



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**HOSPITAL ÁNGELES LOMAS**

DEPARTAMENTOS DE MEDICINA INTERNA Y ENDOCRINOLOGÍA

**“MAGNITUD DE LOS INCREMENTOS EN LOS REQUERIMIENTOS DE  
LEVOTIROXINA Y PORCENTAJE DE NIVELES DE TSH EN RANGO DURANTE EL  
EMBARAZO EN MUJERES CON TIROIDITIS DE HASHIMOTO EN UN GRUPO DE  
PACIENTES DE CONSULTA PRIVADA EN MÉXICO”**

**TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:  
**DRA. PAMELA DENISSE SOBERANIS PIÑA**

DIRECTOR DE TESIS:  
**DR. RAFAEL BRAVO VERA**  
**DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA – HOSPITAL ÁNGELES LOMAS**

CIUDAD DE MEXICO, JULIO 2017



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. Rafael Bravo Vera  
Asesor de Tesis Hospital Ángeles Lomas

---

Dr. Alejandro Díaz Borjón  
Profesor Titular de Medicina Interna Hospital  
Ángeles Lomas  
División de Estudios de Posgrado Facultad de  
Medicina, UNAM

---

Dr. Manuel García Velasco  
Jefe de la División de Educación Médica Hospital  
Ángeles Lomas  
División de Estudios de Posgrado Facultad de  
Medicina, UNAM

# ÍNDICE

RESUMEN	5
MARCO TEÓRICO	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	11
HIPÓTESIS: NULA Y ALTERNA	12
OBJETIVOS: GENERALES Y ESPECÍFICOS	13
METODOLOGÍA	14
- Diseño del estudio	
- Cálculo del tamaño de muestra	
- Criterios de selección:	
Criterios de inclusión	
Criterios de exclusión	
-Variables a medir	
Principal	
Secundarias	
Análisis Estadístico	
CONSIDERACIONES ÉTICAS	17
CRONOGRAMA	18
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIÓN	29
BIBLIOGRAFÍA	30

**NOMBRE DE INVESTIGADOR.**

Dra. Pamela Denisse Soberanis Piña.  
Residente de Medicina Interna.  
Hospital Ángeles Lomas.

**TUTOR.**

Dr. Rafael Bravo Vera.  
Endocrinólogo.  
Hospital Ángeles Lomas.

**INSTITUCIÓN PARTICIPANTE.**

Hospital Ángeles Lomas. Departamentos de Medicina Interna y Endocrinología. Vialidad de la Barranca s/n Col. Valle de las Palmas, Huixquilucan, Estado de México. C.P. 52763.

## **RESUMEN**

Es un estudio descriptivo, retrospectivo, con fuente de datos secundarios por medio de revisión de expedientes en el cual se analizaron la magnitud de los incrementos en los requerimientos de la dosis de levotiroxina y porcentaje de niveles de TSH en rango en un grupo de pacientes con tiroiditis de Hashimoto de consulta privada del Hospital Ángeles Lomas en México durante su embarazo.

## MARCO TEÓRICO

El hipotiroidismo es una patología común en la población general, predominantemente en mujeres en edad fértil (3 – 10%), y especialmente si cuentan con factores de riesgo como asociación con otras enfermedades autoinmunes e historia familiar de disfunción tiroidea. Cerca de 2 a 3% de mujeres en edad fértil pueden tener la hormona estimulante de tiroides elevada (TSH), y mayormente en regiones con deficiencia de yodo. El hipotiroidismo primario materno se define como la presencia de TSH elevada y disminución de las concentraciones de tiroxina ( $T_4$ ) durante el embarazo mientras que la hipotiroxinemia se define como la concentración de tiroxina libre ( $T_4L$ ) por debajo del percentil 2.5 – 5 aunado a una TSH normal. La incidencia es muy variable y puede oscilar entre 5 hasta 10% de los embarazos. Se calcula que el hipotiroidismo puede presentarse en 0.5 a 2.5% de los embarazos, siendo la causa más frecuente la tiroiditis de Hashimoto o tiroiditis crónica autoinmune cuando no hay déficit de yodo. Entre otras causas se encuentran por fármacos, ablación previa, causas secundarias (alteración a nivel de hipófisis), tiroiditis atrófica, etcétera. Su prevalencia se calcula entre 0.06 y 0.3%.

La disfunción tiroidea materna tiene un impacto importante en la evolución del embarazo y del producto. Durante el embarazo la glándula tiroides puede aumentar en promedio en tamaño hasta 10% en pacientes sin deficiencia de yodo y hasta 20% en regiones donde hay deficiencia de yodo.

Se han descrito los cambios relacionados a la función tiroidea durante el embarazo. Al aumentar las concentraciones de estrógeno y la hormona gonadotropina coriónica humana (hCG) se producen cambios en los niveles de la triyodotironina ( $T_3$ ),  $T_4$  y TSH. A su vez, el aumento de la hCG estimula al receptor de la TSH por su similitud estructural lo que ocasiona aumento en  $T_4L$  y reducción de TSH predominantemente entre las semanas 9 a 12. Por lo tanto, durante el embarazo las mujeres cursan con niveles de TSH más bajos incluso menores a la pregestación (0.4mU/L). La fracción de TSH suprimida disminuye 15% en el primer trimestre, 10% en el segundo y 5% en el tercero. La producción de hormonas tiroideas incrementa en 50% en conjunto con un 50% de mayor requerimiento de yodo ya que se ha visto que el almacén corporal total no es estático durante la gestación e incrementan para lograr mantener un estado eutiroides.

En un embarazo normoevolutivo hay un aumento en la excreción renal de yodo, aumento en las proteínas de unión a tiroxina y de los efectos estimulantes de la hCG y a los cuales la glándula tiroidea tiene la capacidad de adaptarse. Una de las principales modificaciones es el incremento casi al doble en la síntesis de la globulina fijadora de tiroxina (TBG) lo cual inicia desde la semana 7 y alcanza su máximo nivel en las semanas 16 a 20 de gestación, esto a su vez genera un aumento en la producción de  $T_4$  y  $T_3$  para tratar de mantener niveles adecuados de  $T_4L$  y triyodotironina ( $T_3L$ ). Hasta 50% de la tiroxina circulante es transportada por esta globulina y este transporte aumenta hasta 75% durante la gestación. La tiroides fetal no es capaz de producir sus propios productos durante el primer trimestre del embarazo por lo que depende de la elaboración materna y siendo su papel fundamental en el desarrollo del sistema nervioso central del feto. El metabolismo placentario de la deiodinasa otorga al feto concentración de yodo adicional e impide acumulación de niveles nocivos de hormonas tiroideas. Las concentraciones de  $T_4L$  cambian durante el embarazo también ya que en el primer trimestre presenta un aumento transitorio (secundario al aumento de hormona gonadotropina coriónica humana que actúa a su vez sobre el receptor de TSH). Conforme disminuye la hormona gonadotropina coriónica humana la  $T_4L$  desciende de forma simultánea.

Por estos cambios adaptativos es necesario realizar de forma rutinaria pruebas de función tiroidea en una paciente que planea embarazarse o está embarazada y cuenta ya con el diagnóstico de hipotiroidismo. La TSH esperada durante el embarazo es entre 0.1 a 2.5 mU/L. Se han propuesto algoritmos sobre como realizar el abordaje en mujeres que no se conocen con alteraciones tiroideas y están embarazadas. Si la TSH está dentro de parámetros esperados no hay que realizar más estudios; en caso de que se encuentra por arriba de 2.5 y máximo 10 mU/L es necesario medir anticuerpos antitiroideos los cuales si resultan positivos con una TSH de 2.5 mU/L hay que darle seguimiento a la paciente, si el nivel de TSH es muy elevado se recomienda iniciar tratamiento con levotiroxina, y cuando la TSH es mayor a 10 mU/L se inicia directamente terapia sustitutiva. En relación a si es necesario realizar tamizaje de forma general en pacientes que desean embarazarse o ya lo están es controversial. Algunas publicaciones sugieren que se evalúe a pacientes con enfermedades autoinmunes o con historia familiar de patología tiroidea. Sin embargo, implica altos costos y puede ser que exista daño neurológico establecido antes de realizarse el diagnóstico ya que el feto es dependiente de las hormonas tiroideas maternas desde el momento de la concepción. Es difícil todavía evaluar eficazmente la función tiroidea durante el embarazo y la interpretación de los resultados varía respecto a mujeres no



embarazadas. Estabilizar la función tiroidea es importante durante los tres trimestres, primordialmente en el primero, mientras que en el segundo y tercero se ha visto que un nivel alto de TSH pudiera interferir con situaciones como la presentación del producto, siendo relativamente más común en estos casos la pélvica. El rol del hipotiroidismo subclínico durante el embarazo y su posible impacto en la morbimortalidad materno – fetal no ha sido bien establecido aunque se ha determinado que pudiera conferir un mayor riesgo para desarrollar desprendimiento prematuro de placenta, parto pretérmino y datos de dificultad respiratoria en el bebé. La hipotiroxinemia se ha relacionado con desarrollo en el bebé con un IQ bajo, retraso en el lenguaje, empeoramiento de la función motora, disminución diámetro cefálico y mayor riesgo de autismo. Sin embargo, hasta el momento no existen estudios concluyentes sobre si existe un beneficio claro en tratarlo, por lo que no se recomienda dar tratamiento con levotiroxina en estos casos.

Las pruebas bioquímicas deben incluir medición de TSH,  $T_4T$  y  $T_4L$  ya que permiten evaluar la función tiroidea independiente de las variaciones de la TBG y sirven como un indicador de biodisponibilidad de las hormonas en tejidos periféricos, siendo el estándar de oro la TSH al ser la más sensible ya que no existe un valor absoluto de  $T_4L$  que defina hipotiroxinemia para todos los métodos de análisis. Anteriormente se sugería evaluar  $T_4L$  por las variaciones que presenta la fracción total durante el embarazo pero actualmente se ha recomendado la medición de la  $T_4T$  (total) en lugar de  $T_4L$  dada la variabilidad de las pruebas. En comparación con el valor de  $T_4L$  es más fácil predecir los valores de la fracción total por la dificultad técnica que implica calcular la porción libre al ser la medición expresada en picomoles y para ser válidos los resultados deben ser liberados de la interferencia por la mayor concentración de hormonas, por lo tanto, se considera más fácil medir la fracción total al expresarse en nanomoles.

Es crucial la presencia de  $T_4$  para el desarrollo del cerebro fetal. La relación de  $T_4:T_3$  en los preparados mixtos es 4.2:1 que es más inferior a la relación de 14:1 que normalmente existe al secretarse las hormonas por la glándula tiroides. Este exceso relativo de  $T_3$  produce niveles suprafisiológicos de ésta en la madre y niveles menores de  $T_4$ . Por lo que se ha visto que pacientes que utilizan preparaciones mixtas pudieran tener un mayor riesgo para transferir en niveles insuficientes  $T_4$  hacia el cerebro fetal. Así mismo se ha visto que las concentraciones de  $T_3$  fetales presentes en el sistema nervioso central (SNC) proviene de la  $T_4$  materna que es transportada activamente, y al ser el SNC relativamente impermeable a  $T_3$  no se recomienda

entonces el uso de  $T_3$  en el tratamiento, siendo la levotiroxina el fármaco de elección. Entre el 1 a 2% de las embarazadas recibe la terapia sustitutiva con levotiroxina. Los requerimientos de reemplazo con tiroxina incrementan 25 a 50% de la dosis basal (25 – 50 microgramos), especialmente durante el primer trimestre, desde etapas muy tempranas (4 – 6 semanas de gestación), y continúa de esta forma hasta las semanas 16 a 20 alcanzando una meseta posteriormente. Esto es debido al incremento en estrógenos que a su vez producen aumento de la TBG, mayor inactivación de  $T_3$  y  $T_4$  por la deydinasa placentaria y por un incremento del 30 al 40% del volumen plasmático (redistribución del volumen cardiaco). Aproximadamente 50 a 85% de las pacientes hipotiroideas requieren este incremento en la dosis y también dependiendo de la causa. Se ha visto que pacientes sin tejido tiroideo funcional (por radioablación o cirugía) requieren dosis mayores en comparación con pacientes con tiroiditis de Hashimoto. Es necesario ajustar la dosis para alcanzar un nivel de TSH entre 0.5-2.5mU/L en el primer trimestre y 0.5-3.0mU/L en el resto del embarazo, usualmente se requiere un incremento de 25 a 30% de la dosis pregestacional. Sin embargo, las mujeres usualmente buscan atención médica hasta la semana 8 a 12 de gestación por lo que sí se requieren ajustes en la dosis antes de alcanzar la fase estacionaria de la TSH. En el estudio realizado por *Alexander, et. al.* se realizó seguimiento a 19 pacientes embarazadas con hipotiroidismo ajustando la dosis del fármaco en base a la TSH para que ésta alcanzara niveles previos al embarazo. De acuerdo a los resultados reportados se requirió un mayor incremento en la dosis entre las semanas 6 a 16 y posteriormente logró establecerse una meseta en la dosis posterior a la semana 20. Factores como la edad gestacional, raza, déficit de yodo, autoanticuerpos positivos e índice de masa corporal pueden alterar niveles de TSH. Se recomienda medir la TSH de control en las siguientes 6 a 8 semanas posterior al inicio del tratamiento o del reajuste de dosis realizado. En este tiempo se espera se estabilice el eje tiroideo.

En pacientes en edad fértil que desean embarazarse una intervención útil es optimizar los niveles de TSH a menos de 2.5 mU/L ya que se disminuye el riesgo de tener elevaciones durante el embarazo. La mayoría de las pacientes no se encuentran controladas en el momento de detectarse el embarazo y muchas de ellas presentan perfiles tiroideos alterados con TSH usualmente muy elevadas.

También es recomendable realizar pruebas de función tiroidea de forma trimestral. Si no se logra estabilizar la función tiroidea se pueden desarrollar eventos adversos en el feto principalmente de tipo neuropsicológicos, parto pretérmino, bajo peso al nacer, trastornos

hipertensivos del embarazo y muerte fetal. Se ha reportado que las pacientes embarazadas con hipotiroidismo tienen el triple de riesgo de sufrir desprendimiento prematuro de placenta y el doble de riesgo de parto prematuro. Incluso niveles discretos de hipotiroxinemia materna pueden comprometer el desarrollo psiconeurológico del feto. De igual forma, el hipotiroidismo materno se ha relacionado con resolución del embarazo a través de cesárea en lugar de parto independientemente de otros factores de riesgo (diabetes mellitus, edad materna avanzada, cesáreas previas).

Los anticuerpos antiroideos pueden estar presentes en 30 a 60% de las mujeres embarazadas con TSH elevada. Las pacientes pueden tener anticuerpos antiperoxidasa positivos los cuales suelen ser los más frecuentes (hasta 18%), tienen un efecto citotóxico y entre mayor es su nivel mayor es la gravedad de la enfermedad. También se han relacionado con el desarrollo de tiroiditis postparto y manifestaciones psiquiátricas durante el puerperio. Los anticuerpos antitiroglobulina durante el embarazo no suelen determinarse y los antireceptor de TSH tienen la capacidad de cruzar la placenta pudiendo generar efectos sobre el feto y clínicamente cursar con hiper o hipotiroidismo. La positividad a estos anticuerpos suele ser más frecuente en mujeres de raza caucásica y asiáticas. Se ha visto que mujeres con anticuerpos positivos tienen mayor riesgo de presentar efectos adversos en comparación con aquellas con anticuerpos negativos independientemente del estatus tiroideo.

Una vez que se produce la resolución del embarazo es necesario entonces disminuir la dosis de levotiroxina a niveles pregestacionales en la mayoría de los casos. Esto sucede ya que hay los niveles de TBG, T4 y T3 disminuyen hasta niveles previos a la concepción en 4 a 6 semanas por lo que las pacientes en el puerperio requieren un seguimiento estrecho como en el embarazo.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN**

La relación de una mujer embarazada con hipotiroidismo implica una alta morbimortalidad si no se realizan los ajustes necesarios en la terapia sustitutiva con levotiroxina de acuerdo a los niveles de la hormona estimulante por lo que este grupo de pacientes requiere de un seguimiento estrecho en consulta externa para prevenir posibles efectos adversos de no adecuar los niveles de forma óptima.

No hay estudios en vida real en población mexicana que muestre las variaciones del nivel de hormona estimulante y dosis de levotiroxina requerida en cada trimestre del embarazo por lo que este estudio retrospectivo intenta proveer información valiosa a este respecto.

Este estudio pretende valorar la magnitud en los ajustes de dosis de levotiroxina y porcentaje de niveles de TSH en rango en pacientes de consulta privada con tiroiditis de Hashimoto durante el embarazo en el Hospital Ángeles Lomas en México.

## **HIPÓTESIS**

### **❖ HIPÓTESIS NULA:**

La dosis de levotiroxina no requiere de ajustes periódicos de acuerdo al nivel de hormona estimulante de tiroides durante el embarazo y no es posible conseguir que el nivel de TSH se encuentre en rangos hacia el segundo y tercer trimestres en una población mexicana con tiroiditis de Hashimoto de consulta privada en el Hospital Ángeles Lomas en México.

### **❖ HIPÓTESIS ALTERNA:**

La dosis de levotiroxina requiere de ajustes periódicos de acuerdo al nivel de hormona estimulante de tiroides durante el embarazo y el porcentaje de TSH que se encuentra en rangos se consigue hacia el segundo y tercer trimestres en una población mexicana con tiroiditis de Hashimoto de consulta privada en el Hospital Ángeles Lomas en México.

## OBJETIVOS GENERAL Y ESPECÍFICOS

### ❖ **Objetivo general.**

Analizar la magnitud de los incrementos en los requerimientos de levotiroxina de acuerdo a los niveles de hormona estimulante de tiroides y porcentaje de niveles de TSH en rango durante la gestación en pacientes con tiroiditis de Hashimoto de consulta privada en el Hospital Ángeles Lomas en México.

### ❖ **Objetivos específicos.**

Describir la magnitud en el cambio de la dosis de levotiroxina de acuerdo a cada trimestre del embarazo en las pacientes con tiroiditis de Hashimoto.

Identificar el tipo de anticuerpos tiroideos que con más frecuencia presentan las pacientes.

Determinar el porcentaje de niveles de TSH en rango durante la gestación en las pacientes con tiroiditis de Hashimoto.

Comparar si los niveles de TSH obtenidos en cada trimestre del embarazo son similares a los propuestos por la guía actual de ATA (*American Thyroid Association*).

Analizar el trimestre promedio en el cual se alcanzan dosis estables de levotiroxina durante el embarazo.

Analizar la correlación de los niveles de hormona estimulante de tiroides y la dosis requerida de levotiroxina durante el embarazo.

Describir el efecto del control adecuado o inadecuado de la función tiroidea durante el embarazo y los posibles efectos adversos materno – fetales.

## METODOLOGÍA

**Diseño del estudio:** observacional, descriptivo, retrospectivo con obtención de datos secundaria a través de expedientes clínicos, analítico.

**Cálculo del tamaño de muestra:** hasta mayo del 2017 se encontraron 989 pacientes que asisten a la consulta externa de Endocrinología. Treinta y cinco pacientes de este grupo se encontraron en tratamiento con levotiroxina por tiroiditis de Hashimoto durante el embarazo. Considerando una heterogeneidad del 50%, margen de error del 5%, nivel de confianza del 95%, el número de expedientes a analizar son 33, de acuerdo a la fórmula de Kelsey.

### **Criterios de inclusión.**

1. Edad mayor a 18 años de edad.
2. Nacionalidad mexicana.
3. Tener diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto con anticuerpos positivos previo al embarazo.
4. Estar en tratamiento con levotiroxina en el estado pregestacional.
5. Que tengan expediente completo con los datos de las variables mencionadas en la siguiente sección.
6. Seguimiento continuo con realización de perfil tiroideo durante la gestación y puerperio.

### **Criterios de exclusión.**

1. Antecedente de otra causa de hipotiroidismo, diferente a tiroiditis de Hashimoto (cáncer de tiroides, ablación, cirugía, radioterapia).
2. Sin tratamiento previo con levotiroxina.
3. Diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto durante el embarazo.
4. No tener anticuerpos positivos o registro de los mismos.
5. Seguimiento incompleto durante el embarazo y puerperio.

### **Variables a medir principal y secundarias.**

#### ❖ Principal:

Magnitud en los cambios de dosis de levotiroxina en pacientes con tiroiditis de Hashimoto durante el embarazo. Para efectos de este protocolo, las dosis de levotiroxina se encuentran expresadas en microgramos (mcg).

#### ❖ Secundarias:

Niveles de hormona estimulante de tiroides en relación a la dosis de levotiroxina, porcentaje de niveles de TSH en rango y efectos adversos perinatales posibles.

### **Análisis estadístico.**

Todos los datos fueron recolectados por el investigador y capturados en una base de datos especialmente creada para este protocolo en formato Excel para recopilar la información necesaria de cada paciente. La información a recabar fue la siguiente:

- Número de expediente: representa la identificación del paciente conservando su confidencialidad.
- Fecha de nacimiento del paciente.
- Edad en años.
- Género categorizado como Femenino
- Antecedente de número de gestas.
- Otras comorbilidades presentes.
- Otra medicación utilizada durante el embarazo.
- Tiempo de evolución de la enfermedad tiroidea (expresado en años).
- Serología positiva para tiroiditis de Hashimoto especificando el tipo de anticuerpos.
- Nivel de hormona estimulante de tiroides en el momento en que fue diagnosticado el embarazo y semanas de gestación correspondiente.



- Dosis de levotiroxina utilizada antes del diagnóstico de embarazo expresada en microgramos.
- Dosis de levotiroxina: se evaluó esta información durante 5 momentos distintos durante el embarazo incluyendo el puerperio inmediato/mediato y se correlacionó con el nivel de hormona estimulante de tiroides (expresada en microgramos).
- Estado de salud general del neonato al momento del nacimiento de acuerdo a lo referido por la paciente o familiares. Se reportará de manera descriptiva.

Se realizó un análisis de estadística descriptiva para todas las variables, utilizando medidas de frecuencia (número y porcentajes) y de tendencia central (media, moda, mediana, desviación estándar (DS)) en las variables en que fue posible y análisis comparativo de las dosis de levotiroxina al inicio del embarazo y en los siguientes 6 momentos en que fueron ajustadas incluyendo el puerperio de acuerdo al nivel de hormona estimulante a través del coeficiente de correlación  $r^2$  de Pearson. También se mostró la correlación entre la magnitud de ajuste o delta de cambio de dosis de levotiroxina y el nivel de TSH en distintos momentos del embarazo calculadas mediante regresión lineal.

### **Muestras biológicas.**

Dado que es un estudio observacional solo se registraron los valores de las pruebas sanguíneas que el médico tratante hubiera solicitado a la paciente como parte de su práctica médica habitual.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio ha sido sometido a evaluación y aceptado por parte del comité de ética del Hospital Ángeles Lomas.

Cumple con los lineamientos mencionados en:

- La Declaración de Helsinki.
- La Ley General de Salud.
- El Reglamento de la Ley General en Materia de Investigación en Salud Título Segundo, Capítulo 1:
  - Artículo 16: en las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo solo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.
  - Artículo 17: considera este tipo de estudio como investigación sin riesgo. Se realizará de acuerdo con los lineamientos internacionales de las buenas prácticas de investigación clínica (GCP), así como el "*ICH Topic E6, Guideline for Good Clinical Practice (Step 5, CPMP/ICH/135/95)*".

No existe pago para los pacientes ya que el estudio es retrospectivo.

En todo momento se ha garantizado la confidencialidad de los datos de cada paciente.

## **CRONOGRAMA**

- **Primer periodo.**

- Revisión de expedientes de pacientes:

- Durante las primeras semanas se realizó la base de datos con las variables a analizar obteniendo la información del expediente médico de cada paciente. No se mostró el nombre ni la información personal de los pacientes. Todos los pacientes han sido referidos de acuerdo a su número de expediente.

- **Segundo periodo.**

Se analizó la correlación entre la magnitud de ajuste o delta de cambio de dosis de levotiroxina y el nivel de TSH en distintos momentos del embarazo.

- **Tercer periodo.**

Las bases de datos generadas en la plataforma Excel se incorporaron al paquete estadístico *SPSS* para el análisis de las variables.

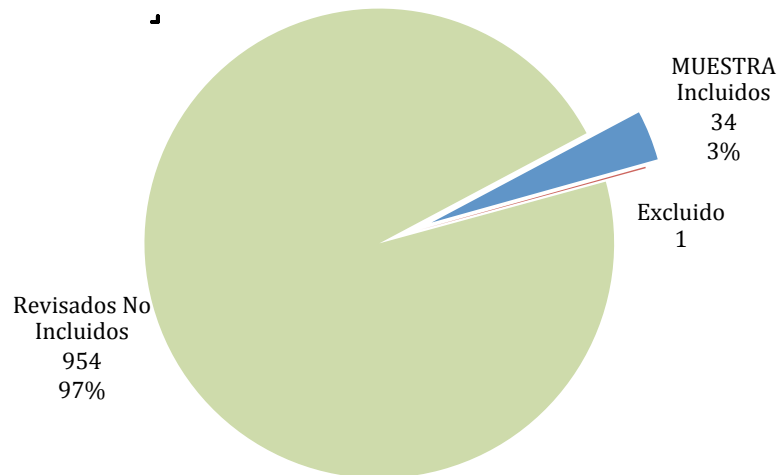
- **Cuarto periodo.**

Publicación.

## RESULTADOS

Se revisaron un total de 989 expedientes de la consulta del servicio de Endocrinología en el Hospital Ángeles Lomas. Se encontró un total de 35 expedientes de adultos mayores de 18 años, en tratamiento con levotiroxina durante el embarazo por tiroiditis de Hashimoto, de los cuales 34 cumplieron con un seguimiento de rutina durante toda la gestación y puerperio. Los valores del segundo y tercer trimestre de una paciente no han podido incluirse en el análisis para el presente estudio debido a pérdida fetal en la semana 21 (Figura 1).

**Figura 1. Selección de expedientes para la muestra**

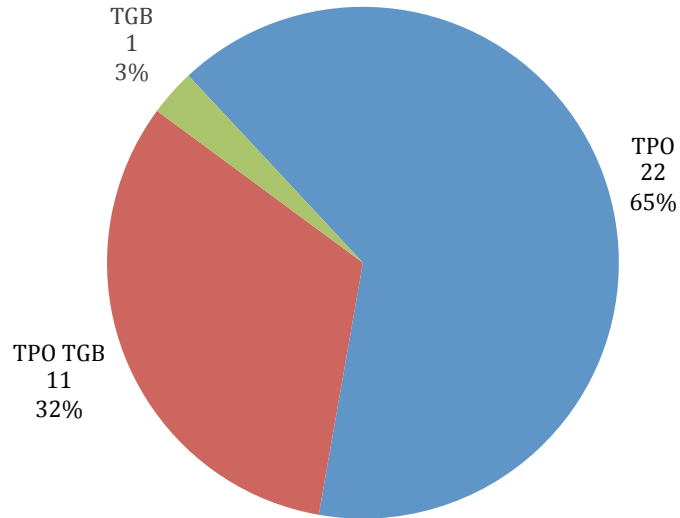


Se muestra frecuencia y proporción de pacientes seleccionados en 989 expedientes.

Las 34 pacientes de género femenino analizadas, mostraron una edad de  $31.0 \pm 4.8$  años en promedio (mediana 31 años, mín 19-43 máx, moda 29). El tiempo de evolución de la tiroiditis de Hashimoto tuvo un promedio de  $4.9 \pm 3.0$  años (mediana 4 años, mín 1-13 máx, moda 4). Las pacientes primigestas correspondieron al 38.2% de la muestra ( $n = 13$ ). Las comorbilidades se registraron ausentes en el 88.2% ( $n = 30$ ), sólo cuatro patologías se encontraron en los comórbidos: asma, Sjogren, vitiligo y lupus eritematoso sistémico (LES), un caso por patología. Otras medicaciones se reportaron como no presentes en el 94.1% ( $n = 32$ ), sólo dos medicamentos se encontraron: hidroxicloroquina 100mg vía oral cada 24 horas y salbutamol inhalado por razón necesaria, un caso para cada medicamento.

En cuanto a los tipos de anticuerpos detectados, el 64.7% ( $n = 22$ ) reportó anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea (TPO), el 32.3% ( $n = 11$ ) reportó anticuerpos mixtos TPO y anti-tiroglobulina, y sólo un caso (3.0%) reportó anticuerpos anti-tiroglobulina solos (Figura 2).

**Figura 2. Distribución del tipo de anticuerpos tiroideos**



Se muestra la frecuencia y la proporción de pacientes según el tipo de anticuerpos reportados. TPO: peroxidasa tiroidea, TGB: tiroglobulina

La determinación inicial de TSH en el primer trimestre de la gestación (aproximadamente 10ª semana de gestación (SDG)) presentó un promedio de 3.98 mU/L, la medición de TSH en el segundo trimestre gestacional (aproximadamente 17 SDG) mostró un promedio de 2.45 mU/L, el final del segundo trimestre (aproximadamente 23 SDG) la TSH tuvo un promedio de 1.88 mU/L, en el tercer trimestre gestacional (aproximadamente 30 SDG) la TSH se calculó con un promedio de 1.41 mU/L, al final del embarazo (más de 36 SDG) la TSH se reportó con 1.28 mU/L promedio, y en el periodo de puerperio la TSH mostró un promedio de 1.45 mU/L (Tabla 1).

**Tabla 1. Concentración de TSH en distintos momentos de la gestación**

Momento de la medición de TSH		Concentración de TSH (mU/L)	Semanas de gestación (SDG)
Inicial	1	4.0 ± 3.8 (3.1, 0.9 - 23.0, 2.8)	9.7 ± 2.4 (10, 5 - 14, 10)
Gestación	2	2.5 ± 1.2 (2.1, 0.9 - 6.2, 2.1)	16.5 ± 2.2 (17, 12 - 20, 18)
	3	1.9 ± 0.8 (1.8, 0.7 - 3.8, 1.9)	23.0 ± 2.1 (23, 20 - 27, 21)
	4	1.4 ± 0.8 (1.4, 0.1 - 3.8, 0.9)	29.9 ± 1.7 (30, 27 - 34, 30)
	5	1.3 ± 0.4 (1.2, 0.7 - 2.1, 1.1)	36.1 ± 1.3 (36, 34 - 38, 36)
	Posparto	6	1.5 ± 0.4 (1.3, 0.8 - 2.4, 1.3)

Se presenta media ± desviación estándar (mediana, mínimo - máximo, moda).

TSH: hormona tiroestimulante, SDG: semanas de gestación

En relación a los niveles de TSH durante el embarazo en comparación con las metas establecidas por la ATA (*American Thyroid Association*) durante el primer trimestre no se alcanzaron los niveles

recomendados por la guía ya que el promedio fue superior a 2.5 mU/L, mientras que en el segundo y tercer trimestre los niveles promedio de TSH se ajustaron al rango sugerido para cada trimestre respectivamente (Tabla 2).

**Tabla 2. Concentración de TSH en distintos momentos de la gestación en comparación con lo establecido en las guías de ATA**

Momento de la medición de TSH	Concentración de TSH (mU/L)	Semanas de gestación (SDG)	Concentración de TSH de acuerdo a la ATA (mU/L)
Inicial	1 4.0 ± 3.8 (3.1, 0.9 - 23.0, 2.8)	9.7 ± 2.4 (10, 5 - 14, 10)	0.1 - 2.5
Gestación	2 2.5 ± 1.2 (2.1, 0.9 - 6.2, 2.1)	16.5 ± 2.2 (17, 12 - 20, 18)	0.2 - 3.0
	3 1.9 ± 0.8 (1.8, 0.7 - 3.8, 1.9)	23.0 ± 2.1 (23, 20 - 27, 21)	0.2 - 3.0
	4 1.4 ± 0.8 (1.4, 0.1 - 3.8, 0.9)	29.9 ± 1.7 (30, 27 - 34, 30)	0.3 - 3.0
	5 1.3 ± 0.4 (1.2, 0.7 - 2.1, 1.1)	36.1 ± 1.3 (36, 34 - 38, 36)	0.3 - 3.0

Se presenta media ± desviación estándar (mediana, mínimo - máximo, moda).

TSH: hormona tiroestimulante, SDG: semanas de gestación, ATA: *American Thyroid Association*

La dosis de levotiroxina mostró un patrón de aumento al inicio del embarazo, estabilización hacia el final del mismo y reducción de la dosis en el puerperio. En el periodo previo a la gestación la dosis de levotiroxina mostró un promedio de 66.19 mcg, en el primer trimestre de la gestación presentó un promedio de 98.81 mcg, la dosis de levotiroxina en el segundo trimestre gestacional mostró un promedio de 109.19 mcg, el final del segundo trimestre la levotiroxina tuvo un promedio de 113.99 mcg, en el tercer trimestre gestacional la levotiroxina continuó con un promedio de 113.99 mcg, la dosis de levotiroxina se mantuvo al final del embarazo con 113.99 mcg promedio, y en el periodo de puerperio la levotiroxina bajó a un promedio de 73.91 mcg (Tabla 3).

**Tabla 3. Dosis de levotiroxina en distintos momentos de la gestación**

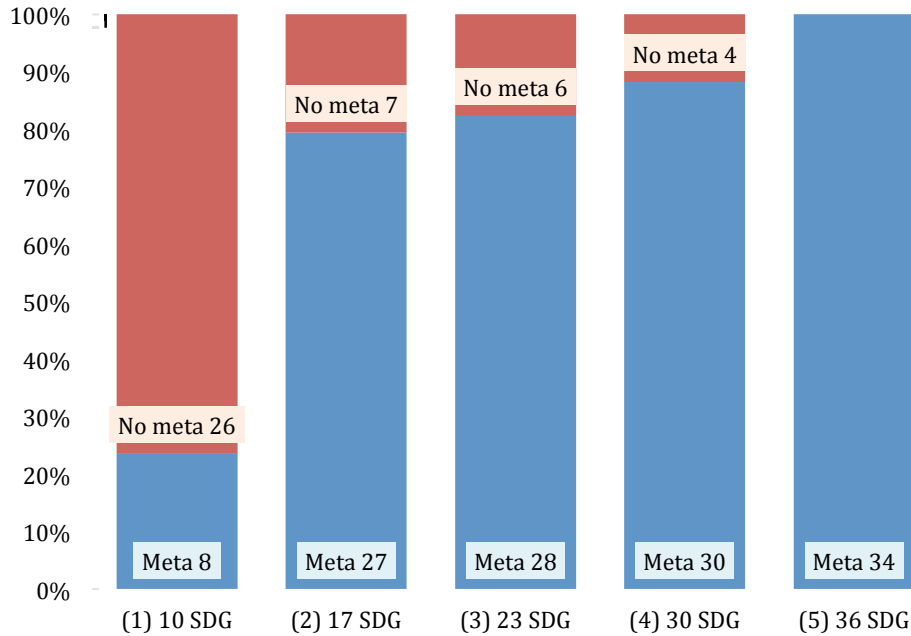
Momento del ajuste de dosis	Dosis de levotiroxina (mcg)	SDG (mediana)
Pre-gestación	0 66.2 ± 31.8 (68.75, 25.0 - 150, 75)	pre-embarazo
Inicial	1 98.8 ± 36.6 (100, 50.0 - 175, 75)	10
Gestación	2 109.2 ± 39.8 (100, 50.0 - 200, 75)	17
	3 114.0 ± 44.0 (100, 37.5 - 200, 75)	23
	4 114.0 ± 41.7 (100, 37.5 - 200, 100)	30
	5 114.0 ± 41.7 (100, 37.5 - 200, 100)	36
	Posparto	6 73.9 ± 34.6 (75, 25.0 - 150, 75)

Se presenta media ± desviación estándar (mediana, mínimo - máximo, moda).

SDG: semanas de gestación

Comparativamente con las metas establecidas por la ATA (*American Thyroid Association*) de TSH para cada trimestre durante el primero menos de la tercera parte (23.5%) se encontró dentro de rangos recomendados, en el segundo trimestre (inicio y final) más de tres cuartas partes logró las metas establecidas (79.4% y 82.3% respectivamente), para el tercer trimestre los niveles de TSH dentro del rango incrementó a 88.2% y hacia el final del embarazo 100% tuvo niveles de TSH adecuados (Figura 3).

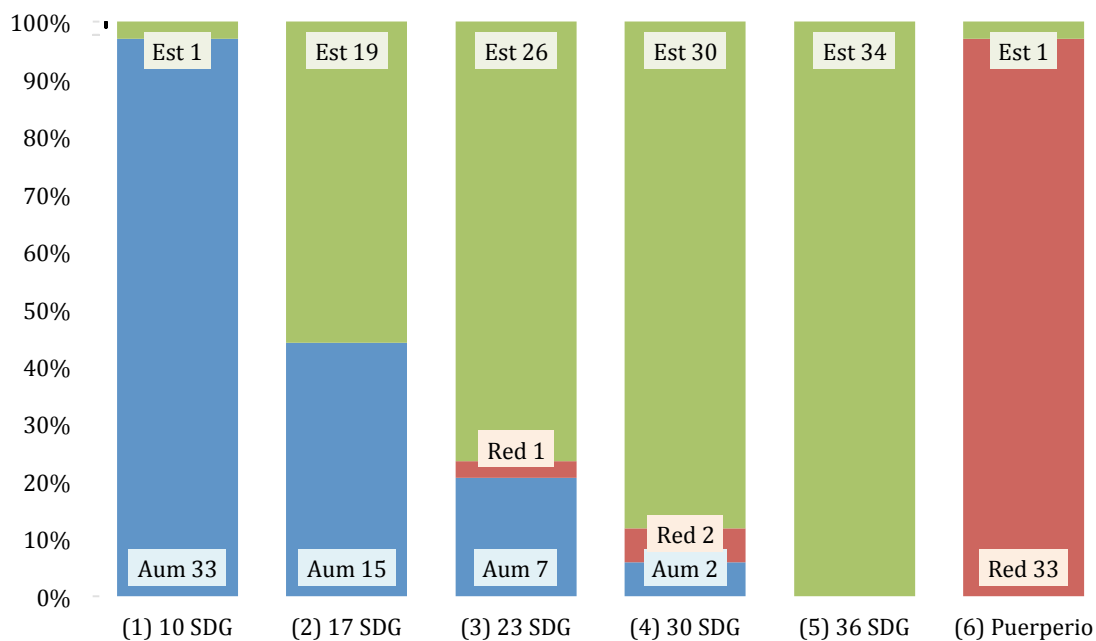
**Figura 3. Cambios en los niveles de TSH en comparación con los rangos establecidos por la ATA**



Se muestra frecuencia dentro de las categorías de cambio en niveles de TSH (columnas) respecto a los rangos establecidos por las guías actuales. La proporción (%) es en el total de pacientes incluidos (n=34). Rangos sugeridos de TSH por ATA: primer trimestre 0.1 – 2.5 mU/L; segundo trimestre 0.2 – 3.0 mU/L; tercer trimestre 0.3 – 3.0 mU/L.

Para apreciar los cambios en la dosis de levotiroxina se categorizaron de forma ordinal a los pacientes según la modificación de dosis respecto al periodo previo, el aumento se consideró por una dosis mayor, estable cuando la dosis no cambió, y reducción por una dosis menor al ajuste previo. Respecto a la dosis que tenían las pacientes en el periodo pre-gestacional casi todas (97.1%) reportaron aumento de la dosis al primer trimestre, en el segundo trimestre más de la mitad (55.9%) de las pacientes se encuentran estables, al final del segundo trimestre tres cuartas partes (76.5%) de la muestra mantuvieron dosis estable, y aumentó al 88.2% al tercer trimestre, para el final del embarazo el 100% de las pacientes reportaron dosis estable; en el puerperio casi toda la muestra (97.1%) registró reducción de dosis (Figura 4).

**Figura 4. Cambios en la dosis de levotiroxina en distintos momentos de la gestación**



Se muestra frecuencia dentro de las categorías de cambio de dosis en periodo (columnas) respecto al periodo previo. La proporción (%) es en el total de pacientes incluidos (n=34).

Aum: aumento, Red: reducción, Est: estable

La magnitud de cambio o delta en la dosis de levotiroxina presentó en el 1er ajuste al primer trimestre un incremento promedio de 32.62 mcg con aumento de dosis en 97% de la muestra, el 2do ajuste al segundo trimestre registró un incremento promedio de 10.38 mcg con dosis estable en el 56% de las pacientes, el 3er ajuste incrementó sólo 4.79 mcg promedio con dosis estable en el 77%, los ajustes 4to y 5to no registraron cambios de dosis con 88% y 100% de dosis estable respectivamente, el último ajuste reportó una disminución promedio de 40.07 mcg con reducción de dosis en el 97% de las pacientes (Tabla 4).

La correlación entre la dosis de levotiroxina y el nivel de TSH, así como la correlación entre la magnitud de ajuste o delta de cambio de dosis de levotiroxina y el nivel de TSH en distintos momentos del embarazo, fueron calculadas mediante regresión lineal. Se encontró una relación estadísticamente significativa entre la dosis de levotiroxina con su respectivo nivel de TSH en la medición previa al embarazo ( $p = 0.0111$ ) como es de esperarse en pacientes bajo control tiroideo crónico, la correlación se mantuvo significativa en el primer trimestre ( $p = 0.0034$ ) y en el segundo ( $p = 0.0262$ ) como evidencia de diferentes dosis por diferentes niveles de TSH, se pierde la correlación al final del segundo trimestre ( $p = 0.4720$ ) y se recupera en el tercer trimestre cuando las pacientes alcanzan estabilidad de la dosis de levotiroxina ( $p = 0.0355$ ); en el puerperio se vuelve a perder la correlación durante la reducción de dosis de levotiroxina en las pacientes a niveles similares al periodo pre-gestacional ( $p = 0.1015$ , Tabla 5).



**Tabla 4. Magnitud de cambio en la dosis de levotiroxina**

Ajuste de dosis (mediana SDG)	Delta de dosis de levotiroxina (mcg)	Cambio relevante (%)
10sdg vs PreG	32.6 ± 16.9 (25, SCD a 75, 25)	Aumento (97.1%)
17sdg vs 10	10.4 ± 12.1 (SCD, SCD a 25, SCD)	Estable (55.9%)
23sdg vs 17	4.8 ± 10.7 (SCD, -12.5 a 25.5, SCD)	Estable (76.5%)
30sdg vs 23	SCD ± 8.7 (SCD, -25 a 25, SCD)	Estable (88.2%)
36sdg vs 30	SCD respecto al ajuste previo	Estable (100%)
Posparto vs 36	-40.1 ± 18.9 (-37.75, -75 a SCD, -25)	Reducción (97.1%)

Se presenta media ± desviación estándar (mediana, mínimo a máximo, moda).

El cambio relevante corresponde a la proporción (%) de la muestra (n=34).

SCD: sin cambio de dosis (cero, 0 mcg), SDG: semanas de gestación-, PreG: pregestacional

La correlación entre la magnitud de cambio de dosis de levotiroxina y el nivel de TSH fue estadísticamente significativa. La delta de dosis en el primer trimestre respecto al nivel pre-gestacional mostró una correlación del 38% con TSH ( $p < 0.0001$ ), el ajuste de dosis al segundo trimestre tuvo una correlación del 37% con TSH ( $p < 0.0001$ ), en el siguiente ajuste de dosis al final del segundo trimestre la correlación con TSH fue la mayor (72%,  $p < 0.0001$ ), en el ajuste de dosis del tercer trimestre la correlación fue del 46% ( $p < 0.0001$ ), en final del embarazo no se presenta correlación pues se había alcanzado dosis estable en todas las pacientes, es decir, no se requirió cambio de dosis; y en el puerperio la dosis de levotiroxina requirió ajuste a la baja cuya correlación con TSH fue del 15% ( $p = 0.0244$ , Tabla 5).

**Tabla 5. Correlación de dosis y delta de dosis con TSH**

Momento de la medición de TSH	Correlación Dosis LT4 con TSH	Ajuste de dosis (%)	Correlación Delta dosis LT4 con TSH
pre-embarazo	0.19, *0.0111	10sdg vs PreG	0.38, ***0.0001
10 SDG	0.24, **0.0034	17sdg vs 10	0.37, ***0.0000
17 SDG	0.15, *0.0262	23sdg vs 17	0.72, ***0.0000
23 SDG	0.02, 0.4720	30sdg vs 23	0.46, ***0.0000
30 SDG	0.13, *0.0355	36sdg vs 30	ND
36 SDG	0.08, 0.1015	Posparto vs 36	0.15, *0.0244

Se presenta coeficiente de correlación  $r^2$  de Pearson, valor de p

ND: no disponible, LT4: levotiroxina, PreG: pre-gestacional

TSH: hormona tiroestimulante, SDG: semanas de gestación

36sdg vs 30 aparece con ND pues la diferencia o delta de dosis no se presentó (100% estable)

\*\*\*  $p < 0.0001$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*  $p < 0.05$

Dentro de los desenlaces materno – fetales 33 pacientes tuvieron un embarazo normoevolutivo, en seguimiento periódico con su ginecólogo, sin embargo, una de las pacientes presentó pérdida gestacional a las 21 SDG por lo que solo se incluyeron los valores del primer trimestre en el estudio. Así mismo de acuerdo a lo referido por las pacientes y familiares ninguno de los neonatos presentó complicaciones durante el parto y/o puerperio.

## DISCUSIÓN

En una muestra no seleccionada de pacientes mexicanas en consulta privada de endocrinología, con tiroiditis de Hashimoto, que recibieron tratamiento con levotiroxina durante su embarazo se observó que la mayoría (97.1%) requirieron aumento de la dosis de levotiroxina al momento del diagnóstico del embarazo y alcanzado la fase de meseta hacia el final del segundo trimestre (76.5%). Durante el tercer trimestre el 100% de las pacientes reportaron dosis estables de acuerdo como lo comenta la literatura. Así mismo, la mayoría de las pacientes se encontraban fuera de metas al inicio del embarazo tal y como se ha reportado en diferentes estudios ya que no suelen acudir a consulta para la planeación del embarazo y optimizar los niveles de TSH de forma temprana ya que de esta forma se podrían prevenir eventos adversos materno – fetales.

Otra de las observaciones en el estudio fue que la mayoría de las pacientes contaba con anticuerpos antiperoxidasa tiroidea positivos (64.7%), los cuales se han relacionado con un efecto citotóxico, mayor riesgo de tiroiditis postparto y manifestaciones psiquiátricas durante el puerperio. Se ha visto que mujeres con anticuerpos positivos tienen mayor riesgo de presentar efectos adversos en comparación con aquellas con anticuerpos negativos independientemente del estatus tiroideo. Sin embargo, de acuerdo a lo referido por las pacientes los neonatos no presentaron complicaciones durante el evento obstétrico solo registrándose una pérdida gestacional a las 21SDG y observándose niveles de TSH muy elevados. La desventaja es que no contamos con la información de la calificación de Apgar para determinar el estado de salud de los recién nacidos de forma objetiva.

En relación a los niveles de TSH registrados durante el embarazo de las pacientes se observó que durante el primer trimestre no se alcanzaron los niveles recomendados actualmente por la guía de la ATA (promedio 3.98 mU/L), sólo 23.5% lo consiguió. Hacia el segundo y tercer trimestre del embarazo los niveles de TSH mejoraron y se encontraron dentro de los rangos recomendados con niveles promedio menores a 3mU/L siendo de 100% hacia el final del embarazo. En el periodo de puerperio la TSH mostró un promedio de 1.45 mU/L logrando disminuir la dosis de levotiroxina tal y como se describe en las recomendaciones actuales. La ATA reconoce que los rangos de referencia específicos para cada trimestre calculados son limitados para la mayoría de las etnias y poblaciones raciales que tienen una

adecuada ingesta de yodo. Sin embargo, las guías tratan de proveer rangos específicos en base a lo que consideran recomendación sólida con evidencia de moderada calidad, es decir, resultados de estudios clínicos controlados aleatorizados con evidencia concreta de estudios observacionales. Dicha información puede aplicarse a la mayoría de las pacientes en la mayor parte de las circunstancias, sin reservas.

La magnitud de cambio en la dosis de levotiroxina mostró un patrón de aumento al inicio del embarazo, estabilización hacia el final del mismo (aproximadamente al inicio del tercer trimestre) y reducción de la dosis en el puerperio. En el primer trimestre de la gestación presentó un incremento promedio de 32.6 mcg ajustándose a lo que se considera las pacientes embarazadas usualmente requieren al embarazarse ya que presentan un aumento en los requerimientos de levotiroxina entre 25 a 50% de la dosis basal, lo que corresponde a 25 a 50 microgramos. La correlación entre la magnitud de cambio de dosis de levotiroxina y el nivel de TSH fue estadísticamente significativa.

La delta de dosis en el primer trimestre mostró una correlación del 38% con TSH ( $p < 0.0001$ ), el ajuste de dosis al segundo trimestre tuvo una correlación del 37% con TSH ( $p < 0.0001$ ), al final del segundo trimestre la correlación con TSH fue la mayor (72%,  $p < 0.0001$ ), en el tercer trimestre la correlación fue del 46% ( $p < 0.0001$ ) y hacia el final del embarazo no se presentó correlación pues se había alcanzado dosis estable en todas las pacientes. De acuerdo a la literatura las pacientes alcanzan dosis estables de levotiroxina con niveles de TSH en rango de acuerdo al trimestre correspondiente hacia el segundo y tercer trimestre (en promedio hacia la semana 20SDG).

**Fortalezas:** no existen estudios similares previos en población mexicana, por lo que este análisis observacional es relevante para analizar la magnitud de los incrementos en la dosis de levotiroxina y el porcentaje de niveles de TSH en rango durante los tres trimestres de la gestación en pacientes con tiroiditis de Hashimoto.

**Limitaciones:** al ser un estudio en vida real, encontramos distintas situaciones que impiden realizar un análisis detallado o conclusiones específicas. La muestra de pacientes es limitada, la información evaluable es limitada en algunos casos. No se cuenta con una evaluación sistemática o detallada del apego a recomendaciones sobre la medición regular de la TSH o adherencia al medicamento. Basado en la información en los expedientes no podemos

asegurar la introducción de otras terapias o medicamentos alternativos que es una práctica frecuente en nuestro medio. Tampoco fue posible evaluar objetivamente los efectos adversos perinatales al no contar con mayor información sobre los recién nacidos más que lo referido por cada paciente en la consulta de seguimiento.

## **CONCLUSIONES**

Basado en el análisis de este estudio de vida real en población mexicana que acude a consulta privada de Endocrinología se observa que la dosis de levotiroxina requiere de ajustes periódicos de acuerdo al nivel de hormona estimulante de tiroides durante el embarazo en pacientes que tienen tiroiditis de Hashimoto y el porcentaje de TSH que se encuentra en rangos se consigue hacia el segundo y tercer trimestre del embarazo. Se requieren estudios prospectivos adicionales para confirmar estos hallazgos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abalovich M, Amino N, Barbour L, *et. al.* Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92 (8): S1 – S47.
2. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, *et. al.* Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004; 351: 241 – 249.
3. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, *et. al.* 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. *American Thyroid Association* 2016; 1: 1 – 162.
4. ATA Public Health Committee Statement. Haddow study of maternal hypothyroidism during pregnancy. *Thyroid.* 1999; 9 (9): 971 – 972.
5. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, *et. al.* Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 239 – 245.
6. Davies TF. The ATA, the Endocrine Society, and the AACE confuse endocrinologists on thyroid disease in pregnancy. *Thyroid* 2000; 10 (2): 107.
7. Fauci A, Harrison TR. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* Edición 17. NY: Editorial McGraw Hill; 2008.
8. González AV, Ávalos AG, Ramírez MM, *et. al.* Incidencia de patología tiroidea durante el embarazo. *Rev Invest Med Sur Mex* 2013; 20 (1): 11 – 16
9. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC. Maternal Thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Eng J Med* . 1999; 341 (8): 549 – 555.

10. Haddow JE. The new American Thyroid Association Guidelines for thyroid disease during pregnancy and postpartum: a blueprint for improving prenatal care. *Thyroid* 2011; 21: 1047-8.
11. Kelsey, *et. al.* Métodos en epidemiología Observacional 2da Edición, Tabla 12-15 Fleiss, Métodos Estadísticos para Relaciones y Proporciones.
12. Matalon S, Sheiner E, Levy A. *et. al.* Relationship of treated maternal hypothyroidism and perinatal outcomes. *Journal of Reproductive Medicine* 2006; 51 (1): 59 – 63.
13. Milanesi A, Brent GA. Management of hypothyroidism in pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 18: 304 – 309.
14. Ortega GC. Disfunción tiroidea y embarazo. *Rev Endocrinología y Nutrición* 2005; 13: 37 – 41.
15. Soldin OP, Tractenberg RE., Hollowell JG, *et. al.* Trimester – Specific Changes in Maternal Thyroid Hormone, Thyrotropin and Thyroglobulin Concentrations During Gestation: Trends and Associations Across Trimester in Iodine Sufficiency.
16. Soldin OP, Hilakivi LC, Weiderpass E., *et. al.* Trimester – specific reference intervals for thyroxine and triiodothyronine in pregnancy in iodine – sufficient women using isotope dilution tandem spectrometry and immunoassays. *Clin Chim Acta* 2004; 349: 181 – 189.
17. Zarate A, Basurto L, Saucedo R, *et. al.* Enfermedad tiroidea: un tema de revisión constante por el ginecólogo por su frecuencia en las mujeres. *Ginecol Obstet Mex* 2009; 77; 96 – 102.





