



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**Instituto Nacional de Perinatología  
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES**

**RESULTADOS PERINATALES EN MUJERES CON  
HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO DIAGNOSTICADO  
PREVIO AL EMBARAZO**

**T E S I S**  
Que para obtener el Título de:  
**ESPECIALISTA EN  
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**PRESENTA:**

**DRA. LILIA BERENICE LEYVA MACÍAS**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN:  
Dr. Rodrigo Zamora Escudero**

**DIRECTOR DE TESIS:  
Dr. Enrique Reyes Muñoz**

México, D. F.

2016





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.

## AUTORIZACIÓN DE TESIS

Resultados perinatales en mujeres con hipotiroidismo subclínico  
diagnosticado previo al embarazo



---

Dr. Enrique Alfonso Gómez Sánchez  
Director de Educación en Ciencias de la Salud  
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes



---

Dr. Rodrigo Zamora Escudero  
Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia  
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes



---

Dr. Enrique Reyes Muñoz  
Director de Tesis  
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

## Índice.

<b>Resumen</b> .....	4
<b>Abstract</b> .....	5
<b>Introducción</b> .....	6
<b>Materiales y Métodos</b> .....	11
<b>Resultados</b> .....	17
<b>Discusión</b> .....	20
<b>Conclusiones</b> .....	23
<b>Bibliografía</b> .....	23

## **Resumen.**

**Antecedentes:** La prevalencia del hipotiroidismo subclínico (HS) varía entre 3 y 15.5% de las mujeres embarazadas. Sin embargo existen pocos estudios que evalúan los resultados perinatales (RP) de las mujeres con HS diagnosticado previo al embarazo y con tratamiento.

**Objetivo:** Comparar los RP en mujeres embarazadas con diagnóstico de HS en tratamiento con levotiroxina versus mujeres sin hipotiroidismo.

**Material y Métodos:** Estudio observacional, de cohorte histórica, se incluyeron mujeres que acudieron a la clínica de infertilidad. Grupo 1 mujeres sin HS, grupo 2 mujeres con HS en tratamiento con levotiroxina previo al embarazo. Se compararon los RP: hipertensión gestacional, preeclampsia, pretérmino, grande y pequeño para edad gestacional (PEG). Se excluyeron mujeres con otras patologías y sin expediente completo.

**Resultados:** Se analizaron un total de 225 mujeres sin HS y 225 mujeres con HS. El número de gestaciones, la TSH al diagnóstico y al inicio del control prenatal fue significativamente mayor en las mujeres con HS que en las mujeres sin HS  $p < 0.001$ . No hubo diferencias en la incidencia de nacimiento pretérmino, hipertensión gestacional, preeclampsia, PEG ni restricción en el crecimiento intrauterino. La semanas de gestación a la resolución fue  $38.0 \pm 2.0$  y  $38.2 \pm 2.2$ , y el peso de los RN fue  $2971 \pm 516$  y  $2943 \pm 428.8$  g, grupo 1 y 2 respectivamente, sin diferencia significativa.

**Conclusiones:** Los RP adversos son similares en mujeres con HS que reciben tratamiento con levotiroxina y logran el control eutiroideo comparadas con mujeres sin HS.

## **Palabras clave.**

Hipotiroidismo subclínico, levotiroxina, embarazo, resultado perinatal

## **Abstract.**

**Background:** The prevalence of subclinical hypothyroidism (SH) during pregnancy is estimated to be 3-15.5%. Although there are few studies that evaluate the perinatal results (PR) of women with SH diagnosed before pregnancy and with medical treatment.

**Objectives:** Compare the PR in pregnant women with diagnosis of SH in treatment with levothyroxine against those women without treatment.

**Study design:** Observational, historical cohort, including women who attended infertility care. Group 1 included women without SH, group 2 women with SH in treatment with levothyroxine before the pregnancy. The PR were compared: gestational hypertension, preeclampsia, preterm birth, small for gestational age (SGA), large for gestational age (LGA). Women with other pathologies and incomplete records were excluded.

**Results:** A total of 225 women without SH were included, and 225 with SH. The number of pregnancies, the TSH in the diagnosis and TSH determination at the beginning of the prenatal care were significantly higher in women with SH than in women without SH  $p > 0.001$ . There were no differences in the incidence of preterm birth, gestational hypertension, preeclampsia, SGA, and fetal growth restriction. The average gestational age at which pregnancies were resolved was from  $30.0 \pm 2$  and  $38.2 \pm 2.2$ , the weight of the newborn was of  $2971 \pm 516$ ,  $2943 \pm 428.8$  grams, group 1 and 2 respectively without a significant difference.

**Conclusion:** The PR are similar between women with SH who are in treatment with levothyroxine and achieve euthyroid control compared to those women without SH.

## **Introducción.**

La prevalencia del hipotiroidismo subclínico (HS) en la población general va de un 4 a un 10%, es más frecuente en las mujeres y se incrementa con la edad (1,2).

En adultos el HS se relaciona con: infertilidad en el 11 al 24% de las pacientes(3), pérdida gestacional recurrente en el 19% de las pacientes (4), mayor ganancia ponderal (2), dislipidemia (5), riesgo incrementado de enfermedades cardiovasculares (6). En el embarazo se ha identificado HS en el 1.7 al 15.5% (7–10), sin embargo no en todas las series se ha descrito si el diagnóstico se realizó de forma pregestacional o durante el embarazo. En el Instituto Nacional de Perinatología en 2014, se evaluó la prevalencia de HS en mujeres embarazadas, de las cuales se identificó en el 12.8% (11).

El tamizaje universal de HS en el embarazo aun es un tema de controversia. La reelevancia de un tamizaje temprano del HS radica en la probable disparidad intelectual entre los hijos de madres con HS no tratado, Haddow y Cols. describieron que el hipotiroidismo leve puede afectar de manera severa el desarrollo del cerebro fetal(12). Investigadores como Ghorbani y Cols. identificaron un cociente intelectual similar entre aquellos hijos de madres sanas, comparados con los de hijos de madres en tratamiento con levotiroxina (13). Sin embargo el tamizaje de HS no se recomienda porque aún, no se ha demostrado beneficio en las mujeres embarazadas. El Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) sugiere la realización de pruebas de función tiroidea únicamente en mujeres que se encuentren sintomáticas o que cuenten con historia personal sugestiva de éste tipo de alteraciones (14). Mientras que la Asociación Americana de la Tiroides (ATA) y la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE) sugieren que la evidencia es insuficiente para sugerir un tamizaje universal y el

tratamiento del HS en el embarazo (12). El Consenso Español sugiere el tamizaje universal durante el embarazo desde la primera consulta prenatal o de manera preconcepcional (15) .

La enfermedad tiroidea es la segunda endocrinopatía más común durante el embarazo (9) después de la diabetes mellitus. El hipotiroidismo primario durante la gestación se presenta en el 0.3 al 0.5% de las pacientes, mientras que la frecuencia del HS se ha descrito hasta 10 veces mayor (9). La diferencia principal entre el HS y el hipotiroidismo primario es que el HS se refiere únicamente a la deficiencia bioquímica de hormona tiroidea (Hormonas tiroideas normales y tirotrópica (TSH) elevada en mujeres sin síntomas (10)(2).

Los anticuerpos antitiroideos se han identificado hasta en la mitad de las mujeres embarazadas con HS y en las mujeres con hipotiroidismo primario en un 80%. La presencia de anticuerpos antitiroideos debe ser determinada durante el embarazo para así diagnosticar la presencia de enfermedad autoinmune, con la determinación de anticuerpos antimicrosomales y antitiroglobulina (TPO-Ab y TG-Ab). En mujeres con infertilidad se ha encontrado una prevalencia de hasta un 16% de HS, de las cuales el 8% contaban con ambos anticuerpos positivos, TG-Ab el 5% y TPO-Ab 4% y encontraron que las pacientes con TG-Ab tenían niveles más elevados de TSH. Durante la gestación entre el 10 al 20% de las pacientes se presentan con anticuerpos antitiroideos positivos, secundario a la hiperestrogenemia, incrementando la vida media de la tiroglobulina. Del 10-20% de las mujeres con alteraciones inmunológicas tiroideas presentarán niveles más elevados de TSH durante el embarazo, el 16% presentará niveles elevados de TSH y del 35-50% tiroiditis postparto. Por lo que la ATA sugiere la

monitorización de TSH en mujeres con autoinmunidad tiroidea más no tratamiento profiláctico con levotiroxina (16).

Contrario a lo que establece la ATA, una revisión Cochrane del 2013, evaluó estudios realizados en mujeres embarazadas con anticuerpos antiperoxidasa sin enfermedad tiroidea preexistente, las cuales se dividieron en dos grupos 1) con levotiroxina y 2) con placebo: identificando que el tratamiento antenatal de mujeres con anticuerpos antiperoxidasa no reduce de manera importante el riesgo de desarrollar preeclampsia RR 0.61 (IC 95%, 0.11-3.48), reducción importante del riesgo de nacimiento pretérmino en un 72% con un RR 0.28 (IC 95%, 0.1-0.8), reducción del riesgo de aborto. Si bien, durante el embarazo se ha identificado una disminución de hasta el 60% en los títulos de anticuerpos durante el segundo trimestre, probablemente secundario a la inmunosupresión del embarazo, sin embargo en el puerperio regresan a sus niveles previos (9,10).

En mujeres con niveles ligeramente alterados de TSH se sugiere la posibilidad de que la  $T_3$  y  $T_4$  pueda estar involucrada en la preparación del endometrio para el embarazo, y el desarrollo trofoblástico inicial, con una fuerte influencia parácrina e intrácrina durante la implantación embrionaria. Cuando se encuentran anticuerpos antitiroideos positivos se identifica una tasa menor de fertilización, implantación y embarazo así como un riesgo mayor para aborto (17).

La ATA, ETA (European Thyroid Association) y la ES, proponen en sus guías del 2012, 2014 y 2012 que los niveles de referencia de TSH normal se establezcan por trimestre.

Sin embargo estos rangos no pueden ser aplicables a todas las poblaciones por las diferencias geográficas y étnicas (2,10,12) . Walker en 2005 reporta niveles menores de TSH en mujeres embarazadas con HS afroamericanas que en mujeres de raza blanca (18). Mientras que éstas asociaciones establecen para su población como parámetros normales: en primer trimestre 0.1-2.5 mIU/L, segundo trimestre 0.2-3 mIU/L, tercer trimestre 0.3-3.35 mIU/L. (10)

Durante la gestación el HS sin tratamiento, se relaciona con distintos RP adversos en mujeres sin tratamiento, entre los que se encuentra un incremento en el número de abortos, desprendimiento de placenta normoinserta, hemorragia post parto (12), nacimiento pretérmino, preeclampsia, y se describe la presencia de hipertensión gestacional y bajo peso hasta en el 15% de los embarazos de éstas pacientes. (5)

Los RP entre las distintas series de casos en las que se buscó el impacto del hipotiroidismo subclínico en el embarazo reportan hallazgos contrastantes. Joshi en 2015, en población de la India no encontró diferencias significativas en los RP entre los grupos con y sin HS (19). En el estudio de Casey en 2005, reportó 3 veces más parto pretérmino que en el grupo control, con un riesgo relativo de 1.8 (1.1-2.9, 95%) y sugieren que la presencia de la alteración en el coeficiente intelectual es principalmente secundario a la prematuridad.(20) En el estudio de Kharb del 2013 se identificó que las mujeres con preeclampsia tienen determinaciones de TSH mayores que las normotensas, identificando una media de TSH de 6.3 mIU/L contra 2 mIU/L en el grupo control. En el estudio de Negro en 2010, realizó un estudio aleatorizado doble ciego, encontrando una disminución significativa en la cantidad de RP adversos en las

mujeres con HS bajo tratamiento. (21) Nelson realizó entre los años 2002-2003 un seguimiento de mujeres con diagnóstico de HS en el primer embarazo y reportó como principal desenlace el incremento en la prevalencia de diabetes gestacional y óbito en una segunda gesta. (22)

En México y en la población latina pocos estudios han evaluado los RP en mujeres con HS tratadas con levotiroxina vs mujeres sin HS. Por lo que el objetivo del presente estudio es comparar los RP en mujeres con diagnóstico de HS en tratamiento con levotiroxina versus mujeres sin hipotiroidismo.

## **Métodos.**

### **Diseño del estudio y población.**

Se realizó un estudio observacional de cohorte histórica con mujeres que acudieron a control prenatal al Instituto Nacional de Perinatología (INPer). Grupo 1 mujeres con HS en tratamiento con levotiroxina previo al embarazo, grupo 2 mujeres sin HS. Los criterios de inclusión fueron: Mujeres con diagnóstico de HS previo al embarazo en tratamiento con levotiroxina contra mujeres sin HS, control prenatal y resolución en el INPer. Se excluyeron mujeres con embarazo gemelar u otra patología agregada (diabetes pregestacional, lupus, cardiopatías, nefropatías, epilepsia, hipertensión arterial sistémica crónica).

### **Procedimiento.**

Se localizaron los expedientes de mujeres con diagnóstico de HS, de acuerdo a la hoja de egreso en el departamento de estadística institucional. Una vez identificadas las mujeres con HS, se identificó si se trataba de HS o hipotiroidismo primario, verificando la TSH al diagnóstico entre 2.5 y 9.9 mUI/mL y que estuvieran recibiendo tratamiento con levotiroxina previo al embarazo. Se descartaron las mujeres cuya resolución no se realizó en el Instituto y aquellas con expediente clínico incompleto. Una vez identificado un caso de HS fue pareado por índice de masa corporal y edad materna, con una mujer sin HS, con determinación de TSH previo al embarazo, se descartaron mujeres sin HS si no contaban con determinación de TSH pregestacional, por lo que la mayoría de mujeres sin HS fueron del servicio de infertilidad. Se realizó una base de datos electrónica en el programa EXCEL 2013.

El seguimiento de las pruebas de función tiroidea se realizó con TSH, T3T y T4L. En el INPer la determinación de TSH sérica se procesa empleando es sistema IMMULITE 2000, en el cual se realiza en una fase sólida, y un ensayo inmunométrico por quimioluminiscencia con 75  $\mu$  de suero. Para la determinación de T3t se realiza un inmunoensayo enzimático quimioluminiscente competitivo en fase sólida con 25  $\mu$  de suero. Los valores de T4L se establecen con un inmunoanálisis quimioluminiscente enzimático competitivo en fase sólida agregando un sustrato quimioluminiscente. Los anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa se procesan mediante un ensayo inmunométrico enzimático secencial en fase sólida por quimioluminiscencia, con 5  $\mu$  de suero. (23)

### **Variables del estudio.**

#### **Variable independiente**

##### **Grupo 1. Hipotiroidismo subclínico.**

Definición operacional: mujeres con determinación de TSH por arriba de 2.5 mIU/L y por debajo de 10mIU/L, previo a lograr el embarazo y que requirió tratamiento con levotiroxina.

##### **Grupo 2. Mujeres sin hipotiroidismo subclínico .**

Definición operacional: mujeres con determinación de TSH menos a 2.5 mIU/L previo al embarazo y sin tratamiento con levotiroxina.

### **Variables dependientes:**

**Resultados perinatales:** Se analizó la incidencia de los siguientes RP de acuerdo a las siguientes definiciones.

**Diabetes gestacional:** Se define como la condición en la que las mujeres desarrollan intolerancia a los carbohidratos con inicio o diagnóstico durante el embarazo. (24) Se realizó una curva de tolerancia oral a la glucosa de 75 gramos a todas las pacientes y se clasificaron con los criterios de Carpenter y Coustan (25).

**Hipertensión gestacional:** Es un diagnóstico clínico definido como la presentación de hipertensión durante el embarazo (presión arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg y/o presión arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg) en un embarazo mayor a las 20 semanas de gestación en la ausencia de proteinuria o nuevos signos de disfunción orgánica (26).

**Preeclampsia:** Es un desorden multi-sistémico caracterizado por la presencia de hipertensión o proteinuria de inicio en el embarazo después de las 20 semanas de gestación con daño a órgano blanco, en mujeres previamente normotensas (26,27).

**Restricción del crecimiento intrauterino:** Incapacidad del feto para alcanzar su máximo potencial de crecimiento genético a partir de una determinada edad gestacional. Involucra un crecimiento o un peso estimado fetal por debajo del Percentil 3 o la presencia de PEF entre las percentilas 3 y 10 con alteración del flujo cerebro-umbilical o de las arterias uterinas (28).

**Óbito:** La muerte fetal se define como el nacimiento de un feto sin señales de vida como la ausencia de respiración, latidos cardiacos, pulsaciones en el cordón umbilical, movimientos respiratorios. Dentro de los requisitos se encuentra una muerte fetal de 20 o más semanas de gestación, o peso igual o superior a los 350 gramos, que corresponde a la percentil 50 en un embarazo de 20 semanas de gestación (29).

**Grande para edad gestacional:** Se define como peso por encima del percentil 90 para edad gestacional y sexo respecto al peso al nacer de referencia en tablas para la población mexicana. (30)

**Pequeño para edad gestacional:** Se define como peso debajo del percentil 10 para edad gestacional y sexo específico respecto al peso al nacer de referencia . A menudo, se utiliza el término SGA como sustituto de la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), en particular en contextos en los que la evaluación ecográfica de RCIU no es fácilmente accesible. (31)

### **Variables de control**

**Embarazo espontáneo:** Embarazo logrado sin técnicas de reproducción asistida.

**Fertilización in vitro (FIVTE):** Técnica de reproducción asistida de alta complejidad, en la cual la fertilización se realiza por fuera del cuerpo, cuyas indicaciones incluyen pacientes con oclusión tubaria bilateral, factor masculino, endometriosis, falta de éxito a la inducción a la ovulación (32).

**Inyección intracitoplasmática de semen (ICSI):** Es un componente de la fertilización in vitro, en la cual la fertilización se realiza por fuera del cuerpo, en la cual se realiza una inyección intracitoplasmática del semen al oocito, la cual está indicada cuando hay anomalías del oocito, número limitado de oocitos, anomalías de la zona pelúcida, y azoospermia que requiera caspiración en el epididimo o testicular (33).

**Inducción a la ovulación:** Técnica de reproducción, en la cual se emplea Citrato de Clomifeno o Gonadotropinas, en la que se estimula la ovulación en mujeres con un trastorno anovulatorio con coito programado (34).

**Inseminación intrauterina:** Técnica de reproducción asistida de baja complejidad en la cual se deposita esperma (0.2-0.5mL) en el útero de la mujer con un catéter delgado y ésta se programa durante la ovulación natural o durante un ciclo de estimulación. Se realiza en mujeres con útero y salpinges normales, con endometriosis, anovulación, alteraciones en el moco cervical o infertilidad masculina (35).

**Edad gestacional:** La duración de la gestación se mide a partir del primer día del último periodo menstrual normal. La edad gestacional se expresa en días o semanas completas (36).

**Índice de masa corporal (IMC):** Es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) se dividen en tres grupos:  $\text{IMC} < 25 \text{ kg}/\text{m}^2$  normal,  $25\text{-}30 \text{ kg}/\text{m}^2$  sobrepeso y  $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$  obesidad (37).

**Peso pregestacional:** Peso previo al inicio de la gestación.

**Peso en la última consulta:** Peso registrado en la última consulta del control prenatal.

**Ganancia ponderal durante el embarazo:** Se refiere al último peso materno reportado menos el último peso inmediatamente antes del embarazo (38).

**Gestas:** Se refiere al número de embarazos, actuales y en el pasado, independiente de los resultados (38).

**Embarazo a término:** Es la resolución del embarazo después de las 37 0/7 a las 38 6/7 semanas de gestación (término temprano) y de las 39 0/7 sdg a las 40 6/7 días (término completo) (39).

### **Tamaño de la muestra.**

Se calculó un tamaño de muestra para encontrar una diferencia mínima del 10% en el riesgo de nacimiento pretérmino entre mujeres con HS con tratamiento y mujeres sin HS, considerando una frecuencia de nacimiento pretérmino del 10% en mujeres sanas con un poder del 80% y un nivel de confianza del 95%, se requirieron 199 mujeres más 10% de posibles pérdidas, en total 220 mujeres por grupo.

### **Análisis estadístico.**

Se utilizó estadística descriptiva para la caracterización de ambos grupos, utilizando media y desviación estándar y/o frecuencia y porcentaje para variables cuantitativas y cualitativas respectivamente. Se realizó prueba de Chi cuadrada para diferencia de proporciones, y T de student para diferencias de medias se considero significativa una  $p \leq 0.05$ , y se calculó riesgo relativo (RR) utilizando tablas de 2x2, con intervalo de confianza del IC 95%. El análisis estadístico se realizó con el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) para Windows en su versión 15.

## Resultados.

Se analizaron un total de 225 mujeres sanas y 225 mujeres con HS. Las características generales de las mujeres estudiadas se muestran en la Tabla 1, se toman en cuenta las características principales de las pacientes en cuanto a edad, número de gestas, IMC, control tiroideo a su ingreso, peso pregestacional y el peso de la última consulta. Se observa que el número de gestaciones la TSH al diagnóstico y al inicio del control prenatal fue significativamente mayor en las mujeres con HS que en las mujeres sanas.

**Tabla 1.** Características demográficas basales y a la resolución del embarazo de mujeres con hipotiroidismo subclínico contra mujeres sanas.

<b>Tabla 1.</b> Características basales y a la resolución del embarazo de mujeres con hipotiroidismo subclínico contra mujeres sanas.			
<b>Característica</b>	<b>Grupo 1 Sanas n= 225</b>	<b>Grupo 2 Hipotiroidismo subclínico n=225</b>	<b>*P</b>
Edad	30.4 ± 3.59	30.7 ± 5.10	0.35
Peso pregestacional	64.7±9.63	65.5±10.38	0.41
Gestas	1.1±0.37	1.8±1.06	0.0001
Talla	1.56±.06	1.56±0.61	0.88
IMC pregestacional	26.4±3.3.7	27.02±4.06	0.16
TSH al diagnóstico pregestacional	1.70±0.51	4.35±1.57	0.0001
TSH inicial	1.5±0.61	2.33± 1.7	0.0001
Peso ultima consulta	70.92±21.4	73.39±15.56	0.16
Peso RN	2971.67±516.05	2943±458.89	0.54
Talla RN	48.76±4.87	48.76±3.29	0.99
Ganancia ponderal durante el embarazo	11.1± 5.37	8.75±5.5	0. 0001

\*Prueba de T de Student. IMC: índice de masa corporal, TSH: tirotropina, RN: recién nacido.

En la tabla 2 se muestran los RP, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos.

<b>Tabla 2.</b>				
Resultados perinatales en mujeres con y sin HS				
<b>Desenlace Perinatal adverso</b>	<b>Grupo 1 Mujeres sin HS n= 225</b>	<b>Grupo 2 Hipotiroidismo subclínico n=225</b>	<b>*P</b>	<b>RR (IC 95%)</b>
Pretérmino	21 (9.3%)	29 (12.9%)	0.23	0.69 (0.38-1.2)
RCIU	15 (6.7%)	7 (3.1%)	0.078	2.23 (0.89-5.59)
Óbito	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0.99	1.04 (0.062-16.15)
Hipertensión gestacional	7 (3.1%)	11 (4.9%)	0.34	0.62 (0.23-1.64)
Preeclampsia	17 (7.6%)	16 (7.1%)	0.84	1.06 (0.55-2.05)
Diabetes gestacional	12 (6.7%)	19 (8.6%)	0.48	0.76 (0.36-1.62)
Feto grande para la edad gestacional	14 (6.2%)	6 (2.7%)	0.067	2.42 (0.91-6.42)
Feto pequeño para la edad gestacional	21 (9.3%)	24 (10.7%)	0.63	0.86 (0.46-1.59)

\*Prueba de T de Student. RCIU: restricción del crecimiento intrauterino.

En relación al control del HS, el 22.2% de las pacientes ingresaron en la primer consulta prenatal en descontrol y al final del embarazo el 95.1% de las pacientes lograron el control y solo el (4.9%) continuaron en descontrol.

**Tabla 3.** Características de la resolución del embarazo en mujeres con HS vs sin HS.

<b>Tabla 3.</b> Características de la resolución del embarazo en mujeres con HS vs sin HS.			
<b>Característica</b>	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>	<b>*p</b>
Ganancia de peso materno	11.1± 5.37	8.75±5.5	0. 0001
SDG resolución	38.0±2	38.2±2	0.034
Peso RN (g)	2971.67±516.05	2943±458.89	0.54
Malformaciones	2 (0.9%)	2 8(0.9%)	0.96

En la tabla 3 se muestran las características a la resolución del embarazo, la ganancia de peso fue significativamente mayor en las mujeres sin HS vs las mujeres con HS. No hubo diferencias significativas entre los grupos para SDG a la resolución, peso del RN y malformaciones congénitas.

## **Discusión.**

En nuestro estudio no hubo diferencias significativas en los RP en mujeres con HS vs mujeres sin HS. Lo cual podemos atribuir al tratamiento con levotiroxina y que logro el control en más del 95% de mujeres con HS. En la literatura se reportan pocos estudios que evalúan mujeres con diagnóstico de HS previo al embarazo y con tratamiento a base de levotiroxina en control (40). Mejorando el pronóstico de las pacientes embarazadas, puesto que niveles elevados de TSH previo al embarazo se asocian con mayor falla en la implantación, aborto y desenlaces perinatales adversos (17).

Sin embargo al compararlo con estudios en los que el diagnóstico se realizó durante el embarazo y no se ofreció tratamiento, los resultados son discordantes. Liang-Miao y Cols. en 2014 realizaron un estudio prospectivo en el que se incluyeron 8012 mujeres embarazadas de las cuales 371 se les diagnosticó HS, en el que se realizó seguimiento de TSH por trimestre, identificaron como RP adversos con significancia estadística: la ruptura de membranas el cual no fue evaluado como RP adverso en nuestro estudio, el desarrollo de hipertensión gestacional en el 3.5% de las pacientes con una  $p= 0.02$  y un OR 2.22 (IC 95%, 1.21-4.024) y restricción del crecimiento intrauterino  $p<0.001$ , OR 3.33 (IC95%, 1.74-6.37). Mientras no encontramos diferencias entre los dos grupos para hipertensión gestacional y restricción del crecimiento probablemente con el tratamiento que recibieron las mujeres con HS. Parte de las limitaciones de nuestro estudio así como el de Liang-Miao, es que no se cuenta con determinación de anticuerpos antitiroideos (41).

Kharb en 2013 identificó que las mujeres con preeclampsia quienes no se sabían con alteraciones tiroideas previamente tienen determinaciones de TSH mayores que las normotensas, identificando una media de TSH de 6.3 mIU/L contra 2 mIU/L en el grupo control. Sin embargo, en nuestro estudio la incidencia de preeclampsia fue similar en ambos grupos, si embargo no contamos con mediciones de TSH al momento del diagnóstico de preeclampsia (42).

Yang en un metaanálisis en 2015 describe que la presencia de anticuerpos antitiroideos en mujeres con HS se asocian con una prevalencia mayor de diabetes gestacional debido a la asociación entre enfermedades autoinmunes con resistencia a la insulina por la presencia de eventos inflamatorios (43). Mientras que en nuestro estudio a pesar de que las pacientes ya contaban con diagnóstico de HS sin determinación de anticuerpos antitiroideos, la presencia de diabetes gestacional fue similar a aquella del grupo control con una diferencia en la incidencia del 1.9%.

Casey y Cols., Cleary Glodman y Cols., identificaron un incremento en la mortalidad perinatal en mujeres con HS y TSH en descontrol, con un OR acumulado entre los tres estudios de 0.49 (95% IC 0.03-8.6) (44–46). Lo que no se evidencia en nuestro estudio pues la mayoría de las pacientes con HS durante el embarazo permanecieron en control.

En un metaanálisis presentado por Van de Boogard y Cols. en 2011, encontrarón tres estudios en los que se estudiaron los fetos pequeños para la edad gestacional y también los grandes para la edad gestacional, sin encontrar evidencia entre el HS y el peso fetal. (47)

Es importante establecer que existen pocos estudios mexicanos que aborden ésta problemática, porque se enfocan principalmente al tamizaje. Nuestros hallazgos sugieren que el tratamiento de HS con levotiroxina desde la etapa pregestacional, disminuye el riesgo de RP adversos, a un punto similar que las mujeres eutiroideas, sin embargo dentro de las limitaciones del estudio podemos mencionar que no tenemos un grupo control con HS sin tratamiento que nos proporcionaría la mejor evidencia sobre el efecto del tratamiento del mujeres con HS. Otra limitación importante es que en nuestro estudio el grupo control no tiene determinaciones seriadas de TSH y T4L, por lo que es difícil comparar el nivel de los mismos durante todo el embarazo, así como que no contamos con determinación de anticuerpos antitiroideos en la mayoría de pacientes con y sin HS.

Por lo anterior, proponemos que se realicen ensayos clínicos aleatorizados para conocer el efecto real del tratamiento del HS en el embarazo, dado que actualmente es un tema de controversia fundamentalmente por la ausencia de estudios prospectivos aleatorizados.

## **Conclusiones.**

Los RP adversos son similares en mujeres con HS que reciben tratamiento con levotiroxina y logran el control eutiroides comparadas con mujeres sin HS.

Se requieren estudios prospectivos aleatorizados para confirmar dichos hallazgos.

## **Bibliografía.**

1. Hollowell JG, Hollowell JG, Staehling NW, Staehling NW, Flanders WD, Flanders WD, et al. Serum TSH, T<sub>4</sub>, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):489–99.
2. 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.* 2014;3(2):76–94.
3. Lee Y, Kim C, Kwack J, Ahn J, Kim S, Chae H, et al. Subclinical hypothyroidism diagnosed by thyrotropin-releasing hormone stimulation test in infertile women with basal thyroid-stimulating hormone levels of 2.5 to 5.0 mIU / L. *2014;57(6):507–12.*
4. Bernardi L a., Cohen RN, Stephenson MD. Impact of subclinical hypothyroidism in women with recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2013;100(5):1326–31.e1.
5. Cooper DS, Biondi B. Seminar Subclinical thyroid disease. *The Lancet;* 2012;379(11):1142–54.
6. Dr. Nicolas Rodondi, MD, MAS, Ms. Wendy P. J. den Elzen, MSc, Dr. Douglas C. Bauer, MD, Dr. Anne R. Cappola, MD, ScM, Dr. Salman Razvi, MD, FRCP, Dr. John P. Walsh, MBBS, FRACP, PhD, Dr. Bjørn O. Åsvold, MD, PhD, Dr. Giorgio Iervasi, MD, Dr. Misa Imaizumi P for the TSC. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Coronary Heart Disease and Mortality. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2010;304(12):1365–74.
7. Yassaee F, Farahani M, Abadi AR. Prevalence of subclinical hypothyroidism in pregnant women in tehran-iran. *Int J Fertil Steril.* 2014 Jul;8(2):163–6.
8. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Practice Bulletin Thyroid Disease in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;123(5):1118–32.

9. Reid SM, Middleton P, Crowther CA, Cossich MC. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009.
10. Negro R, Stagnaro-Green a. Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Bmj*. 2014;349:g4929–g4929.
11. Ramírez-Torres A. Prevalencia de hipotiroidismo clínico y subclínico durante la gestación en una población de mujeres embarazadas. *Ginecol Obs Mex*. 2014;82:717–24.
12. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey J V., Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Co-sponsored by American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract*. 2012;1(-1):1–207.
13. Behrooz HG, Tohidi M, Mehrabi Y, Behrooz EG, Tehranidoost M, Azizi F. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: intellectual development of offspring. *Thyroid* . 2011;21(10):1143–7.
14. American College of Obstetrics and Gynecology. Practice Bulletin Clinical Management of Thyroid Disease in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014;114:192–202.
15. Vila L, Velasco I, González S, Morales F, Sánchez E, Laila JM, et al. Detection of thyroid dysfunction in pregnant women: Universal screening is justified. *Endocrinol y Nutr* . 2012;59(9):547–60.
16. Mehran L, Tohidi M, Sarvghadi F, Delshad H, Amouzegar a., Soldin OP, et al. Management of thyroid peroxidase antibody euthyroid women in pregnancy: Comparison of the american thyroid association and the endocrine society guidelines. *J Thyroid Res*. 2013;2013.
17. Colicchia M, Campagnolo L, Baldini E, Ulisse S, Valensise H, Moretti C. Molecular basis of thyrotropin and thyroid hormone action during implantation and early development. *Hum Reprod Update*. 2014;0(0):1–21.
18. Walker J a, Illions EH, Huddleston JF, Smallridge RC. Racial comparisons of thyroid function and autoimmunity during pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol*. 2005;106(6):1365–71.
19. Joshi D, Dewan R, Bharti R, Thariani K, Sablok A, Sharma M, et al. Feto-maternal Outcome Using New Screening Criteria of Serum TSH for Diagnosing Hypothyroidism in Pregnancy. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(4).

20. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2005;105(2):239–45.
21. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1699–707.
22. Nelson DB, Casey BM, McIntire DD, Cunningham FG. Subsequent pregnancy outcomes in women previously diagnosed with subclinical hypothyroidism. *Am J Perinatol.* 2014;31(1):77–84.
23. Siemens Medical Diagnosis. Immulite® 2000/2500 Operator's manual. 2009.
24. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 2013;122:406–16.
25. Ferrara A, Hedderston MM, Quesenberry CP, Selby J V. Prevalence of gestational diabetes mellitus detected by the National Diabetes Data Group or the Carpenter and Coustan plasma glucose thresholds. *Diabetes Care.* 2002;25(9):1625–30.
26. American College of Obstetricians and Gynecologists TF on H in P. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obs Gynecol.* 2013;122(5):1122–31.
27. Magee L a, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P, Audibert F, et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36(5):416–38.
28. Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: New concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(4):288–300.
29. ACOG Practice Bulletin No. 102: Management of stillbirth. *Obstet Gynecol.* 2009 Mar;113(3):748-61.
30. Reyes-Muñoz E, Parra A, Castillo-Mora A, Ortega-González C. Effect of the diagnostic criteria of the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups on the prevalence of gestational diabetes mellitus in urban Mexican women: a cross-sectional study. *Endocr Pract* 2012;18(2):146–51.
31. Kozuki N, Katz J, Christian P, Lee AC, Liu L, Silveira MF, et al. Comparison of US Birth Weight References and the International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century Standard. *JAMA Pediatr.* 2015;169(7)

32. National Institute for Health and Care Excellence N. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. NICE CLinical Guidel. 2013;274.
33. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and Society for Assisted Reproductive Technology. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) for non-male factor infertility: A committee opinion. Fertil Steril. American Society for Reproductive Medicine; 2012;98(6):1395–9.
34. Practice T, Medicine R. Use of clomiphene citrate in infertile women: A committee opinion. Fertil Steril. American Society for Reproductive Medicine; 2013;100(2):341–8.
35. Ospedale F, Policlinico M. Intrauterine insemination. Hum Reprod Update. 2009;15(3):265–77.
36. Instituto Nacional de Perinatología. Normas y procedimientos en ginecología y obstetricia. 2003.
37. World Health Organization. WHO Global Database on Body Mass Index [Internet]. 2013. Available from: <http://apps.who.int/bmi/index.jsp>
38. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstetric Data Definitions version 1.0. Revitalize. 2014;1(1):1–5.
39. The American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No 579: Definition of term pregnancy. Obstet Gynecol. 2013;122(5):1139–40.
40. Dunlop AL, Jack BW, Bottalico JN, Lu MC, James A, Shellhaas CS, et al. The clinical content of preconception care: women with chronic medical conditions. Am J Obstet Gynecol. 2008;199.
41. 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 2014;9(10).
42. Kharb S, Sardana D, Nanda S. Correlation of thyroid functions with severity and outcome of pregnancy. Ann Med Health Sci Res. 2013;3(1):43–6.
43. Yang Y, Li Q, Wang Q, Ma X. Thyroid antibodies and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. Fertil Steril 2015 Jul 4.
44. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. J Med Screen. 2000;7(3):127-30.

45. 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* 2007;109(5):1129–35.
46. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2008 Jul;112(1):85–92.
47. Van den Boogaard E, Vissenberg R, Land J a., van Wely M, van der Post J a M, Goddijn M, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: A systematic review. *Hum Reprod Update*. 2011;17(5):605–19.