



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”

**Asociación de Hipotiroidismo Subclínico con
Resultados Perinatales Adversos**

TESIS

Para obtener el título de:

Especialista en Ginecología Y Obstetricia

PRESENTA

Dra. Lexie Carmona Aguilea

TUTORES DE TESIS:

Dr. Alberto Olivares Huerta

Ciudad Universitaria, CD. MX., septiembre 2023.

Facultad de Medicina





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. JESÚS CARLOS BRIONES GARDUÑO.

Jefe de servicio.

DR. MIGUEL VILLA GUERRERO

Jefe de enseñanza.

DR. LINO EDUARDO CARDIEL MARMOLEJO.

Coordinador de investigación.

DR. ALBERTO OLIVARES HUERTA.

Asesor de tesis.

DRA. LEXIE CARMONA AGUILERA.

Médico residente

DATOS DE LOS INVESTIGADORES

Dr. Alberto Olivares Huerta

Médico Adscrito de la especialidad de Ginecología y Obstetricia.

Unidad 112-A, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

Teléfono: 5560708113

Correo electrónico: dr.alberto.olivares@gmail.com

Dra. Lexie Carmona Aguilera

Médico residente de la especialidad de Ginecología y Obstetricia.

Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

Teléfono: 2227108044

Correo electrónico: lexiec.aguilera@gmail.com

AGRADECIMIENTOS.

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que me han apoyado y brindado su ayuda durante la realización de esta tesis de especialidad médica. Sin su apoyo y colaboración, este logro no habría sido posible. Me gustaría agradecer especialmente a:

Mi asesor de tesis: Al Dr. Alberto Olivares por su orientación, conocimientos y paciencia a lo largo de este proceso. Su guía y acompañamiento fueron fundamentales para el desarrollo de esta investigación.

A mis papás y mi hermana, por su apoyo incondicional. Su amor, comprensión y aliento en esta etapa de mi vida, me han dado la fuerza necesaria para superar los desafíos y perseverar en este camino.

Quiero mostrar mi agradecimiento al Hospital General de por su apoyo, acceso a recursos y oportunidades de investigación. Su contribución ha sido invaluable para el desarrollo de esta tesis.

Quiero agradecer a todas aquellas personas que, de alguna manera, han formado parte de este proceso y han dejado una huella en mi formación académica y personal. Sofí, Oscar, Alin, Eriru, Marisa, Abi, Hugo. Su apoyo moral, físico y emocional ha sido fundamental para alcanzar este logro. Estoy sinceramente agradecida.

Este es el fruto de horas invertidas, confusiones, búsquedas fallidas, que hicieron esto posible, el principio del fin.

¡Gracias a todos por ser parte de este importante capítulo de mi carrera médica!

ÍNDICE GENERAL

<i>I. Resumen estructurado</i>	7
<i>II. MARCO TEÓRICO</i>	8
II.1 Tiroides	8
II.2 Hipotiroidismo subclínico	9
II.3 Hipotiroidismos subclinico en el embarazo	10
II.4 Asociación del hipotiroidismo subclínico con eventos obstétricos negativos	14
II.5 Asociación del hipotiroidismo subclínico trastornos hipertensivos	14
<i>III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</i>	16
<i>IV. JUSTIFICACIÓN</i>	17
<i>V. HIPÓTESIS</i>	18
<i>VI. OBJETIVOS</i>	19
VI.1 Objetivo general	19
VI.2 Objetivos específicos	19
<i>VII. METODOLOGÍA</i>	20
VII.1 Tipo y diseño del estudio	20
VII.2 Población	20
VII.3 Tamaño de la muestra	20
VII.4 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	21
VII.4.1 Criterios de inclusión	21
VII.4.2 Criterios de exclusión	21
VII.4.3 Criterios de eliminación	21
VII.5 Definición de las variables	22
VII.5.1 TABLA 1. Tabla de operacionalización de las variables	22
VII.6 Procedimiento	25
VII.7 Análisis estadístico	26
VII.8 Cronograma de actividades	26
<i>VIII. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD</i>	27
<i>IX. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS</i>	28
<i>X. RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)</i>	29

XI. RECURSOS NECESARIOS	29
XII. RESULTADOS.....	30
XIII. DISCUSIÓN.....	34
XIV. CONCLUSIONES.....	36
XV. REFERENCIAS	37
XVI. ANEXOS	42
XVI.1 Carta de consentimiento informado	42
XVI.2 Ficha de recolección de datos	42

Asociación de Hipotiroidismo Subclínico con Resultados Perinatales Adversos

I. Resumen estructurado

Antecedentes. El hipotiroidismo subclínico es una entidad reconocida desde el siglo pasado pero que no ha impactado como otras patologías donde las complicaciones llegan a ser severas. Sin embargo, se ha observado que incrementa el riesgo de diabetes gestacional, enfermedades hipertensivas asociadas al embarazo, parto pretérmino, feto pequeño para edad gestacional, entre otras. Actualmente no existe consenso sobre el tamizaje con perfil tiroideo durante la gestación, por lo que demostrar un incremento en la tasa de resultados adversos podría apoyar en la recomendación de iniciar tamizaje universal con perfil tiroideo dada la alta prevalencia de hipotiroidismo subclínico en nuestra población.

Objetivo. Determinar si existe una mayor tasa de resultados perinatales adversos en pacientes embarazadas con hipotiroidismo subclínico

Justificación. Para recomendar el tamizaje universal con perfil tiroideo para la detección de hipotiroidismo subclínico en nuestra población, es necesario demostrar que existe un incremento en la tasa de resultados perinatales adversos en pacientes con hipotiroidismo subclínico con el objeto de disminuir complicaciones durante la gestación.

Metodología. Estudio analítico, observacional, transversal y retrospectivo. Se obtendrá la información de expedientes de pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico y sanas, con resolución de la gestación en la Unidad tocoquirúrgica del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" de marzo 2020 a marzo 2023.

Resultados esperados. Se espera demostrar que en embarazos con hipotiroidismo subclínico existe una mayor tasa de resultados perinatales adversos comparado con población sana.

Palabras clave. Hipotiroidismo subclínico, embarazo, resultados perinatales.

II. MARCO TEÓRICO

II.1 Tiroides

Es una glándula endocrina conformada un lobulo derecho e izquierdo unidos por un istmo, se localiza en el cuello debajo del cartilago tiroideo, su peso aproximado es de 15-20 gramos. Su función principal es sintetizar y secretar hormonas tiroideas, tiroxina (T4) y triyodotironina (T3).¹

Dentro de las endocrinopatias estudiadas, el hipotiroidismo es una patología común, cuya incidencia se ve modificada por edad y sexo.¹

Se define como la disminución en el efecto de las hormonas tiroideas a nivel tisular, esta disminución de las concentraciones séricas de las hormonas tiroideas tiene como resultado el incremento en la secreción y aumento en la concentración sérica de TSH.²

De acuerdo al nivel en el eje endocrino donde se encuentre la alteración existe: Hipotiroidismo primario, donde la glandula tiroidea tiene una incapacidad para suministrar una cantidad suficiente de hormonas, y el Hipotiroidismo central, que se subdivide en hipotiroidismo secundario cuando existe estimulación inadecuada de una glándula

intrínsecamente normal que resulta de un defecto a nivel de la hipofisis; e hipotiroidismo terciario si la glandula afectada es el hipotálamo.²

El hipotiroidismo puede tener diversas causas entre las que se encuentra: alteraciones congénitas, déficit o aumento de yodo, farmacos, procesos tiroideos inflamatorios, autoinmunes, post cirugía o radiación.¹

Diagnóstico

Cuando se sospecha que un paciente pueda cursar con patologia tiroidea es indispensable iniciar la evaluación con pruebas que nos ayuden a confirmar la alteración en los niveles de hormonas tiroideas. En casos graves de hipotiroidismo podria realizarse un diagnóstico con una evaluación clínica, sin embargo, en caso leves como hipotiroidismo subclínico el diagnóstico clínico es menos preciso.³

La determinación sérica de TSH ha demostrado ser la mejor prueba única para la exclusión o detección de Hipotiroidismo. La secreción de TSH es exquisitamente sensible a leves incrementos, así como a la disminución de la T4L sérica. Las anomalías en los niveles séricos de TSH durante el desarrollo de hipotiroidismo o hipertiroidismo ocurren antes que las anomalías T4L sean detectables. ⁴

II.2 Hipotiroidismo subclínico

Expertos representantes de la Asociación Americana de Tiroides, Asociación Americana de Endocrinólogos y la Sociedad Endocrina formaron un comité que en 2002 definió al hipotiroidismo subclínico como el hallazgo en individuos generalmente asintomáticos de cifras elevadas de TSH con niveles de T4 libre en rango de normalidad. ⁴

A pesar de ser un problema frecuente, el tamizaje, diagnóstico y tratamiento no está claramente establecido. Su diagnóstico se basa en determinaciones bioquímicas, es importante que se determinen los valores de normalidad para las diferentes poblaciones de referencia y se realice una segunda determinación para confirmar el diagnóstico. ⁴

Las causas más comunes de hipotiroidismo subclínico son la tiroiditis autoinmune crónica, el tratamiento ablativo tiroideo y el seguimiento incorrecto del tratamiento sustitutivo con tiroxina. ⁵

No se han establecido recomendaciones estandarizadas para la detección de enfermedades tiroideas. Sin embargo, debido a la alta prevalencia de hipotiroidismo subclínico y los factores de riesgo metabólicos asociados, la Asociación Americana de la Tiroides recomienda el cribado mediante la medición de TSH sérica comenzando a la edad de 35 años y cada 5 años. La evidencia apunta principalmente a las mujeres. ⁶

Las personas con síntomas y signos potencialmente atribuibles a una disfunción de la tiroides y las personas con factores de riesgo para su desarrollo pueden requerir pruebas de TSH sérica más frecuentemente.

Los pacientes con hipotiroidismo subclínico tienen una alta tasa de progresión a hipotiroidismo clínicamente evidente, un 2,6% cada año si los anticuerpos antiperoxidasa están ausentes y el 4,3% si están presentes. Sin embargo, algunas personas no mostraron progresión, incluso pocos de ellos experimentaron normalización. Los niveles séricos de

TSH superior a 10 mUI/L predice una mayor tasa de progresión. En un estudio en hombres y mujeres mayores de 55 años con una media de seguimiento de 32 meses, el nivel de TSH normalizó en el 52% de las personas con una TSH sérica inferior a 10 mUI/ml. ⁶

II.3 Hipotiroidismos subclínico en el embarazo

Introducción

El hipotiroidismo subclínico se considera una de las patologías endocrinas más frecuentes en mujeres en edad reproductiva.⁷ Se caracteriza por un valor de hormona estimulante de la tiroides (TSH) por arriba de los niveles normales para cada trimestre y una concentración de tiroxina libre sérica (T4L) normal.⁷⁻⁹ La Sociedad de Endocrinología ha establecido los puntos de corte de TSH en el primer trimestre menor a 2.5 mU/L y, en el segundo y tercero menor a 3 mU/L.¹⁰

Prevalencia

La prevalencia del hipotiroidismo subclínico durante el embarazo es de 3 a 5%.¹¹ En México se ha reportado hasta 21.1% de acuerdo a un estudio realizado en el Instituto Nacional de Perinatología, lo que se traduce en una mayor prevalencia en nuestra población a lo reportado en la literatura.¹²

Causas

Se ha observado que de acuerdo a la ingesta suficiente o insuficiente de yodo el hipotiroidismo subclínico en el embarazo puede ser por tiroiditis autoinmune o bocio respectivamente; existen múltiples anticuerpos contra la tiroides medibles, siendo el más común los ATPO. Además existen otras causas secundarias como el hipotiroidismo posquirúrgico, posterior a procedimientos como tiroidectomía o lobectomía, la ablación con yodo radioactivo, secundario a medicamentos como por ejemplo litio y amiodarona, congénito o hipotiroidismo central debido a alteración del eje hipotálamo- hipófisis - tiroides.¹³

Fisiología

La regulación tiroidea se lleva a cabo mediante la adecuada función del hipotálamo – hipofisis – tiroides, llevándose a cabo la síntesis de la hormona liberadora de tirotrópina en el hipotálamo, ésta estimula las células tirotrópicas en la glándula hipofisis anterior para secretar la TSH. La TSH se une al receptor de TSH en las células foliculares tiroideas y genera la síntesis de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3), que es la forma activa y gran parte su producción es producto de la conversión periférica de T4 a T3 a través de la actividad de la desyodinasas. La desyodinasas tipo 3 tiene como función desactivación de la hormona tiroidea. Estas hormonas se encuentran unidas de manera no covalente a tres proteínas: la globulina de unión a la tiroides (TBG), albúmina y transtiretina, de las cuales la T4 tiene alta afinidad por la TBG. ¹³

Alrededor de un 99% de hormonas tiroideas se transportan unidas a proteínas como la TBG. Durante la gestación ocurre un aumento de los niveles, por lo que se debe aumentar la síntesis de hormonas tiroideas, para garantizar niveles adecuados de hormonas tiroideas libres. ¹⁴

En el feto la tiroides está presente desde la semana 12 semanas, siendo funcional alrededor de la semana 18 – 20 ya que se establece el eje hipotálamo-hipofisis-tiroides, por ello el neurodesarrollo fetal en el primer trimestre depende directamente de la producción tiroidea materna. ¹⁴

Por otra parte, dentro de los cambios fisiológicos del embarazo encontramos un incremento en el volumen tiroideo de hasta 10% cuando la ingesta de yodo es adecuada, y 40% cuando existe deficiencia, como resultado existe un incremento de producción de hormonas tiroideas en un 50%, llegando a su nivel más alto alrededor del segundo trimestre y permanece elevada durante todo el embarazo. ¹⁴

Como medida reguladora se encuentra la gonadotropina coriónica humana β (β -hCG), ya que comparte la subunidad α con la TSH, de esta forma tiene una acción agonista sobre las células foliculares tiroideas con un aumento de T4 y T3 que actúan como retroalimentación negativa que disminuye los niveles de TSH. ¹⁵⁻¹⁷

El papel del yodo como precursor en la síntesis de hormona tiroidea se ve alterado durante el embarazo, ya que aumenta la excreción renal de éste, sin que exista una endógena compensatoria por ende se recomienda que durante el embarazo el aporte en la dieta de yodo sea 250-500 ug.¹⁸

El hipotiroidismo gestacional se asocia a múltiples complicaciones maternas y fetales durante la gestación, tales como aborto espontáneo, parto prematuro, enfermedades hipertensivas, anemia, hemorragia obstétrica, desprendimiento prematuro de placenta normoinsera, muerte fetal y/o neonatal, principalmente en pacientes con hipotiroidismo clínico.¹⁹

Ya que la función tiroidea se encuentra estrechamente relacionada con el neurodesarrollo fetal se ha asociado al hipotiroidismo materno con deterioro del desarrollo neuropsicológico fetal principalmente cuando se trata de hipotiroidismo clínico. Así mismo con aumento en el sufrimiento fetal, defectos en la visión, malformaciones congénitas del sistema de circulación.¹⁹

Del mismo modo, la alteración de la función tiroidea se ha relacionado en el caso de la pérdida gestacional temprana, principalmente cuando se asocia a la presencia de anticuerpos antitiroideos, ya que esto aumenta la actividad autoinmune en contra de la unidad fetoplacentaria. Los anticuerpos antitiroideos pudieran cumplir un papel de marcadores periféricos de función T anormal y no precisamente anticuerpos patogénicos causantes de la pérdida gestacional.²⁰ Éstos actúan aumentando la respuesta Th1 proinflamatoria.²¹⁻²³ Además aumenta la migración y actividad de células natural killer (NK) y citotóxicas NK con lo que posiblemente se produzca el fallo reproductivo.²⁴

La presencia de anticuerpos antitiroideos se ha visto relacionada con el déficit de vitamina D, que a su vez se relaciona con la regulación y activación de genes homeobox como HOXA10, fundamental en la regulación del proceso de implantación.²⁶

En cuanto a la ruptura prematura de membranas (RPM), la relación existe con la presencia de anticuerpos anti-TPO, que aumentan la liberación de citoquinas proinflamatorias que elevan prostaglandinas y metaloproteinasas de la matriz causando RPM.²⁶⁻²⁸

Otra asociación existente es el hipotiroidismo con la atonía y alteraciones de la coagulación y como consecuencia alto riesgo de hemorragia obstétrica. Las causas de esta hipotonía

incluyen intoxicaciones endógenas, cambio de tejido muscular, impregnación de mixedema, hipovitaminosis (vitamina B1) que afecta la transmisión del impulso nervioso y cambios hidroelectrolíticos que conlleva a cambios de interacción entre actina y miosina dificultando la contracción. La acidosis metabólica también modifica la distribución extracelular de cationes y tiene influencia negativa en las contracciones a través de la disminución de potenciales de membrana con contracciones insuficientes.²⁹

El aumento de estrés oxidativo secundario a hipotiroidismo en el embarazo, causa también aparición de trastornos hipertensivos del embarazo por sobre expresión de isoformas de superóxido dismutasa que causan desarrollo placentario alterado.³⁰ Durante el embarazo temprano la decidua alberga un ambiente proinflamatorio que soporta la formación de la placenta y un ambiente antiinflamatorio que es inmunotolerante al feto. A medida que avanza la gestación, existe modulación continua del sistema inmune con reducción de las citocinas proinflamatorias y aumento de las contrarreguladoras como IL-10. La mayoría de estudios reportan niveles aumentados maternos de citocinas inducidas por anticuerpos anti-tiroideos en embarazos complicados por preeclampsia.^{27, 31}

Otra patología encontrada en las pacientes con hipotiroidismo es restricción del crecimiento intrauterino, como consecuencia de la estimulación de la función endocrina de los trofoblastos con producción aumentada de lactógeno placentario y gonadotropina coriónica humana; en la placenta humana, la T3 estimula la producción de 17β estradiol y factor de crecimiento epidérmico.^{32,33} En estos embarazos se ha encontrado en las vellosidades terminales proliferación citotrofoblástica reducida y angiogénesis vellosa aumentada.³⁴ De manera secundaria la hipoxia y el estrés oxidativo por hipotiroidismo podrían causar un aumento en la vasoconstricción y afectar el crecimiento intrauterino.³⁵

La función anabólica de las hormonas tiroideas en el metabolismo fetal, afectan la biodisponibilidad fetal de factores de crecimiento como la leptina, prostaglandinas, hormona del crecimiento y factores de crecimiento similares a la insulina.³⁶

El puntaje de APGAR depende de la circulación uteroplacentaria y la oxigenación fetoplacentaria durante el embarazo, se ha descrito que estos puntajes suelen ser menores en recién nacidos de madres con hipotiroidismo hasta el término del embarazo.²⁹ Existen estudios que demuestran relación entre las especies reactivas de oxígeno aumentadas y bajos puntajes de APGAR del recién nacido.³⁷

II.4 Asociación del hipotiroidismo subclínico con eventos obstétricos negativos

Los estudios que evalúan la asociación del hipotiroidismo subclínico con resultados positivos, negativos y en las que no existe asociación incluyen aborto espontáneo, muerte fetal, parto prematuro, diabetes gestacional, hipertensión gestacional, trastornos hipertensivos, desprendimiento de placenta, bajo peso al nacer, puntuación de Apgar a los 5 min <7 y menor coeficiente intelectual infantil. Los estudios se han centrado en dos pilares principales, la relación entre el hipotiroidismo subclínico con el desarrollo cerebral del feto y su relación con el desarrollo uteroplacentario adecuado, que de no llevarse a cabo adecuadamente puede resultar en insuficiencia placentaria, lo que provoca resultados obstétricos adversos.¹³⁻¹⁶

Existen varios estudios que abordan los resultados obstétricos en pacientes con hipotiroidismo subclínico. Un estudio prospectivo de cribado de tiroides en el hospital de Parkland encontró que los embarazos en mujeres con hipotiroidismo subclínico tenían tres veces más probabilidades de complicarse con desprendimiento placentario, así como la asociación de la patología endocrina materna con complicaciones como hipertensión, parto prematuro, bajo peso al nacer y muerte fetal.¹⁷

Dentro de la bibliografía también encontramos datos en los que se evidencia mayor número de resolución del embarazo mediante cesáreas al contar con el antecedente de hipotiroidismo subclínico, así como mayor riesgo de hemorragia obstétrica, y que sugieren se inicia cuando los niveles séricos de TSH superan los 2,5 mU/L.¹⁸

II.5 Asociación del hipotiroidismo subclínico trastornos hipertensivos

Varios estudios han investigado la relación entre el hipotiroidismo subclínico y la hipertensión gestacional. Un metaanálisis encontró que el hipotiroidismo subclínico en el embarazo está asociado con un mayor riesgo de desarrollar trastornos hipertensivos del embarazo, y esta asociación existe independientemente del período gestacional.¹⁹ Aunque los estudios no son completamente consistentes, sugieren que el hipotiroidismo subclínico puede aumentar el riesgo de hipertensión gestacional.

En general, estos estudios sugieren que el hipotiroidismo subclínico puede aumentar el riesgo de complicaciones obstétricas en el embarazo y que el tratamiento puede ser beneficioso en algunos casos.

En México no se dispone de material específico que dicte el tamizaje de hipotiroidismo subclínico en pacientes embarazadas, por lo que al conocer su relación con desenlaces obstétricos adversos se podría formular un algoritmo de diagnóstico y tratamiento oportuno, con la finalidad de obtener una adecuada resolución obstétrica y mejorar el pronóstico fetal.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Dada la alta prevalencia de hipotiroidismo subclínico reportada en nuestra población, es necesario determinar si existe un incremento en la tasa de resultados perinatales adversos al compararlo con población sana. Es por ello por lo que se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Existe un incremento en la tasa de resultados perinatales adversos en embarazadas con hipotiroidismo subclínico cuando se compara con embarazadas sanas?

IV. JUSTIFICACIÓN

Los estudios en nuestra población han demostrado que existe una mayor prevalencia de hipotiroidismo subclínico. Sin embargo, para recomendar el tamizaje universal con perfil tiroideo para la detección de hipotiroidismo subclínico en nuestra población con el objeto de disminuir complicaciones durante el embarazo, es necesario identificar si existe un incremento en la tasa de resultados perinatales adversos en pacientes con hipotiroidismo subclínico que justifique esta intervención, ya que cuando se demuestra que no existe una diferencia significativa, no está indicado realizar intervenciones que pudieran considerarse innecesarias.

V. HIPÓTESIS

En pacientes embarazadas con hipotiroidismo subclínico habrá una mayor tasa ($p < 0.05$) de resultados perinatales adversos cuando se compare con embarazadas sanas.

VI. OBJETIVOS

VI.1 Objetivo general

- Determinar si existe una mayor tasa de resultados perinatales adversos en pacientes embarazadas con hipotiroidismo subclínico

VI.2 Objetivos específicos

- Identificar los expedientes de pacientes candidatas
- Aplicar criterios de inclusión a los expedientes seleccionados
- Determinar los resultados perinatales adversos en cada uno de los expedientes
- Comparar la tasa de resultados perinatales adversos entre el grupo de hipotiroidismo subclínico versus sanas

VII. METODOLOGÍA

VII.1 Tipo y diseño del estudio

Según la finalidad: analítico

Según la interferencia del investigador: observacional

Según la secuencia temporal: transversal

Según el momento de incurrencia de información en relación con el inicio del estudio: retrospectivo

VII.2 Población

Expedientes de pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico y sanas que tuvieron resolución del embarazo en la unidad tocoquirúrgica del servicio de Ginecología y Obstetricia, unidad 112, del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en el periodo comprendido de marzo de 2020 a marzo de 2023.

VII.3 Tamaño de la muestra

Para realizar el cálculo de tamaño de muestra se decidió utilizar una diferencia de proporciones con la siguiente fórmula:

$$n_c = n_e = \frac{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}{(p_1 - p_2)^2} * (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2$$

La probabilidad calculada en nuestra población para presentar hipotiroidismo en nuestra población es de 21.1% y a nivel mundial es de 5%. Se sustituyeron los valores quedando: $p_1 = 0.21$, $p_2 = 0.05$, $Z_{\alpha/2} = 1.96$ y $Z_{\beta} = 0.84$; por lo que el cálculo del tamaño de muestra obtenido es $n \approx 65.35$, quedando un total de 66 pacientes (33 con hipotiroidismo subclínico y 33 sanas).

VII.4 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

VII.4.1 Criterios de inclusión

Expedientes de pacientes de 18 a 35 años con seguimiento y resolución del embarazo en la unidad tocoquirúrgica del servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en el periodo comprendido de marzo de 2020 a marzo de 2023.

VII.4.2 Criterios de exclusión

Todos aquellos expedientes que no cuenten con la información requerida durante su evaluación. Expedientes de pacientes con enfermedad renal, hepática, paratiroidea, autoinmune preexistente o con tratamiento inmunomodulador.

VII.4.3 Criterios de eliminación

Por el tipo de estudio no se consideran criterios de eliminación.

VII.5 Definición de las variables

Independiente: Hipotiroidismo subclínico

Dependientes: parto pretérmino, diabetes gestacional, trastornos hipertensivos asociados al embarazo, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales, pérdida de la gestación, anemia, hemorragia postparto, bajo peso al nacer, restricción del crecimiento intrauterino.

VII.5.1 TABLA 1. Tabla de operacionalización de las variables

Variable	Definición operacional	Unidad de medición	Escala de medición	Codificación
Hipotiroidismo subclínico	Concentraciones de TSH fuera del rango normal (mayor de 2,5 mUI/l pero menores a 10 mUI/l), con niveles séricos de T4L normales.	Presente / Ausente	Variable de inclusión	1= presente 2= ausente
Parto pretérmino	Presencia de contracciones uterinas (> 4 en 20 minutos o > 8 en una hora), y cambios cervicales (< 20 mm o fibronectina positiva asociada a longitud cervical de 29 a 20 mm), con membranas integras entre la semana 20.1 a las 36.6 semanas.	Presente / Ausente	Cualitativo dicotómica	1= presente 2= ausente
Diabetes gestacional	Intolerancia a los carbohidratos con diversos grados de severidad que se reconoce por primera vez durante el embarazo y que puede o no resolverse después de éste.	Presente / Ausente	Cualitativo dicotómica	1= presente 2= ausente
Trastornos hipertensivos asociados al embarazo	Presencia de cifras tensionales por arriba de 140/90 mmHg después de la semana 20, en pacientes previamente normotensas.	Presente / Ausente	Cualitativo dicotómica	1= presente 2= ausente
Desprendimiento prematuro de placenta normoinserta	Desprendimiento prematuro de una placenta normoinserta de la pared uterina que se produce antes del parto del feto. Puede manifestarse cuando	Presente / Ausente	Cualitativo dicotómica	1= presente 2= ausente

	<p>existe sangrado vaginal u oculto cuando el sitio desprendido se encuentra detrás de la placenta.</p> <p>El desprendimiento puede ser parcial y afectar sólo parte de la placenta, o puede ser total y afectar toda la placenta.</p>			
Ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales	Es el conjunto de cuidados, procedimientos y atención médica especializada que se brinda a todo recién nacido que presenta trastornos que pueden desarrollarse antes, durante y/o después del nacimiento; y que son detectados en el proceso del nacimiento e inmediatamente después.	Presente / Ausente	Cualitativo dicotómica	1= presente 2= ausente
Pérdida de la gestación	Finalización inesperada de un embarazo antes de la semana 20.	Presente / Ausente	Cualitativo dicotómica	1= presente 2= ausente
Anemia	La anemia se define como una disminución de la concentración de hemoglobina en sangre a valores que están por debajo del valor límite determinado por la Organización Mundial de la Salud según edad, género, embarazo y ciertos factores ambientales.	Presente / Ausente	Cualitativo dicotómica	1= presente 2= ausente
Hemorragia postparto	Pérdida de sangre mayor o igual a 1000 ml o perdida de sangre acompañada de síntomas y signos de hipovolemia en las primeras 24 horas post parto.	Presente / Ausente	Cualitativo dicotómica	1= presente 2= ausente
Bajo peso al nacer	Recién nacido cuyo peso es igual o menor a 2.499 gramos, independiente de la edad gestacional y cualquiera que sea la causa.	Presente / Ausente	Cualitativo dicotómica	1= presente 2= ausente

Restricción del crecimiento intrauterino	Peso fetal inferior al percentil 3 o percentil de peso fetal inferior a 10 con alteración del flujo cerebro-umbilical o de las arterias uterinas.	Presente / Ausente	Cualitativo dicotómica	1= presente 2= ausente
--	---	--------------------	------------------------	---------------------------

VII.6 Procedimiento

Posterior a la aceptación por el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, se solicitará al área de estadística de la unidad el número de expedientes de pacientes con el diagnóstico de interés y de población sana. Se acudirá al área de archivo con la solicitud de la lista de expedientes a evaluar. Se realizará la revisión de los expedientes clínicos de las pacientes candidatas. Se aplicarán criterios de inclusión y exclusión a todos los expedientes. Se agruparán dependiendo de la presencia de hipotiroidismo subclínico o sanas. Se recabará la información en una hoja de Microsoft Excel® para su posterior análisis.



VII.7 Análisis estadístico

Se determinará la proporción de cada resultado perinatal obtenido en ambos grupos. Se determinará la diferencia de proporciones entre ambos grupos con la prueba Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher según la característica de cada prueba. Se considerará como significativa una $p < 0.05$.

VII.8 Cronograma de actividades

	2023					
	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre
Búsqueda y recopilación de antecedentes y referencias documentales	X					
Elaboración de marco teórico	X					
Elaboración de planteamiento del problema, justificación, objetivos, hipótesis, criterios de inclusión, exclusión	X					
Registro y revisión del protocolo por el Comité de Investigación de Estudios Retrospectivos		X	X			
Recopilación de información				X		
Organización y análisis de los resultados					X	
Análisis de los datos, elaboración de discusión y conclusiones					X	
Entrega de reporte y artículo						X

VIII. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Para la realización del estudio se utilizarán datos reportados en el expediente clínico de las pacientes, por lo que no implica una intervención directa sobre la misma. Dentro de los datos se asignará un número de secuencia (código) a cada expediente con la finalidad de garantizar la protección de datos personales como lo estipula la Ley General de Protección de Datos Personales. La información se utilizará exclusivamente para fines académicos y de investigación. Los registros físicos o informáticos serán custodiados en el archivo de investigación de la Unidad 112 del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

El estudio se realizará dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - Asamblea General, Fortaleza, Brasil 2013, así como al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, clasificándolo en la categoría I.

Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

IX. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Identificar si existe una mayor proporción de resultados perinatales adversos en la población con hipotiroidismo subclínico apoyará a la decisión de iniciar tamizaje universal en nuestra población con el objeto de disminuir las complicaciones perinatales, lo que se traduce además en costos a las instituciones, dado que en las guías internacionales y nacionales hasta el momento no existe dicha recomendación y la evidencia hasta el momento no apoya dicha intervención. Además, brindará apoyo a la realización de una tesis de residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia para obtener su título, así como la aportación en la literatura médica mediante un artículo de investigación.

X. RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS).

Investigador principal - Coordinador de investigación: realización del protocolo de investigación, búsqueda y recopilación de datos, análisis de la información, elaboración de artículo para su publicación.

Investigador asociado: realización del protocolo de investigación, análisis de la información y resultados, elaboración de artículo para su publicación.

Materiales: por su naturaleza, no se requieren recursos adicionales a los que ya cuenta el investigador principal.

Financieros: no se requiere de financiamiento para la realización de este estudio.

XI. RECURSOS NECESARIOS

Equipo de cómputo con hoja de cálculo de Microsoft Excel® y Software de análisis estadístico SPSS® versión 22.0, con los cuales ya cuenta el investigador.

XII. RESULTADOS

La edad materna entre los grupos de hipotiroidismo subclínico (HSC) y sin hipotiroidismo subclínico fue de 26.7 ± 9.45 y 25.8 ± 6.01 años, respectivamente. El número de gestaciones fue similar 2 (rango 1, 3) y 2 (rango 1, 3), mientras que el índice de masa corporal (28.53 ± 4.41 vs 26.26 ± 4.85 Kg/talla²) fue mayor en el grupo de HSC. Sin embargo, el incremento ponderal durante la gestación fue similar (7.44 ± 5.39 vs 7.24 ± 8.44 Kg). Hubo una mayor tasa de cesáreas en el grupo de HSC (54.8% vs 47.9%), mientras que el grupo sin HSC hubo mas partos (52.1% vs 45.2%). Al momento de la resolución, la cantidad de sangrado fue similar (379.7 ± 185.4 vs 380 ± 203.4 mL) (Tabla 1).

Tabla 1. Características maternas al momento de la resolución del embarazo

	Hipotiroidismo subclínico (n= 42)	No Hipotiroidismo Subclínico (n= 71)	p
Edad (años)	26.7 (9.45)	25.8 (6.01)	ns
Gestaciones (No.)	2 (1, 3)	2 (1, 3)	ns
IMC (kg/talla ²)	28.53 (4.41)	26.26 (4.85)	<0.05
Incremento ponderal (Kg)	7.44 (5.39)	7.24 (8.44)	ns
Partos (No.)	19 (45.2)	37 (52.1)	<0.05
Cesáreas (No.)	23 (54.8)	34 (47.9)	<0.05
Sangrado (mL)	379.7 (185.4)	380 (203.4)	ns

Diseño propio. Se muestran las características maternas al momento de la resolución del embarazo entre los grupos de hipotiroidismo subclínico y sin hipotiroidismo subclínico. n= número, No. = número, Kg= kilogramos, mL= mililitros, ns= no significativo. Se considera como significativa una $p < 0.05$.

En cuanto a los resultados perinatales maternos entre ambos grupos de estudio, se mostró un incremento en la tasa de enfermedades asociadas (59.5% vs 43.6%) en el grupo de HSC, mientras que no mostró incremento en los resultados perinatales maternos (Tabla 2).

Tabla 2. Resultados perinatales maternos entre ambos grupos de estudio

	Hipotiroidismo subclínico (n= 42)	No Hipotiroidismo Subclínico (n= 71)	p
Ingreso a UCIA	0	0	ns
Ventilación mecánica	0	0	ns
Sepsis	0	0	ns
Choque séptico	0	0	ns
Choque hipovolémico	0	0	ns
Atonía uterina	0	2 (2.82)	ns
Enfermedad asociada	25 (59.5)	31 (43.6)	0.001
Fiebre	1 (2.38)	0	ns
Corioamnionitis	0	1 (1.41)	ns
Preeclampsia severa	0	0	ns
Preeclampsia	0	0	ns
Hipertensión gestacional	0	2 (2.82)	ns
Eclampsia	0	0	ns
Síndrome de HELLP	0	0	ns
DPPNI	0	0	ns
Distocia de hombros	0	0	ns
Histerectomía	0	0	ns
Transfusión	0	0	ns
Reingreso	0	0	ns

Diseño propio. Se muestran los resultados perinatales adversos neonatales entre los grupos de hipotiroidismo subclínico y sin hipotiroidismo subclínico. Los resultados muestran el número de casos y el porcentaje. Se considera como significativa una $p < 0.05$.

Las características neonatales al nacimiento mostraron una mayor tasa de nacimientos masculinos en ambos grupos. Sin embargo, no mostró diferencia entre neonatos femeninos (47.6% vs 46.5%) y masculinos (52.4% vs 53.5%) entre ambos grupos. Igualmente, el peso neonatal fue similar (2974.4 ± 403 vs 2956.1 ± 469.8 gramos), talla (48.7 ± 1.98 vs 48.6 ± 2.56 cm), Apgar al minuto (9 vs 9), la edad gestacional por Capurro (39.6 ± 1.8 vs 39.2 ± 1.8 semanas de gestación) y Silverman (1 vs 1) (Tabla 3).

Tabla 3. Características neonatales al momento de la resolución del embarazo

	Hipotiroidismo subclínico (n= 42)	No Hipotiroidismo Subclínico (n= 71)	p
Neonato femenino (No.)	20 (47.6)	33 (46.5)	ns
Neonato masculino (No.)	22 (52.4)	38 (53.5)	ns
Peso neonatal (g)	2974.4 (403.0)	2956.1 (469.8)	ns
Talla (cm)	48.7 (1.98)	48.6 (2.56)	ns
Apgar 1 minuto	9 (8, 9)	8 (8, 9)	ns
Apgar 5 minuto	9 (9, 9)	9 (9, 9)	ns
Capurro (semanas)	39.6 (1.80)	39.2 (1.84)	ns
Silverman	1 (1, 1)	1 (1, 1)	ns

Diseño propio. Se muestran las características neonatales al nacimiento entre los grupos de hipotiroidismo subclínico y sin hipotiroidismo subclínico. n= número, No. = número, g= gramos, cm= centímetros, ns= no significativo. Se considera como significativa una $p < 0.05$.

Los resultados neonatales adversos mostraron un mayor número de casos de bajo peso al nacer en el grupo sin hipotiroidismo subclínico (12.6% vs 9.5%), pero una mayor tasa de embarazos post término en el grupo de hipotiroidismo subclínico (28.5% vs 18.3%). Sin embargo, no hubo diferencia en el número de alojamiento conjunto, ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales, ingreso a la unidad intermedia neonatal, macrosomía, restricción del crecimiento intrauterino, embarazo pretérmino, asfixia, sepsis neonatal temprana, síndrome de distrés respiratorio, taquipnea transitoria del recién nacido, hipoglucemia, óbito, muerte neonatal, síndrome de aspiración de meconio, ventilación mecánica e hiperbilirrubinemia (Tabla 4).

Tabla 4. Resultados perinatales neonatales entre ambos grupos de estudio

	Hipotiroidismo subclínico (n=42)	No Hipotiroidismo Subclínico (n= 71)	p
Alojamiento conjunto	18 (42.85)	32 (45.07)	ns
Ingreso a UCIN	1 (2.38)	1 (1.41)	ns
Ingreso a UTIN	1 (2.38)	2 (2.81)	ns
Bajo peso al nacer	4 (9.52)	9 (12.68)	<0.05
Macrosómico	0	0	ns
Restricción del crecimiento	0	0	ns
Pretérmino	3 (7.14)	3 (4.22)	ns
Post término	12 (28.57)	13 (18.31)	0.001
Asfixia	0	0	ns
Sepsis neonatal	0	0	ns
Síndrome de distrés respiratorio	1 (2.38)	0	ns
Taquipnea transitoria	2 (4.76)	2 (2.81)	ns
Hipoglucemia	0	0	ns
Óbito	0	0	ns
Muerte neonatal	0	0	ns
Aspiración de meconio	0	0	ns
Ventilación mecánica	0	0	ns
Hiperbilirrubinemia	0	1 (1.41)	ns

Diseño propio. Se muestran los resultados perinatales adversos maternos entre los grupos de hipotiroidismo subclínico y sin hipotiroidismo subclínico. Los resultados muestran el número de casos y el porcentaje. n = número, ns= no significativo. Se considera como significativa una $p < 0.05$.

XIII. DISCUSIÓN

El hipotiroidismo subclínico es una patología que de manera habitual se mantiene asintomática o con síntomas leves, causada por una variación en la producción de hormonas tiroideas. En las mujeres se considera una patología de alto riesgo, debido a su asociación con algunos eventos adversos como abortos espontáneos, partos prematuros, enfermedades hipertensivas.

El objetivo de este estudio fue determinar la asociación de eventos perinatales adversos con hipotiroidismo subclínico en pacientes embarazadas de nuestra unidad hospitalaria. Para nuestro estudio se realizó una comparación entre pacientes con hipotiroidismo subclínico y pacientes sin hipotiroidismo subclínico que ingresaron a la unidad tocoquirúrgica.

Realizar el tamizaje tiroideo en el primer trimestre otorga mayores beneficios a la gestación, nuestro centro cuenta con pacientes con múltiples factores de riesgo para disfunción tiroidea, por lo que realizamos tamizaje al iniciar el control prenatal en nuestra unidad, independientemente de la semana de gestación, con la finalidad de iniciar tratamiento y dar seguimiento a los niveles de TSH y T4L.

Sugerencia de dosis de inicio con levotiroxina: ⁴⁴

- TSH 2,5-5 μ U/ml: 25-50 μ g.
- TSH 5-8 μ U/ml: 50-75 μ g.
- TSH >8 μ U/ml: 75-100 μ g.

En nuestra población no se encontró aumento en los resultados maternos ni fetales adversos en pacientes con hipotiroidismo subclínico. Sin bien en la bibliografía existe una clara asociación de estas complicaciones con la patología endocrina, hubo algunas variables que no se tomaron en cuenta para el análisis de este estudio que valdrían la pena como objetivo de estudio más adelante, por ejemplo los niveles con los que se realizó el diagnóstico de TSH, el trimestre en el que se inició la intervención y la respuesta a la terapia de sustitución de la función tiroidea, variables que definitivamente podrían intervenir en este resultado. Consideramos que es importante realizar estudios prospectivos para determinar la relación de la sustitución hormonal en la frecuencia de eventos adversos.

La población materna al momento de la resolución del embarazo presentó características homogéneas entre ambos grupos excepto por un discreto aumento del IMC en el grupo de

hipotiroidismo subclínico pero en ambos grupos en rangos correspondientes a sobrepeso, y con aumento ponderal similar entre ambos grupos.

En los eventos perinatales adversos se determinaron variables como parto pretermino, bajo peso al nacer y restricción del crecimiento intrauterino como resultados adversos fetales los cuales se presentaron con menor frecuencia en el grupo de mujeres con hipotiroidismo subclínico. Si bien en la fisiopatología del hipotiroidismo se ha descrito al estrés oxidativo y actividad autoinmune como causas de alteración del desarrollo uteroplacentario teniendo como consecuencia mayor riesgo de insuficiencia placentaria, es importante tomar en cuenta que la población general de nuestro centro corresponde en mayor proporción a un bajo nivel socioeconómico con alta prevalencia de malnutrición o escaso control prenatal, dichas variables podrían estar presentes las pacientes sin hipotiroidismo subclínico y afectar nuestros resultados. De igual forma valdría la pena realizar nuevos estudios que determinen las causas mas frecuentes en nuestra población de bajo peso al nacer y de esta forma determinar variables no consideradas en este estudio.

Otro resultado encontrado en este estudio fue el aumento de nacimientos por cesarea en las mujeres con hipotiroidismo subclínico en comparación con las mujeres sin esta afección, sin embargo, tambien se reporto un aumento de embarazo post termino en el mismo grupo, no se puede determinar si se trata de una asociación, ya que existen otros factores confusores.

Es importante mencionar que en nuestro estudio la presencia de hipotiroidismo subclínico durante el embarazo no fue un factor condicionante de aumento en el ingreso a cuidados intensivos neonatales, parto pretérmino, restricción del crecimiento intrauterino, distrés respiratorio ni taquipnea del recién nacido, tampoco hubo diferencias significativas en las calificaciones de Apgar, Capurro y Silverman por lo que podemos decir que en nuestra población el hipotiroidismo subclínico no condiciona mayores riesgos fetales sin embargo, es posible que las madres requieran monitorización por mayor frecuencia de parto postérmino.

Las limitaciones de nuestro estudio están ligadas a la naturaleza transversal y retrospectiva por la necesidad de consulta de expedientes por lo que consideramos que de poder realizarse un estudio observacional prospectivo podríamos observar mayor numero de variables en tiempo real y resultados enriquecedores.

XIV. CONCLUSIONES

No se encontró mayor tasa de resultados perinatales adversos en pacientes embarazadas con hipotiroidismo subclínico en pacientes que tuvieron resolución del embarazo en la unidad tocoquirúrgica del servicio de Ginecología y Obstetricia unidad 112 del Hospital General de México.

XV. REFERENCIAS

1. Mosso L. Response: Thyroid-stimulating hormone reference ranges in the first trimester of pregnancy in an iodine-sufficient country (endocrinol metab 2018;33:466–72, Carmen Castillo et al.). Endocrinol Metab (Seoul) [Internet]. 2019 ;34(2):213. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31099201/>
2. Macchia de Sánchez CL, Sánchez Flórez JA. Prevalencia de autoinmunidad tiroidea en una población de gestantes de Santa Marta, Magdalena (Colombia). Rev Colomb Obstet Ginecol [Internet]. 2018;69(4):260. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18597/rcog.3161>
3. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2010;95(9):E44–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-0340>
4. Casey BM, Dashe JS, Spong CY, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham GF. Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy. Obstet Gynecol [Internet]. 2007;109(5):1129–35. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/01.aog.0000262054.03531.24>
5. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. Obstet Gynecol [Internet]. 2008;112(1):85–92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/aog.0b013e3181788dd7>
6. Männistö T, Surcel H-M, Ruukonen A, Väärasmäki M, Pouta A, Bloigu A, et al. Early pregnancy reference intervals of thyroid hormone concentrations in a thyroid antibody-negative pregnant population. Thyroid [Internet]. 2011;21(3):291–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2010.0337>
7. Turunen S, Väärasmäki M, Männistö T, Hartikainen A-L, Lahesmaa-Korpinen A-M, Gissler M, et al. Pregnancy and perinatal outcome among hypothyroid mothers: A population-based cohort study. Thyroid [Internet]. 2019;29(1):135–41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2018.0311>
8. Wilson KL, Casey BM, McIntire DD, Halvorson LM, Cunningham FG. Subclinical thyroid disease and the incidence of hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol [Internet]. 2012;119(2, Part 1):315–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/aog.0b013e318240de6a>

9. Männistö T, Vääräsmäki M, Pouta A, Hartikainen A-L, Ruokonen A, Surcel H-M, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. *Obstet Gynecol Surv* [Internet]. 2010;65(7):422–3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/ogx.0b013e3181e5f1bd>
10. Männistö T, Vääräsmäki M, Pouta A, Hartikainen A-L, Ruokonen A, Surcel H-M, et al. Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: A prospective population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2009;94(3):772–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-1520>
11. Chen L-M, Du W-J, Dai J, Zhang Q, Si G-X, Yang H, et al. Effects of subclinical hypothyroidism on maternal and perinatal outcomes during pregnancy: A single-center cohort study of a Chinese population. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(10):e109364. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0109364>
12. Vila L, Velasco I, González S, Morales F, Sánchez E, Torrejón S, et al. Controversies in endocrinology: On the need for universal thyroid screening in pregnant women. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2014;170(1):R17–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1530/eje-13-0561>
13. Kroopnick J, Kim C. Overview of hypothyroidism in pregnancy. *Semin Reprod Med* [Internet]. 2016;34(06):323–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1593488>
14. Iwen KA, Lehnert H. Schilddrüse und Schwangerschaft. *Internist (Berl)* [Internet]. 2018;59(7):654–60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00108-018-0435-0>
15. Cignini P, Cafà EV, Giorlandino C, Capriglione S, Spata A, Dugo N. Thyroid physiology and common diseases in pregnancy: review of literature. *J Prenat Med* [Internet]. 2012;6(4). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23272277/>
16. Lazarus JH, Kokandi A. Thyroid disease in relation to pregnancy: A decade of change: Thyroid disease in relation to pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2000;53(3):265–78. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10971442/>
17. Okosieme OE, Marx H, Lazarus JH. Medical management of thyroid dysfunction in pregnancy and the postpartum. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2008;9(13):2281–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.9.13.2281>
18. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American thyroid association for the diagnosis and management of

- thyroid disease during pregnancy and postpartum. Thyroid [Internet]. 2011;21(10):1081–125. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2011.0087>
19. Yazbeck CF, Sullivan SD. Thyroid disorders during pregnancy. Med Clin North Am [Internet]. 2012;96(2):235–56. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2012.01.004>
 20. Twig G, Shina A, Amital H, Shoenfeld Y. Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity. J Autoimmun [Internet]. 2012;38(2–3):J275–81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2011.11.014>
 21. Kwak-Kim JYH. Increased T helper 1 cytokine responses by circulating T cells are present in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple implantation failures after IVF. Hum Reprod [Internet]. 2003;18(4):767–73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deg156>
 22. Raghupathy R, Makhseed M, Azizieh F, Omu A, Gupta M, Farhat R. Cytokine production by maternal lymphocytes during normal human pregnancy and in unexplained recurrent spontaneous abortion. Hum Reprod [Internet]. 2000;15(3):713–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/15.3.713>
 23. Stewart-Akers AM, Krasnow JS, Brekosky J, Deloia JA. Endometrial leukocytes are altered numerically and functionally in women with implantation defects. Am J Reprod Immunol [Internet]. 1998 [citado el 10 de septiembre de 2023];39(1):1–11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9458927/>
 24. Aoki K, Kajiura S, Matsumoto Y, Ogasawara M, Okada S, Yagami Y, et al. Preconceptional natural-killer-cell activity as a predictor of miscarriage. Lancet [Internet]. 1995;345(8961):1340–2. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)92539-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(95)92539-2)
 25. Daftary GS, Taylor HS. Endocrine regulation of HOX genes. Endocr Rev [Internet]. 2006;27(4):331–55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1210/er.2005-0018>
 26. Gulati S, Agrawal S, Raghunandan C, Bhattacharya J, Saili A, Agarwal S, et al. Maternal serum interleukin-6 and its association with clinicopathological infectious morbidity in preterm premature rupture of membranes: a prospective cohort study. J Matern Fetal Neonatal Med [Internet]. 2012;25(8):1428–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2011.638952>
 27. Nielsen CH, Brix TH, Leslie RGQ, Hegedüs L. A role for autoantibodies in enhancement of pro-inflammatory cytokine responses to a self-antigen, thyroid peroxidase. Clin

- Immunol [Internet]. 2009;133(2):218–27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2009.07.014>
28. Taylor BD, Holzman CB, Fichorova RN, Tian Y, Jones NM, Fu W, et al. Inflammation biomarkers in vaginal fluid and preterm delivery. Hum Reprod [Internet]. 2013;28(4):942–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/det019>
29. Tudosa R, Vartej P, Horhoianu I, Ghica C, Mateescu S, Dumitrache I. Maternal and fetal complications of the hypothyroidism-related pregnancy. Maedica (Buchar) [Internet]. 2010;5(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21977134/>
30. Frenco J-L, Théron P, Guibourdenche J, Vidaud M, Evain-Brion D. Implication of copper zinc superoxide dismutase (SOD-1) in human placenta development. Ann N Y Acad Sci [Internet]. 2002;973(1):297–301. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04654.x>
31. Dibble S, Andersen A, Lassen MR, Cunanan J, Hoppensteadt D, Fareed J. Inflammatory and procoagulant cytokine levels during pregnancy as predictors of adverse obstetrical complications. Clin Appl Thromb Hemost [Internet]. 2014;20(2):152–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/1076029613494467>
32. Ahmed A, Kilby MD. Hypoxia or hyperoxia in placental insufficiency? Lancet [Internet]. 1997;350(9081):826–7. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)62027-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(05)62027-2)
33. Matsuo H, Maruo T, Murata K, Mochizuki M. Human early placental trophoblasts produce an epidermal growth factor-like substance in synergy with thyroid hormone. Eur J Endocrinol [Internet]. 1993;128(3):225–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1530/acta.0.1280225>
34. Kilby MD, Verhaeg J, Gittoes N, Somerset DA, Clark PMS, Franklyn JA. Circulating thyroid hormone concentrations and placental thyroid hormone receptor expression in normal human pregnancy and pregnancy complicated by intrauterine growth restriction (IUGR). J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 1998;83(8):2964–71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.83.8.5002>
35. Karowicz-Bilińska A, Suzin J, Sieroszewski P. Evaluation of oxidative stress indices during treatment in pregnant women with intrauterine growth retardation. Med Sci Monit [Internet]. 2002;8(3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11889459/>
36. Forhead AJ, Fowden AL. Thyroid hormones in fetal growth and parturition maturation. J Endocrinol [Internet]. 2014;221(3):R87–103. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1530/joe-14-0025>

37. Novakovic TR, Dolicanin ZC, Djordjevic NZ. Oxidative stress biomarkers in amniotic fluid of pregnant women with hypothyroidism. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2019;32(7):1105–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2017.1400005>
38. Maraka S, Mwangi R, McCoy RG, Yao X, Sangaralingham LR, Singh Ospina NM, et al. Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment. *BMJ*. 2017;356:i6865.
39. Maraka S, Singh Ospina NM, O’Keeffe DT, Rodriguez-Gutierrez R, Espinosa De Ycaza AE, Wi C-I, et al. Effects of levothyroxine therapy on pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2016;26(7):980–6.
40. Korevaar TIM, Muetzel R, Medici M, Chaker L, Jaddoe VWV, de Rijke YB, et al. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(1):35-43.
41. Medici M, Korevaar TIM, Schalekamp-Timmermans S, Gaillard R, de Rijke YB, Visser WE, et al. Maternal early-pregnancy thyroid function is associated with subsequent hypertensive disorders of pregnancy: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):E2591-8.
42. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstetrics and gynecology*. 2005 [cited 2019 Dec 23];105(2):239–45.
43. 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 and Childbirth*. 2019 Dec;19(1).
44. Santiago Fernández P, González-Romero S, Martín Hernández T, Navarro González E, Velasco López I, Millón Ramírez MC. Abordaje del manejo de la disfunción tiroidea en la gestación. Documento de consenso de la Sociedad Andaluza de Endocrinología y Nutrición (SAEN). *Semergen* [Internet]. 2015;41(6):315–23. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-abordaje-del-manejo-disfuncion-tiroidea-S1138359315000337>

XVI. ANEXOS

XVI.1 Carta de consentimiento informado

Por tratarse de un estudio que toma la información disponible en los expedientes clínicos no se requiere la aplicación de carta de consentimiento informado.

XVI.2 Ficha de recolección de datos

NUMERO CONSECUTIVO	
REGISTRO	
INICIALES DE PACIENTE	
EDAD	
SDG DETECTADO	
TSH INICIAL	
T4L INICIAL	
ANTI TPO	
ANTI TG	
SDG RESOLUCIÓN	
TSH FINAL	
T4L FINAL	
VÍA DE RESOLUCIÓN	
CAPURRO	
PESO FETAL	