



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO HOSPITAL GENERAL DR.
FERNANDO QUIROZ GUTIÉRREZ**

**COMPLICACIONES GESTACIONALES Y NIVELES DE TSH Y T4L EN
LAS MADRES CON HIPOTIROIDISMO CON MANEJO DE
REEMPLAZO EN EL HOSPITAL GENERAL “DR. FERNANDO
QUIROZ GUTIÉRREZ”**

TESIS

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

PRESENTA

ROSA LAURA LIRA LEÓN

Facultad de Medicina



ASESOR

DR. MAURICIO RAÚL GUTIÉRREZ CASTAÑEDA

CIUDAD DE MEXICO, 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

DR. FERNANDO PÉREZ AGUILAR

DIRECTOR

DR. ALEJANDRO BELLO GONZÁLEZ

COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DRA. TANIA LUCÍA JUÁREZ ABOYTES

COORDINADORA DEL SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

DR. MAURICIO RAÚL GUTIÉRREZ CASTAÑEDA

**ASESOR Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO EN GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA**

DR. LUIS ALBERTO MACIAS GARCIA

ASESOR METODOLÓGICO

DRA. ROSA LAURA LIRA LEÓN

MÉDICO RESIDENTE DE 4TO AÑO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

ÍNDICE

	Página
A) RESUMEN	1
B) MARCO TEORICO	2
C) JUSTIFICACION.....	8
D) PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	8
E) HIPOTESIS	8
F) OBJETIVOS	9
G) MATERIAL Y METODOS	10
H) RESULTADOS.....	12
I) DISCUSION	17
J) CONCLUSIONES	19
K) ANEXOS.....	20
L) BIBLIOGRAFIA	23

ABREVIATURAS

ANG: Angiogenina

ANGPT: Angioproteína

ATA: Asociación Americana de Tiroides

CTB: Citotrofoblasto

DG: Diabetes Gestacional

EVT: Trofoblasto extravelloso

HC: Hipotiroidismo Clínico

HSC: Hipotiroidismo Subclínico

HT: Hormonas Tiroideas

IFN: Interferón

IL: Interleucina

MCT: Transportador de monocarboxilato

MMP: Metaloproteinasa

PBEG: Peso bajo para la edad gestacional

PGF: Factor de crecimiento placentario

RCF: Restricción del Crecimiento Fetal

STB: Sincitiotrofoblasto

T4L: Tiroxina Libre

THR: Receptores de hormonas tiroideas

TSH: Hormona estimulante de tiroides

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular

DEDICATORIAS

A mis padres, gracias por el apoyo incondicional durante toda mi formación, por darme las bases para lograr mis objetivos, por guiarme y enseñarme la importancia de la constancia, por jamás soltarme de la mano, pero sobre todo por todo la confianza, amor y cariño que a través de los buenos y malos momentos me han dado sin importar las circunstancias. Los amo por siempre.

A mis hermanas, Ale... gracias por acompañarme siempre desde que inició todo esto, por los consejos, regaños, risas y lágrimas compartidas en mi formación. Gaby... gracias por siempre saber qué decirme en los días en los que quería tirar la toalla, por tus enseñanzas y consejos. Las amo, no podría tener mejores compañeras de ciencia.

A Antonio, gracias por estar en mis peores y mejores momentos, por siempre extenderme la mano cuando sentía que ya no podía, por recordarme constantemente que nada que valga la pena será fácil. ¡Te amo! Gracias por querer compartir conmigo cada paso dado en nuestra formación académica no podría tener mejor compañero de vida.

A mis compañeros de residencia, Abdiel, Raúl y Alhelí, hicieron de estos 4 años toda una experiencia de vida, siempre estaré infinitamente agradecida por las enseñanzas, consejos, risas, lágrimas, confesiones, pero sobre todo por impulsarme a ser mejor ser humano. ¡Qué dicha encontrarme con personas tan increíbles y maravillosas como ustedes, los quiero!

A mis adscritos, gracias por la paciencia que me tuvieron durante estos años, por sus consejos, exigencias y conocimiento. Son parte fundamental en mi formación.

Al Dr. Rodríguez, gracias infinitas por su paciencia, cariño y dedicación en mi formación, por siempre darme ese empujoncito extra para mi confianza, siempre lo llevo en mi corazón.

A la Dra. Juárez, toda mi vida estaré agradecida por su confianza, por permitirme siempre involucrarme con nuestras pacientes, por sus enseñanzas quirúrgicas, por los regaños, pero sobre todo por las risas compartidas.

Al Dr. Gutiérrez, mi más eterno agradecimiento por creer que yo podía ser una de sus residentes cuando llegué aquí, por todo el infinito conocimiento que me transmitió a lo largo de estos años, pero sobre todo por siempre exigirme. De grande quiero ser como usted.

A) RESUMEN

Introducción: El hipotiroidismo clínico o subclínico se presenta de 2%-3% en todos los embarazos. Los requerimientos de hormonas tiroideas se incrementan durante el embarazo por lo que la necesidad de sustitución con levotiroxina aumenta durante el embarazo en hasta el 85% de las mujeres hipotiroideas.

El diagnóstico y tratamiento oportuno del hipotiroidismo clínico puede reducir significativamente algunos de sus efectos adversos como son la pérdida recurrente del embarazo, el parto prematuro, la hipertensión gestacional y las alteraciones en la descendencia.

Objetivo: Conocer la frecuencia de complicaciones perinatales asociadas a gestantes hipotiroideas con manejo de reemplazo en el Hospital General “Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez”

Materiales y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional de pacientes gestantes con trastorno tiroideo diagnosticado durante la gestación con manejo de reemplazo. Se recabaron resultados perinatales para valorar la frecuencia de éstos.

Resultados: Se analizaron 52 expedientes del servicio de Medicina Materno Fetal con diagnóstico de trastorno tiroideo durante la gestación en un periodo comprendido entre marzo 2020 y julio 2023, presentando una distribución de 88.5% para Hipotiroidismo Subclínico y 11.5% para Hipotiroxinemia, se intentó buscar una relación entre la enfermedad tiroidea y complicaciones gestacionales, reportando una frecuencia de trastorno hipertensivo en un 9.6% ($p=0.639$), prematuridad 21.2% ($p= 0.437$), crecimiento fetal 7.7% ($p=0.991$) y diabetes gestacional 26.9% ($p=0.547$). Así mismo se observó una relación entre Hipotiroidismo Subclínico y trastorno hipertensivo reportando una $p=0.035$.

Conclusiones: De los 52 expedientes analizados no se encontraron resultados perinatales estadísticamente significativos para correlacionar el trastorno tiroideo durante la gestación con complicación gestacional. Sin embargo, el tamaño de la muestra es limitado en comparación con otros estudios, por lo que se sugiere en un futuro ampliar la muestra.

B) MARCO TEÓRICO

La prevalencia de la enfermedad tiroidea durante el embarazo es de 0.3 a 0.5% para el hipotiroidismo clínico y de 3 a 5% para el hipotiroidismo subclínico; la enfermedad tiroidea es la segunda endocrinopatía en frecuencia durante el embarazo. El hipotiroidismo es una endocrinopatía que se caracteriza por una acción inadecuada de las hormonas tiroideas en el organismo, siendo la principal causa su falta de producción por la glándula tiroides. En países sin deficiencia de yodo el origen autoinmunitario de esta enfermedad es la causa más frecuente.¹

El embarazo es un estado fisiológico con una demanda incrementada de hormona tiroidea debido a sus adaptaciones y requerimientos metabólicos. Durante el embarazo la tasa metabólica se incrementa en 15 a 20% entre los 4 y 8 meses de gestación. Esto se debe, sobre todo, al aumento en el consumo de oxígeno de la unidad feto-placentaria, ajuste del gasto cardíaco y alteraciones vasculares. Otras modificaciones son: el metabolismo del yodo, en particular por el aumento en la tasa de filtración glomerular (que incrementa su eliminación) y la baja reabsorción tubular; todo esto hace que disminuya de manera importante la disponibilidad de este elemento para la síntesis de las hormonas tiroideas. La disponibilidad de yodo, como sustrato para la formación de las hormonas tiroideas, afecta a las embarazadas y a la población en general.⁶

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda durante la gestación y lactancia una ingesta de yodo al día de 250 µg.⁶

Las hormonas tiroideas (TH), 3,5,3',5'-tetrayodotironina (tiroxina, **T4**) y 3,5,3'-triyodotironina (**T3**), regulan el crecimiento y el desarrollo de los diversos tejidos y órganos del cuerpo. Muchos cambios ocurren en la fisiología de la glándula tiroides materna para mantener un nivel adecuado de HT en cada etapa de la gestación. Sin embargo, algunos factores pueden producir niveles bajos de estas hormonas, lo que puede alterar el inicio y la progresión del embarazo. La deficiencia de hormonas tiroideas puede ser moderada o grave y se clasifica como: hipotiroidismo manifiesto o clínico, hipotiroidismo subclínico e hipotiroxinemia aislada.²

La Asociación Americana de Tiroides (ATA) define al hipotiroidismo clínico como la concentración de tiroxina libre (T4L) sérica normal y TSH (hormona estimulante de tiroides) sérica mayor de 10 mUI/L; en el caso del hipotiroidismo subclínico esto cambia, y la incidencia de detección es mayor. La ATA recomienda límites superiores de TSH: 2.5 mUI/L en el primer trimestre y 3.0 mUI/L en el segundo y tercer trimestres.³

Las deficiencias de hormonas tiroideas se definen como **hipotiroidismo clínico** cuando la TSH está por encima del límite superior de la normalidad y la T4L está por debajo del rango de referencia, mientras que el **hipotiroidismo subclínico** es cuando el nivel de TSH está por encima del límite superior de la normalidad y T4L está dentro del rango de referencia. La **hipotiroxinemia aislada** se define como una concentración de TSH materna normal y una concentración de T4L inferior al rango de referencia.²

El diagnóstico y tratamiento oportuno de la deficiencia de HT (antes o durante las primeras semanas de gestación) puede reducir significativamente algunos de los efectos adversos relacionados, como la pérdida recurrente del embarazo, el parto prematuro, la hipertensión gestacional y las alteraciones en la descendencia.²

El hipotiroidismo es una condición caracterizada por la producción insuficiente de hormonas tiroideas por la glándula tiroides (primaria), por la disminución del estímulo pituitario (secundario) o hipotalámico (terciario).

El hipotiroidismo no tratado es una amenaza para la fertilidad, el embarazo y el desarrollo fetal. Durante el embarazo se incrementan los requerimientos de HT y se sabe que la necesidad de sustitución con levotiroxina aumenta durante el embarazo hasta en un 85% de las mujeres hipotiroideas. Por lo tanto, las mujeres con reserva tiroidea disminuida tienen un riesgo especial de recibir un tratamiento subóptimo.⁴

Se sabe que las hormonas tiroideas ejercen su acción fisiológica mediante el control de la transcripción del DNA y de la síntesis de proteínas. La triyodotironina (T3) y la L-tiroxina (T4L) difunden en el núcleo celular y se unen a los receptores de tiroides unidos al DNA. Este complejo nuclear receptor-hormona activa los genes de transcripción y la síntesis de RNA mensajero y proteínas citoplasmáticas.

Las acciones fisiológicas de las hormonas tiroideas son producidas predominantemente por T3, la mayoría de las cuales (aprox. El 80%) es derivada de T4 por desyodación en los tejidos periféricos.

La opción para el hipotiroidismo es el tratamiento de sustitución con levotiroxina sódica que es una hormona sintética T4 que ejerce el mismo efecto fisiológico que la T4 endógena, manteniendo los niveles normales de T4 cuando hay una deficiencia.

La Sociedad de Endocrinología señala que las pacientes con hipotiroidismo diagnosticado durante el embarazo deben tratarse para mantener las concentraciones de TSH en límites específicos de acuerdo con el trimestre de la gestación: menos de 2.5 IU/L en el primer trimestre y menos de 3.0 IU/L en el segundo y tercer trimestres, respectivamente. En los primeros 30 a 40 días de iniciado el tratamiento deberá repetirse el análisis del perfil tiroideo y, posteriormente, cada seis semanas para valorar ajustes en el tratamiento.⁵

La ATA sugiere iniciar tratamiento con levotiroxina en el primer trimestre del embarazo con TSH superior a 2.5 mUI/L y anticuerpos antiperoxidasa positivos, TSH 2.5 a 5.0 mUI/L, iniciar con 50 µg diarios, TSH de 5.0-8.0 mUI/L, iniciar con 75 µg diarios y más de 8.0 mUI/L se recomiendan 100 µg por día.⁶

El hipotiroidismo materno subclínico o tratado inadecuadamente se ha asociado con resultados adversos del embarazo, incluidos abortos espontáneos, hipertensión gestacional o preeclampsia, diabetes mellitus gestacional (DMG), parto prematuro, bajo peso al nacer, desprendimiento de placenta y muerte fetal. Los autoanticuerpos tiroideos maternos positivos en mujeres eutiroideas se han asociado con aborto espontáneo, parto prematuro y mortalidad perinatal. Además, la cesárea (CS), la inducción del trabajo de parto y el ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) se han asociado con hipotiroidismo materno.⁴

Se ha observado en las mujeres con hipotiroxinemia aislada un mayor riesgo de parto prematuro frente a las mujeres eutiroideas, 7.1 % frente a 5.0 %, respectivamente.⁷

Las HT maternas son vitales para un embarazo saludable, específicamente, en la gestación temprana, el desarrollo placentario y fetal. En mujeres con niveles anormales de hormonas

tiroideas se han informado altas incidencias de complicaciones del embarazo mediadas por mal placentación, como preeclampsia, aborto espontáneo y restricción del crecimiento fetal (RCF),⁸ los cuales se describen a continuación:

1. Preeclampsia

Las hormonas tiroideas tienen varias acciones en la fisiología cardiovascular y en la regulación de la tensión arterial; la exposición a concentraciones hormonales alteradas puede modificar estas funciones. Un estudio de Wilson KL y su grupo demostró, en una población de 24,883 mujeres embarazadas, que conforme aumentaban las concentraciones séricas de TSH, la incidencia de alteraciones hipertensivas también aumentaba ($p=.004$). Al realizar ajustes se encontró que particularmente las pacientes con hipotiroidismo subclínico tenían mayor riesgo de padecer preeclampsia severa (RM 1.6, IC 95% 1.1-2.4; $p=.031$).⁶

Las hormonas tiroideas participan en la regulación del desarrollo placentario, la función endotelial y la regulación de la presión arterial; por lo tanto, las aberraciones en las hormonas tiroideas podrían tener un papel relevante en el desarrollo de trastornos hipertensivos durante el embarazo.⁵

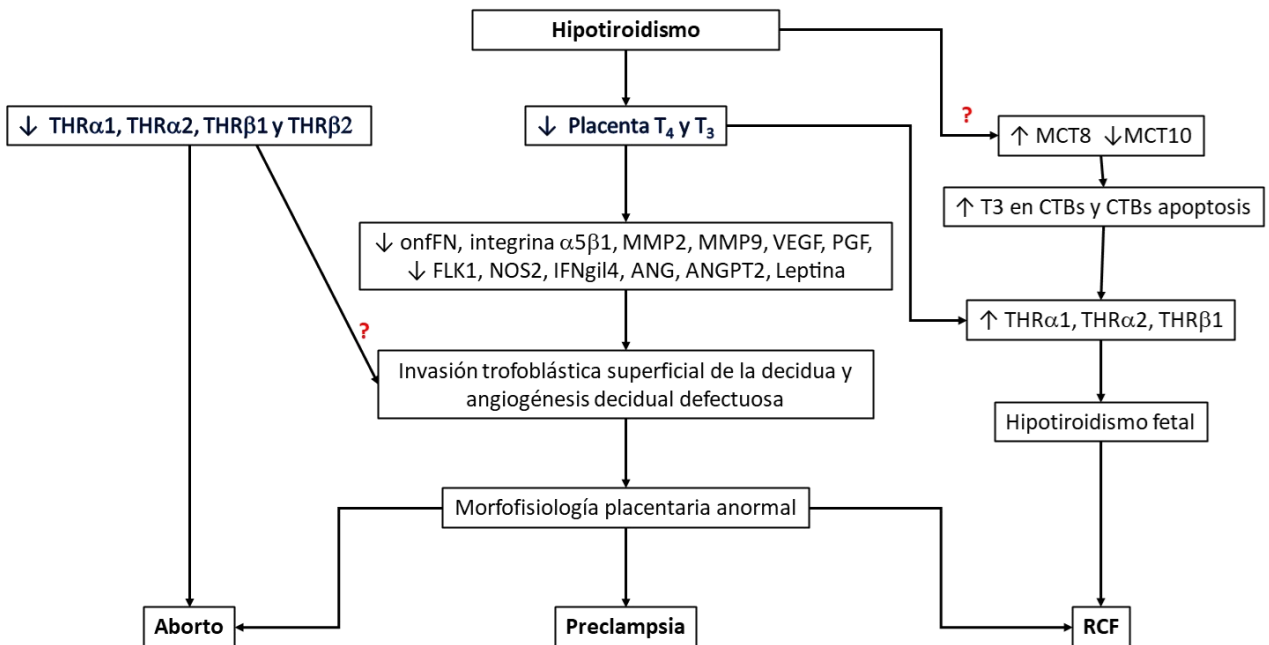
El hipotiroidismo materno puede conducir a niveles bajos de T4 y T3 en la placenta, lo que resulta en una disminución de la expresión de onfFN, integrina $\alpha5\beta1$, MMP2, MMP9, NOS2, VEGF, PGF, IFN γ , IL4, IL10, FLK1, ANG, ANGPT2 y leptina. La invasión de EVT (trofoblasto extraveloso) en la decidua, por lo tanto, se vuelve superficial, mientras que la angiogénesis decidual se altera, lo que lleva a preeclampsia, aborto espontáneo o RCF (restricción del crecimiento fetal). (Esquema 1).⁸

2. Aborto

En el aborto espontáneo, la invasión superficial y la angiogénesis decidual podrían estar mediadas por la regulación a la baja de THR $\alpha1$, THR $\alpha2$, THR $\beta1$ y THR $\beta2$ en la placenta. (Esquema 1).⁸

3. Restricción del crecimiento Fetal

Durante la Restricción del crecimiento fetal (RCF), hay una expresión aumentada de MCT8, pero una expresión disminuida de MCT10 con un aumento en la entrada de T3 en la CTB (citotrofoblasto) y una disminución en la salida de T3 de la CTB, lo que resulta en la acumulación de T3 en la CTB. El exceso de T3 aumenta la tasa de apoptosis de CTB, lo que afecta la reposición de STB (sincitiotrofoblasto). En la RCF severa, hay una mayor expresión de $THR\alpha1$, $THR\alpha2$ y $THR\beta1$ en las vellosidades. En consecuencia, poca cantidad de T3 llega al feto, lo que resulta en hipotiroidismo fetal y RCF (Esquema 1).⁸



Esquema 1. Factores afectados y trastornos generados por hipotiroidismo

4. Parto pretérmino

En un metaanálisis, con el antecedente de una posible asociación entre parto pretérmino y enfermedad tiroidea, se reporta el análisis de 58 artículos presentes en la literatura al respecto. En el estudio se encontró que las pacientes con hipotiroidismo subclínico no tuvieron aumento en el riesgo de parto pretérmino en comparación con los controles; sin embargo, para el hipotiroidismo clínico el riesgo reportado fue de razón de momios de 1.19 (IC_{95%}: 1.12-1.26; $p < .00001$). Esta afección se benefició con el tratamiento de reemplazo hormonal: el riesgo relativo de parto pretérmino disminuyó en 72% en los casos tratados.⁶

Sin embargo, hasta el momento no existe consenso sobre el tamizaje universal de las mujeres durante el primer trimestre del embarazo para identificar la disfunción tiroidea, dar tratamiento y reducir los eventos perinatales adversos, por lo que es necesario realizar estudios específicos para cada población que aporten información al respecto.

C) JUSTIFICACIÓN

El hipotiroidismo durante el embarazo tiene importantes repercusiones tanto maternas como fetales, por lo que es primordial conocer el perfil tiroideo durante la gestación para prevenir las complicaciones durante el periodo gestacional.

En los centros de segundo nivel de atención se reciben pacientes con embarazo de alto riesgo, por lo que es de fácil acceso la determinación de hormonas tiroideas, así como la evaluación por médico especialista de embarazo de alto riesgo y el manejo oportuno con terapia de reemplazo.

D) PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de complicaciones perinatales (diabetes gestacional, preeclampsia, peso bajo para la edad gestacional, restricción del crecimiento fetal y aborto) en pacientes gestantes hipotiroideas tratadas con terapia de reemplazo en el Hospital General “Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez”?

E) HIPÓTESIS

a. GENERAL

Las pacientes gestantes hipotiroideas que no reciben la terapia de reemplazo de forma oportuna tienen una alta probabilidad de presentar complicaciones gestacionales en el Hospital General “Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez”.

b. H_0 : Las pacientes gestantes hipotiroideas con terapia de reemplazo no presentan más complicaciones gestacionales en el Hospital General “Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez”.

c. H_1 : Las pacientes gestantes hipotiroideas con terapia de reemplazo presentan más complicaciones gestacionales en el Hospital General “Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez”.

F) OBJETIVOS

a. GENERAL

- i. Conocer la frecuencia de complicaciones perinatales asociados a gestantes hipotiroideas en el Hospital General “Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez”

b. ESPECIFICOS

- i. Detectar embarazadas hipotiroideas en el Hospital General “Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez” durante el periodo marzo 2020 a julio 2023.
- ii. Determinar los niveles de TSH y T4L durante la gestación en las pacientes embarazadas hipotiroideas en el Hospital General “Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez” durante el periodo marzo 2020 a julio 2023.
- iii. Describir resultados perinatales en pacientes hipotiroideas con la terapia de reemplazo de la función tiroidea en el Hospital General “Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez” durante el periodo marzo 2020 a julio 2023.

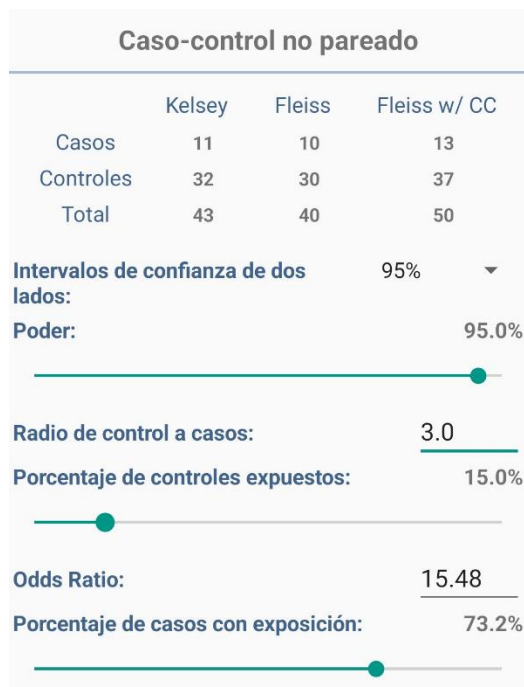
G) MATERIAL Y MÉTODOS

a. Tipo de estudio

- i. El tipo de estudio que se realiza es retrospectivo, descriptivo y observacional.

b. Tamaño de la muestra

- i. Se calculó usando la aplicación Epi Info de la CDC



c. Metodología

Se estudiaron pacientes embarazadas con perfiles tiroideos alterados en cualquier trimestre de la gestación que hayan recibido tratamiento de reemplazo durante el periodo de marzo 2020 a julio 2023.

Se recabó la información en una base de datos en un documento de Excel, en cual se indicó número de expediente, edad, semanas de gestación, presencia de trastorno tiroideo, datos del recién nacido y resultados perinatales; se asignaron variables para su identificación y posterior recopilación de información. Se enlista la forma en que se asignaron dichos valores:

- Hipotiroidismo: Clínico (1), Subclínico (2) e Hipotiroxinemia (3)

- Prematurez: Sí (1) No (2)
- Trastorno Hipertensivo: Preeclampsia (1), Eclampsia (2) e Hipertensión Gestacional (3)
- Peso: Peso Bajo para la Edad Gestacional (1) y Restricción del Crecimiento Fetal (2)
- Diabetes Gestacional: Sí (1), No (2)

Las variables obtenidas se procesaron en la base de datos de procesaron en el programa estadístico IBM SPSS versión 29.

d. Unidades de observación:

- i. Mujeres embarazadas diagnosticadas con hipotiroidismo en cualquier trimestre de la gestación.

e. Criterios de inclusión

- i. Mujeres embarazadas entre los 16-45 años
- ii. Pacientes gestantes diagnosticadas con Hipotiroidismo en cualquier trimestre de gestación
- iii. Pacientes con embarazo único
- iv. Pacientes embarazadas con resolución obstétrica en el Hospital General “Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez”
- v. Pacientes gestantes hipotiroideas en tratamiento sustitutivo

f. Criterios de exclusión

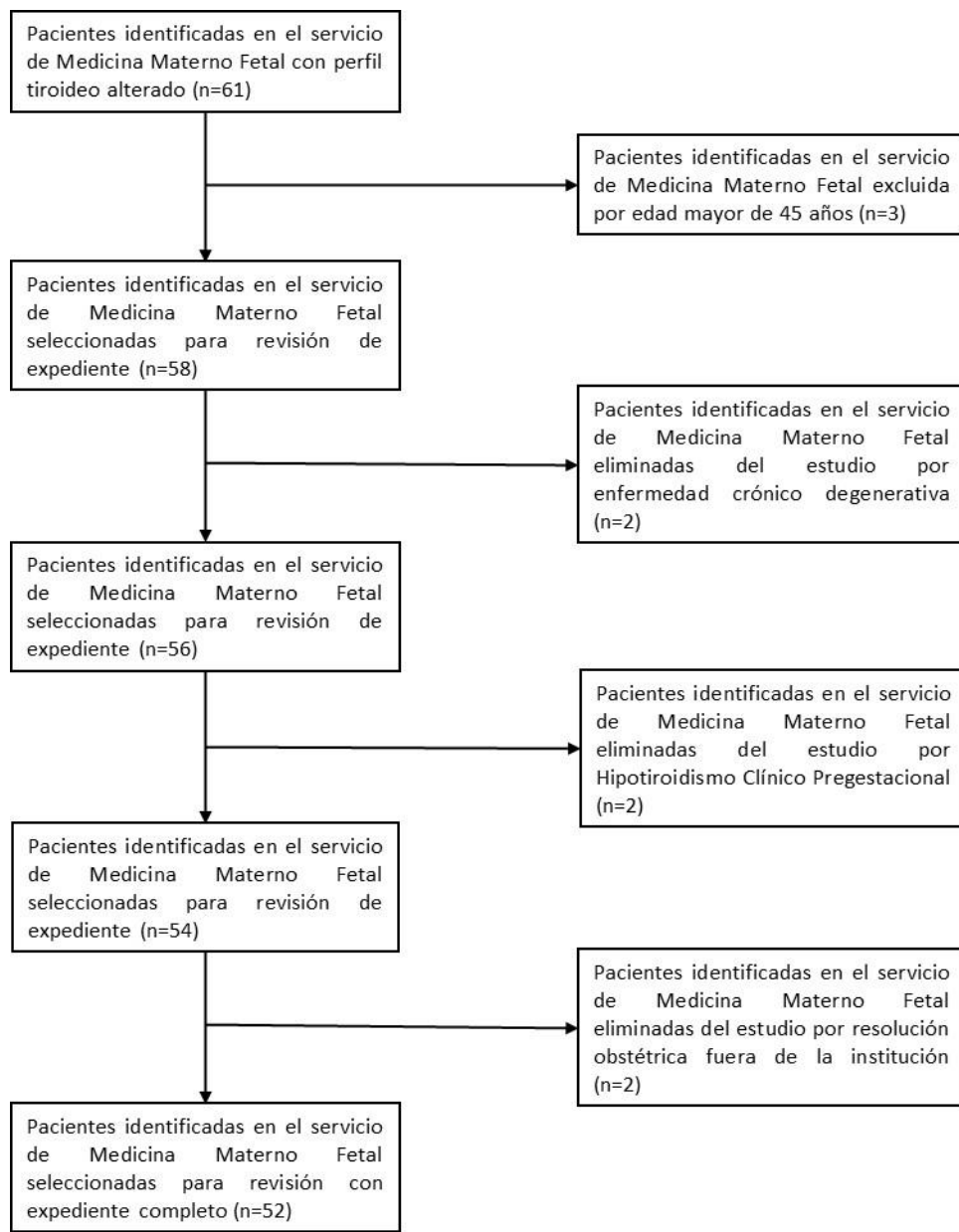
- i. Paciente con embarazo múltiple
- ii. Paciente con diagnóstico de Hipotiroidismo Clínico pregestacional
- iii. Paciente con diagnóstico de Hipertensión Arterial Sistémica pregestacional
- iv. Paciente con diagnóstico de Diabetes Mellitus pregestacional
- v. Paciente con diagnósticos de enfermedad autoinmune pregestacional

g. Criterios de eliminación

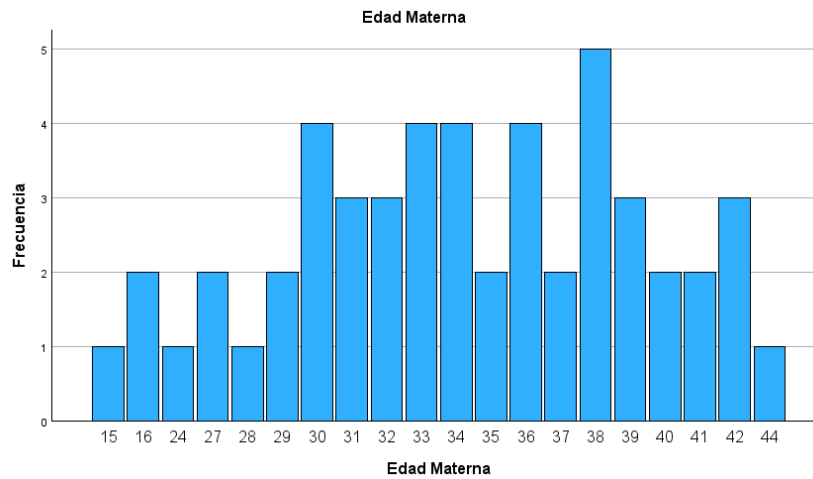
- i. Pacientes con enfermedades crónico-degenerativas asociadas
- ii. Pacientes gestantes cuya resolución obstétrica haya sido fuera del Hospital General “Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez”

H) RESULTADOS

Se analizaron 61 expedientes del servicio de Medicina Materno Fetal, correspondientes a pacientes gestantes con perfil tiroideo alterado y terapia de reemplazo en cualquier trimestre de gestación, en un periodo comprendido entre marzo 2020 a julio 2023. De ellos, 10 fueron eliminados, 3 por resolución obstétrica fuera de la institución, 3 por ser mayores de 45 años, 2 por presentar enfermedades reumatológicas y 2 por diagnóstico pregestacional de Hipotiroidismo Clínico. (Diagrama 1).

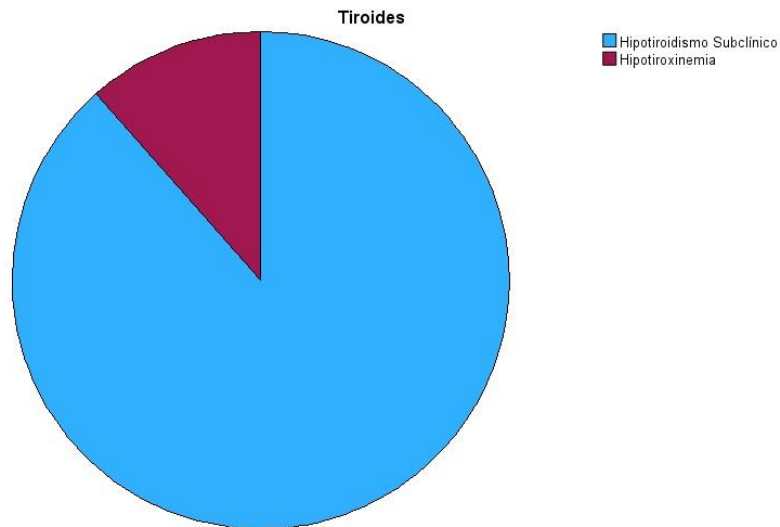


De las 52 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión la edad promedio fue de 33.6 años con una DE \pm 6.3 años. (Gráfica 1)



Gráfica 1. Distribución de edad materna

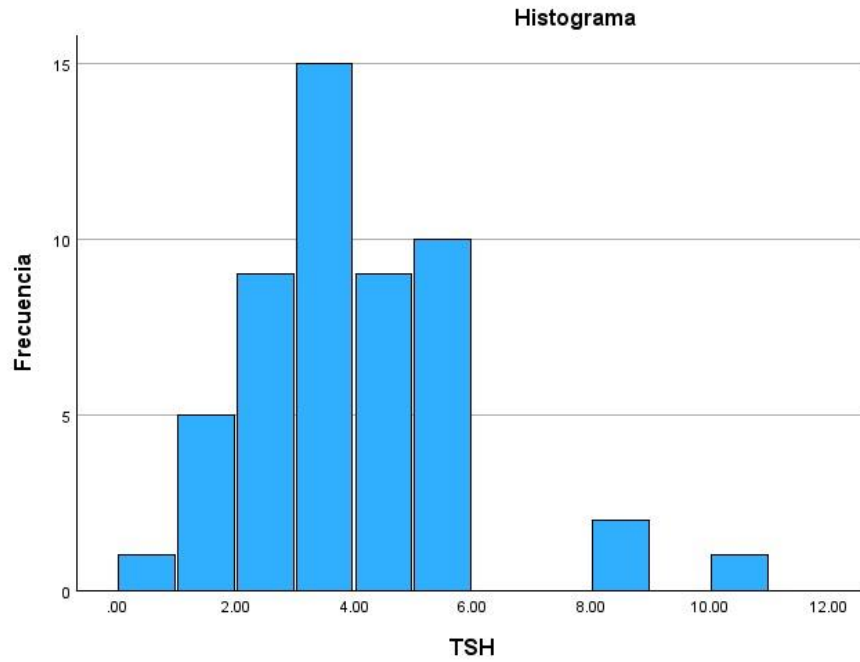
Las 52 pacientes estudiadas presentaron un trastorno tiroideo, diagnosticado durante la gestación, con una distribución del 88.5% (46 pacientes) para hipotiroidismo subclínico y 11.5 % (6 pacientes) para hipotiroxinemia. (Gráfica 2)



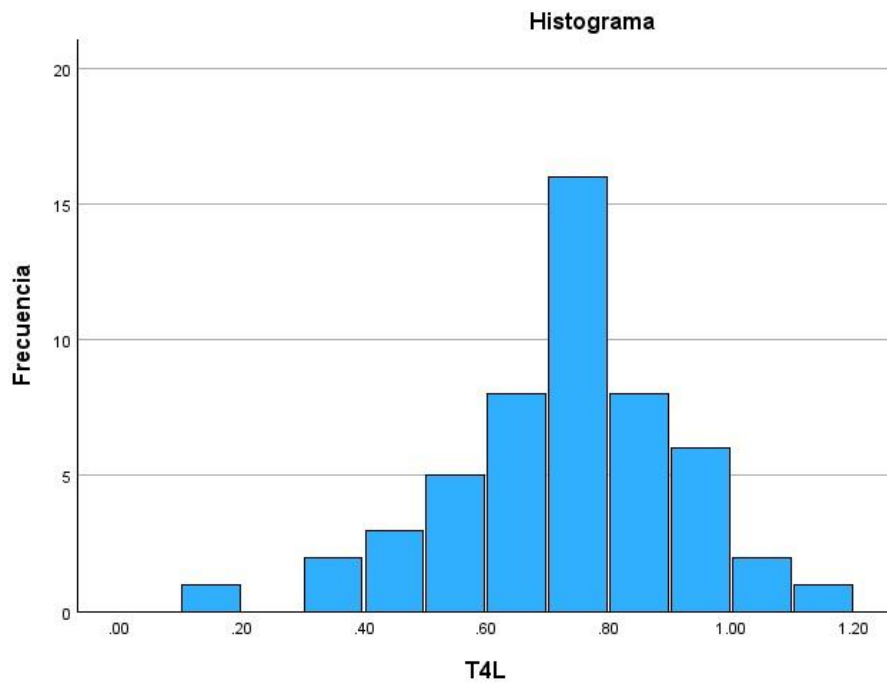
Gráfica 2. Distribución de trastornos tiroideos

Con respecto a los valores de TSH, se observó un promedio de 3.97 ± 1.81 mU/L. (Gráfica 3)

En cuanto al valor de T4L su promedio fue de 0.86 ± 1.05 ng/dL. (Gráfica 4)



Gráfica 3. Frecuencia de concentración de la hormona estimuladora de tiroides (TSH)



Gráfica 4. Frecuencia de concentración de tiroxina libre (T4L)

Se realizó un análisis estadístico con el fin de establecer una posible correlación entre el trastorno tiroideo diagnosticado durante la gestación y las complicaciones gestacionales reportadas en la literatura revisada (prematuridad, trastorno hipertensivo (preeclampsia, eclampsia, hipertensión gestacional), crecimiento fetal (PBEG y/o RCF), diabetes gestacional), las cuales se describen a continuación. (Tabla 1)

Tabla 1. Frecuencia de complicaciones gestacionales en pacientes con trastorno hipotiroideo

	Hipotiroidismo Subclínico (n=46)	Hipotiroidinemia (n=6)
Prematuridad	9	2
Hipertensión Gestacional	2	
Preeclampsia	3	
Restricción del Crecimiento Fetal	1	
Peso Bajo para la Edad Gestacional	2	1
Diabetes Gestacional	14	

Con respecto a los eventos de prematuridad, se observa que su frecuencia sólo se presentó en 11 pacientes, las cuales representaron el 21.2% de la población estudiada, sin embargo, podemos observar que no existe una asociación estadísticamente significativa ($p=0.374$) (Tabla 2).

Tabla 2. Asociación entre trastorno tiroideo y prematuridad

	PREMATUREZ		
HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO	9 (19.6%)	37 (80.4%)	P=0.437
HIPOTIROXINEMIA	2 (33.3%)	4 (66.7%)	

En cuanto al evento de trastorno hipertensivo del embarazo, éste sólo se presentó en el 10.9% de los casos, de los cuales 3 pacientes corresponden a preeclampsia y 2 pacientes a

hipertensión gestacional, sin embargo, se realiza un análisis estadístico, sin encontrar un resultado estadísticamente significativo. (Tabla 3)

Tabla 3. Asociación entre trastorno tiroideo y Trastorno Hipertensivo

		TRASTORNO HIPERTENSIVO		P=0.396
HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO	5 (10.9%)	41 (89.1%)		
HIPOTIROXINEMIA		6 (100%)		

Así mismo de las 52 pacientes estudiadas, se buscó una posible asociación entre trastorno tiroideo y alteraciones en el crecimiento fetal, logrando observar que sólo el 7.7% presentó alguna alteración en los productos de la gestación, representando el 5.8% de peso bajo para la edad gestacional y el 1.9% de restricción del crecimiento fetal, sin embargo, nuevamente podemos observar que no es estadísticamente significativo la asociación entre ellos. (Tabla 4)

Tabla 4. Asociación entre trastorno tiroideo y alteraciones en el crecimiento fetal

		CRECIMIENTO FETAL		P=0.505
HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO	2 (66.7%)	1 (33.3%)		
HIPOTIROXINEMIA	1 (100%)			

De las 52 pacientes estudiadas se trató de encontrar una asociación entre trastorno tiroideo y Diabetes Gestacional, se observó que el 26.9% presentó dicha asociación, sin embargo, se evidencia al realizar las pruebas estadísticas que no existe una asociación estadísticamente significativa entre las mismas. (Tabla 5).

Tabla 5. Asociación entre trastorno tiroideo y Diabetes Gestacional

		DIABETES GESTACIONAL		P=0.547
HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO	13 (28.3%)	33 (71.7%)		
HIPOTIROXINEMIA	1 (16.7%)	5 (83.3%)		

I) DISCUSIÓN

Jiao, X. F y cols. realizaron un metaanálisis en pacientes con hipotiroidismo subclínico y manejo de reemplazo en una población total de 11,273 pacientes; no encontraron diferencias significativas en pacientes tratadas con respecto a complicaciones gestacionales, lo que concuerda con lo obtenido en el presente estudio.⁹

En un estudio de Wang y col. se comparó un grupo de pacientes diagnosticadas durante el 1er trimestre con hipotiroidismo subclínico (n=28) y manejo de reemplazo vs pacientes con hipotiroidismo subclínico sin tratamiento (n=168) y no encontraron resultados estadísticamente significativos en la disminución de parto pretérmino (RR 0.31, CI 0.02-5.13), hipertensión gestacional (RR 3.00, CI 0.28-31.99), peso bajo para la edad gestacional (RR 0.65, CI 0.04 -11.71), que de acuerdo a lo obtenido en nuestro análisis se corrobora.¹⁰

Con respecto a lo reportado por Gui, J., y cols. quienes estudiaron un total de 135 pacientes embarazadas que presentaron algún trastorno tiroideo y trastorno hipertensivo, en su estudio sí encontraron resultados estadísticamente significativos en cuanto a esta relación, así mismo hicieron un análisis posterior, con respecto a complicaciones gestacionales donde encontraron que las tasas de parto prematuro y bajo peso al nacer fueron significativamente más altas en los pacientes con disfunción tiroidea que aquellos sin ésta (49.3% vs. 25%, P=0.008; 45.1% vs.27.1%, p=0.047).¹¹ Es importante señalar que, con respecto a este resultado, en nuestro trabajo no es posible valorar la significancia estadística; ya que el número de pacientes que presentaron algún tipo de Trastorno Hipertensivo fue de 5, por lo que se considera pertinente incrementar la población de estudio.

De acuerdo a Casey y cols. el parto pretérmino, definido como el parto a las 34 semanas de gestación o antes, fue casi 2 veces mayor en mujeres con hipotiroidismo subclínico. (RR 1.8, IC 95% 1.1-2.9). Específicamente, 18 (4 %) mujeres con TSH igual o superior al percentil 97.5 y un nivel de tiroxina libre normal tuvieron una resolución obstétrica antes de tiempo en comparación con 385 (2.5 %) controles (P 0.01). Si bien en nuestro estudio no se pudo encontrar un resultado estadísticamente significativo, la frecuencia de este evento fue de

hasta 21.2%, una vez más sería importante intentar ampliar la muestra poblacional para corroborar lo propuesto en múltiples estudios.¹²

Por otra parte, en el estudio realizado por Chen L y cols. se encontró que el HSC se asoció con tasas más altas de hipertensión gestacional (1.819% frente a 3.504%, $P = 0.020$) RCF (1.008 % vs. 2.965 %, $P < 0.001$) y PBEG (1.885 % frente a 4.582 %, $P = < 0.001$), sin embargo, en nuestro estudio no se observó un aumento estadísticamente significativo en la población estudiada.

J) CONCLUSIONES

1. Se ha descrito en la literatura que el tratamiento de reemplazo coadyuva a disminuir las posibles complicaciones gestacionales. En el presente estudio no se encontró relación alguna con respecto a lo reportado, sin embargo, es pertinente señalar que, en los estudios previos, la magnitud de la población analizada ha estado en el orden de los miles de pacientes además de contar con un grupo control integrado por pacientes eutiroideas.
2. Aunque no es parte de los objetivos del presente estudio se debe señalar que una práctica recomendable es hacer un tamizaje en todas las pacientes con deseo genésico y/o durante el primer trimestre de la gestación, para determinar perfiles tiroideos y en caso de requerirlo iniciar el tratamiento.
3. Existen muchas inconsistencias en la literatura respecto a si existen o no complicaciones gestacionales; de acuerdo a lo reportado en el presente trabajo de investigación, no se observa que exista una relación entre los trastornos tiroideos en el embarazo con manejo de reemplazo y complicaciones gestacionales; sin embargo, se resalta que la muestra de pacientes estudiadas es limitada y se deben considerar otras variables secundarias como: la edad, número de gestas, dosis del tratamiento y el número de embarazos.

L) ANEXOS

a. Hoja de recolección de datos

B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X		
EXP	EDAD	GESTA	DX	ESOLUCIÓ	PESO	APGAR	CAPURRO	P. TIROIDEO			PREMATUREZ		TRASTORNO HIPERTENSIVO			TRASTORNO TIROIDEO			PESO		DIABETES GESTACIONAL			
								TSH	T4L	SDG	DX	SI	NO	PE	ECLAMPSIA	HIPERTENSION	GEST	HC	HSC	IPOTIROXINEM	BPEG	RCF	SI	NO

b. Cronograma de actividades

Actividades	Noviembre 2020	Enero 2021-Junio 2023	Julio 2023	Agosto 2023
Diseño de protocolo de investigación	X			
Inicio de recolección de información			X	
Revisión de información			X	
Procesamiento de información				X
Revisión bibliográfica	X	X	X	X

c. Definición de variables y unidad de medida

Variable	Definición	Tipo de variable	Unidad de medida
Edad gestacional	Determinada por fecha de última menstruación (FUM) y corroborada por USG del 1er trimestre	Cuantitativa	Semanas
Hipotiroidismo	HC: Se caracteriza por presentar valores disminuidos de tiroxina (T4) con concentraciones elevadas de tirotrópina (TSH)	Cuantitativa	TSH mUI/ml T4L ng/dl
	HSC: Alteración que se diagnóstica con nivel de TSH mayor que el rango específico del embarazo (>2.5 mUI/mL en primer trimestre y >3mUI/mL en 2ndo y 3er trimestre) y tiroxina libre normal		1) Hipotiroidismo Clínico 2) Hipotiroidismo Subclínico 3) Hipotiroxinemia
	Hipotiroxinemia: T4L o T4T por debajo de niveles normales (p2.5), con TSH dentro de rangos de referencia		
TSH	Producida por las células tirotróficas de la glándula hipofisaria, promueve la síntesis y secreción de las HT	Cuantitativa	mUI/L

Variable	Definición	Tipo de variable	Unidad de medida
T4L	Tiroxina libre	Cuantitativa	ng/dl
Preeclampsia	Presión arterial sistólica de 140 mm Hg o más o presión arterial diastólica de 90 mm Hg o más en dos ocasiones con al menos 4 horas de diferencia después de 20 semanas de gestación en una mujer con una presión arterial previamente normal. Más proteinuria 300 mg o más por recolección de orina de 24 horas		1)Sí 2)No
Restricción del crecimiento Fetal	Peso fetal estimado o una circunferencia abdominal inferior al percentil 10 para la edad gestacional y debe basarse en una combinación de medidas del percentil de tamaño fetal y anomalías Doppler (referencia 20 "FIGO")	Cuantitativa	Gramos 1)Sí 2)No
Peso bajo para la edad gestacional	Peso fetal estimado o un peso al nacer por debajo del percentil 10 para la edad gestacional (referencia 21 "ACOG")	Cuantitativa	Gramos 1)Sí 2)No
Parto pretérmino	Aquel que se produce entre las 22 y las 36 semanas 6 días después de la fecha de última menstruación	Cuantitativa	Semanas 1)Sí 2)No
Diabetes Gestacional	Condición en la que se desarrolla intolerancia a los carbohidratos durante el embarazo	Cuantitativa	mg/dl 1)Sí 2)No

d. Consideraciones Éticas

El protocolo se realizó con base a la normatividad legal correspondiente para estudios de investigación en salud establecida por la Secretaría de Salud y señalada en Ley General de Salud y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Prestación de servicios de atención médica y Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud; y con la autorización del comité de ética del Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez ISSSTE.

Este proyecto se realizó considerando todos los aspectos de ética y bioseguridad del paciente.

El estudio que se propone se ajustara a lineamientos establecidos en la declaración de Helsinki, en la Secretaria de Salud y en el Hospital General "Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez" en materia de investigación clínica. El protocolo

de investigación se someterá a evaluación por los comités de bioseguridad, Ética e Investigación institucional.

Según la ley general de Salud en materia de investigación para la salud, la investigación se clasifica como “sin riesgo” ya que se empleó método de investigación observacional y en expediente clínico.

Este estudio no identificó a pacientes en publicaciones que deriven de la investigación clínica, manteniendo la confidencialidad de la información.

Los participantes declaramos que el contenido del protocolo de investigación que se propone se encuentra sustentado por información científica publicada en revistas de divulgación de alto impacto científico y médico.

M) BIBLIOGRAFÍA

1. Cruz-Cruz, E. A., Ramírez-Torres, A., Pimentel-Nieto, D., & Roque Sánchez, A. M. (2014). Prevalencia de hipotiroidismo clínico y subclínico durante la gestación en una población de mujeres embarazadas [Prevalence of clinical and subclinical hypothyroidism during pregnancy in a pregnant women population]. *Ginecología y obstetricia de México*, 82(11), 717–724.
2. López-Muñoz, E., Mateos-Sánchez, L., Mejía-Terrazas, G. E., & Bedwell-Cordero, S. E. (2019). Hypothyroidism and isolated hypothyroxinemia in pregnancy, from physiology to the clinic. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*, 58(6), 757–763. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.tjog.2019.09.005>
3. Alexander, E. K., Pearce, E. N., Brent, G. A., Brown, R. S., Chen, H., Dosiou, C., Grobman, W. A., Laurberg, P., Lazarus, J. H., Mandel, S. J., Peeters, R. P., & Sullivan, S. (2017). 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 27(3), 315–389. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>
4. Turunen, S., Vääräsmäki, M., Männistö, T., Hartikainen, A. L., Lahesmaa-Korpinen, A. M., Gissler, M., & Suvanto, E. (2019). Pregnancy and Perinatal Outcome Among Hypothyroid Mothers: A Population-Based Cohort Study. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 29(1), 135–141. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1089/thy.2018.0311>
5. Toloza, F. J. K., Derakhshan, A., Männistö, T., Bliddal, S., Popova, P. V., Carty, D. M., Chen, L., Taylor, P., Mosso, L., Oken, E., Suvanto, E., Itoh, S., Kishi, R., Bassols, J., Auvinen, J., López-Bermejo, A., Brown, S. J., Boucai, L., Hisada, A., Yoshinaga, J., ... Maraka, S. (2022). Association between maternal thyroid function and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia: a systematic review and individual-participant data meta-analysis. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 10(4), 243–252. [https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S2213-8587\(22\)00007-9](https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S2213-8587(22)00007-9)

6. Ayala-Yáñez, R., Velasco-Sordo, R., & Alfaro-Alfaro, J. (2016). Repercusiones del hipotiroidismo al principio del embarazo: consideraciones para mejorar el diagnóstico y la intervención. *Ginecología y Obstetricia de México*, 84(10).
7. Consortium on Thyroid and Pregnancy—Study Group on Preterm Birth, Korevaar, T. I. M., Derakhshan, A., Taylor, P. N., Meima, M., Chen, L., Bliddal, S., Carty, D. M., Meems, M., Vaidya, B., Shields, B., Ghafoor, F., Popova, P. V., Mosso, L., Oken, E., Suvanto, E., Hisada, A., Yoshinaga, J., Brown, S. J., Bassols, J., ... Peeters, R. P. (2019). Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity With Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 322(7), 632–641. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1001/jama.2019.10931>
8. Adu-Gyamfi, E. A., Wang, Y. X., & Ding, Y. B. (2020). The interplay between thyroid hormones and the placenta: a comprehensive review†. *Biology of reproduction*, 102(1), 8–17. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1093/biolre/ioz182>
9. Jiao, X. F., Zhang, M., Chen, J., Wei, Q., Zeng, L., Liu, D., Zhang, C., Li, H., Zou, K., Zhang, L., & Zhang, L. (2022). The impact of levothyroxine therapy on the pregnancy, neonatal and childhood outcomes of subclinical hypothyroidism during pregnancy: An updated systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *Frontiers in endocrinology*, 13, 964084. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.3389/fendo.2022.964084>
10. Wang, S., Teng, W. P., Li, J. X., Wang, W. W., & Shan, Z. Y. (2012). Effects of maternal subclinical hypothyroidism on obstetrical outcomes during early pregnancy. *Journal of endocrinological investigation*, 35(3), 322–325. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.3275/7772>
11. Gui, J., Xu, W., & Zhang, J. (2020). Association between thyroid dysfunction and perinatal outcomes in women with gestational hypertension: a retrospective study. *BMC pregnancy and childbirth*, 20(1), 119. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1186/s12884-020-2805-6>
12. Casey, Brian M. MD; Dashe, Jodi S. MD; Wells, C Edward MD; McIntire, Donald D. PhD; Byrd, William PhD; Leveno, Kenneth J. MD; Cunningham, F Gary MD. Subclinical

Hypothyroidism and Pregnancy Outcomes. *Obstetrics & Gynecology* 105(2): p 239-245, February 2005. DOI: 10.1097/01.AOG.0000152345.99421.22

13. Chen, L. M., Du, W. J., Dai, J., Zhang, Q., Si, G. X., Yang, H., Ye, E. L., Chen, Q. S., Yu, L. C., Zhang, C., & Lu, X. M. (2014). Effects of subclinical hypothyroidism on maternal and perinatal outcomes during pregnancy: a single-center cohort study of a Chinese population. *PloS one*, 9(10), e109364. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1371/journal.pone.0109364>