

GRAFICO 1.

Incidencia de resultados perinatales y obstétricos adversos en pacientes con hipotiroidismo durante el embarazo en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en el periodo Febrero 2013- Diciembre 2022.

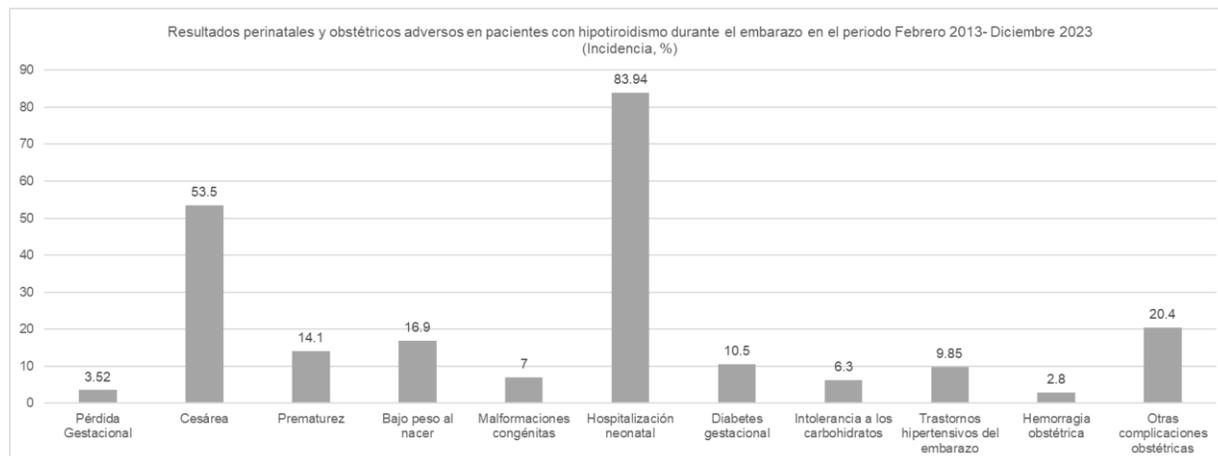


TABLA 5.

Análisis de riesgo entre población con autoinmunidad tiroidea e hipotiroidismo durante el embarazo en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en el periodo Febrero 2013- Diciembre 2022.

Característica		Autoinmunidad % (n)	Sin autoinmunidad % (n)	OR (IC95%)	P value	
Edad		29.22 (±7.797)	28.44 (±6.443)	1.017 (0.96-1.07)	0.530	
Edad materna avanzada (≥35 años)	Positiva	7 (10)	9.9 (14)	NV	NV	
	Negativa	25.4 (36)	57.7 (82)	1.67 (0.66-4.0)	0.287	
Edad materna de riesgo (≥ 30 años, ATA 2017)	Positiva	12 (17)	26.1 (37)	NV	NV	
	Negativa	20.4 (29)	41.5 (59)	0.93 (0.45-1.93)	0.856	
IMC	Desnutrición	0.7 (1)	1.4 (2)	1.044 (0.092-11.824)	1.0*	
	Normopeso	13.4 (19)	27.5 (39)	1.028 (0.503-2.101)	0.939	
	Sobrepeso	9.2 (13)	21.1 (30)	0.867 (0.40-1.878)	0.717	
	Obesidad	9.2 (13)	17.6 (25)	1.119 (0.509-2.458)	0.780	
Momento de tratamiento	Sin tratamiento	0 (0)	4.9 (7)	1.1517 (1.344-1.712)	0.096	
	Pregestacional	19.7 (28)	19.0 (27)	3.975 (1.895-8337)	<0.0001	
	Tratamiento gestacional oportuno (<9 SDG)	0 (0)	1.4 (2)	0.671 (0.598-0.754)	1.0*	
	Tratamiento gestacional no oportuno (>9SDG)	12.7 (18)	42.3 (60)	0,386 (0.187-0.794)	0.009	
Edad gestacional al nacimiento	A término	28.9 (41)	57.0 (81)	NV	NV	
	Prematuro	3.5 (5)	10.6 (15)	1.51 (0.516-4.470)	0.446	
Peso al nacimiento	Peso bajo	5.8 (8)	11.5 (16)	NV	NV	
	Normopeso	25.9 (36)	56.8 (79)	1.097 (0.430-2.797)	0.846	
Malformaciones	Presentes	4.9 (7)	2.1 (3)	NV	NV	
	Ausentes	27.5 (39)	65.5 (93)	5.56 (1.368-22.637)	0.013	
Trastornos hipertensivos del embarazo	Ausentes		31.7 (45)	58.5 (83)	NV	NV
	Presentes	Total de diagnósticos	0.7 (1)	9.2 (13)	0.142 (0.018-1.120)	0.036*
		Hipertensión gestacional	0.7 (1)	3.5 (5)	0.404 (0.046-3.565)	0.664*

		Preeclampsia sin criterios de severidad	0 (0)	2.1 (3)	0.669 (0.595-0.752)	0.551*
		Preeclampsia con criterios de severidad	0 (0)	3.5 (5)	0.664 (0.590-0.748)	0.174*
Diabetes gestacional	Ausente		26.8 (38)	56.3 (80)		
	Presente		5.6 (8)	11.3 (16)	1.053 (0.414-2.674)	0.914
	Intolerancia carbohidratos		2.8 (4)	3.5 (5)	1.733 (0.443-6.785)	0.471*
	DG A1		2.8 (11)	4.9 (7)	1.211 (0.336-4)	0.770
	DG A2		0 (0)	1.4 (2)	0.671 (0.598-0.754)	1.0*
	DG no clasificada		0 (0)	1.4 (2)	0.671 (0.598-0.754)	1.0
Hemorragia obstétrica (≥ 1000 ml)	Presente		0 (0)	2.8 (4)		
	Ausente		31.9 (45)	65.2 (92)	0.672 (0.597-0.755)	0.306 *
Otras complicaciones	Presentes		8.2 (11)	13.4 (18)		
	Ausentes		23.9 (32)	54.5 (73)	1.39 (0.591-3.286)	0.447

Abreviaturas: n= Número de muestra; %= Porcentaje; OR= Odds Ratio; P value= Valor de probabilidad; IC 95%= Intervalo de confianza del 95%, ATA 2017= Guías de Asociación Americana de Tiroides 2017, NV= No valorable por tamaño de muestra, SDG= Semanas de gestación, DG A1= Diabetes Gestacional A1 de Freinkel, DG A2= Diabetes Gestacional A2 de Freinkel, ml= mililitros.

\*Exacta de Fisher

Nominales X<sup>2</sup>

Continuas

\*\*U-Mann Whitney