

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS EN MUJERES CON EMBARAZO
DE SEGUNDO Y TERCER TRIMESTRE CON DOS VALORES DISTINTOS DE
TSH, EN EL HOSPITAL MATERNO INFANTIL DEL ISSEMYM,
DE ENERO DE 2017 A ENERO 2020.**

HOSPITAL MATERNO INFANTIL ISSEMYM TOLUCA

TESIS

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD DE
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA:

M.C. ADRIANA SERRANO HERRERA

DIRECTOR DE TESIS

E. EN G.O. CARLOS ROBERTO SANTANA CASTAÑEDA

CO-DIRECTOR DE TESIS

E. EN G.O. ALICIA BENÍTEZ JAIMES

REVISORES:

E. EN GYO. GRACIELA JANET SIERRA GARCIA

E. EN GYO. GERARDO RODRIGUEZ AGUIÑIGA

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO; 2021

RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS EN MUJERES CON EMBARAZO DE SEGUNDO Y TERCER TRIMESTRE CON DOS VALORES DISTINTOS DE TSH, EN EL HOSPITAL MATERNO INFANTIL DEL ISSEMYM, DE ENERO DE 2017 A ENERO 2020.

RESUMEN

El hipotiroidismo subclínico en el embarazo tiene una prevalencia del 2 al 5%, en el Hospital Materno Infantil en 2018 se encontró el 21.27% de la población estudiada. Se asocia a los resultados perinatales adversos como pérdida del embarazo, desprendimiento de placenta, parto pretérmino, hipertensión gestacional, diabetes mellitus gestacional, ruptura prematura de membranas, restricción del crecimiento intrauterino y muerte neonatal. Las pautas para realizar el diagnóstico del valor de TSH han sido modificadas, sugiriendo a partir del 2017, un valor ≥ 4.0 mUI/l durante el segundo y tercer trimestre de gestación.

OBJETIVO: Evaluar los resultados perinatales adversos en mujeres con embarazo de segundo y tercer trimestre con dos valores distintos de TSH, en el Hospital Materno Infantil del ISSEMyM, de enero de 2017 a enero 2020.

METODO: Se realizó un estudio retrospectivo, se evaluaron los resultados perinatales adversos en un grupo control con TSH de 3 a 3.9 mUI/ml y un grupo de estudio con un valor de TSH ≥ 4 mUI/ml, recolección de datos con el anexo1 de expedientes con criterios de inclusión, realizando la base de datos en IBM SPSS Software y análisis estadístico.

RESULTADOS: La hipertensión gestacional y preeclampsia se presentó en el 1.6 % el grupo control, el porcentaje de diabetes gestacional fue similar en ambos grupos, HPP fue mayor en el grupo de estudio con el 10.2%, 15.3% se presentó parto pretérmino en el grupo de estudio

CONCLUSIÓN: No hubo diferencia significativa en los resultados perinatales adversos en ambos grupos.

PALABRAS CLAVE: Hipotiroidismo subclínico, preeclampsia, parto pretérmino, hemorragia obstétrica, muerte fetal.

SUMMARY

Subclinical hypothyroidism in pregnancy has a prevalence of 2 to 5%, in 2018 the Maternal and Child Hospital found 21.27% of the studied population. It is associated with adverse perinatal outcomes such as pregnancy loss, placental abruption, preterm delivery, gestational hypertension, gestational diabetes mellitus, premature rupture of membranes, intrauterine growth restriction, and neonatal death. The guidelines for diagnosing the TSH value have been modified, suggesting as of 2017, a value ≥ 4.0 mIU / L during the second and third trimesters of gestation.

OBJECTIVE: To evaluate adverse perinatal outcomes in women with second and third trimester pregnancy with two different TSH values, at the ISSEMyM Maternal and Child Hospital, from January 2017 to January 2020.

METHOD: A retrospective study was carried out, adverse perinatal outcomes were evaluated in a control group with TSH of 3 to 3.9 mIU / ml and a study group with a TSH value ≥ 4 mIU / ml, data collection with annex 1 of files with inclusion criteria, performing the database in IBM SPSS Software and statistical analysis.

RESULTS: Gestational hypertension and preeclampsia were presented in 1.6% of the control group, the percentage of gestational diabetes was similar in both groups, PPH was higher in the study group with 10.2%, 15.3% presented preterm delivery in the group study

CONCLUSION: There was no significant difference in adverse perinatal outcomes in both groups.

KEY WORDS: Subclinical hypothyroidism, preeclampsia, preterm delivery, obstetric hemorrhage, fetal death.

GLOSARIO

Anticuerpos TPO (anticuerpos anti-tiroperoxidasa)

ATA (Asociacion Americana de Tiroides)

CENETEC (Centro Nacional de Excelencia Tecnologica en Salud)

cm (Centímetros)

CTOG (Curva de Tolerancia Oral a glucosa)

DMG (Diabetes Mellitus Gestacional)

FIGO (Federacion Internacional de Ginecologia y Obstetricia)

g (Gramos)

GPC (Guia de Practica Clinica)

hCG (gonadotropina corionica humana)

HG (Hipertension gestacional)

HPP (hemorragia posparto)

IC (intervalo de confianza)

ISSEMyM(Instituto de Seguridad Social del Estado de Mexico y Municipios)

LIF (factor inhibidor de la leucemia)

mg/dL (miligramos por decilitro)

mmHg (milímetros de mercurio)

mUI/ml (miliunidades internacionales por mililitro)

NCHS (National Center for Health Statistics)

OMS (Organizacion Mundial de la Salud)

OR (Odds ratio)

THRA y THRB (Receptor alfa y beta de la hormona tiroidea)

TBG (Globulina transportadora de Tiroxina)

T3 (triyodotironina).

T3L (triyodotironina libre)

T4 (tiroxina)

T4L (tiroxina libre)

TSH (Hormona estimulante de Tiroides)

UCIN (Unidad de Cuidados Intensivos)

μm (micrometros)

INDICE

I.MARCO TEÓRICO	1
II.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	27
III.JUSTIFICACIONES.....	28
IV.HIPÓTESIS.....	29
V.OBJETIVOS.....	29
VI.MÉTODO	31
VII.IMPLICACIONES ÉTICAS	37
VIII.RESULTADOS.....	39
IX.DISCUSION	48
X.CONCLUSIÓN	53
XI.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54
ANEXO 1	63

I. MARCO TEÓRICO

I.1. Generalidades de la glándula tiroides

La glándula tiroides es originada como una evaginación del intestino primitivo, alrededor de la tercera semana de gestación.

Las células endodérmicas del piso del primordio laríngeo se amplifican formando el primordio tiroideo medial, permaneciendo conectado con el agujero ciego mediante el conducto tirogloso durante su descenso. Las células epiteliales que forman el primordio originan a las células foliculares de la tiroides. Los primordios laterales proceden del cuarto saco branquial se fusionan con el primordio medial alrededor de la quinta semana de gestación; poseen un origen neuroectodérmico que proporcionan las células parafoliculares o células C, las cuales son productoras de calcitonina. Los folículos tiroideos aparecen en la octava semana y la formación de coloide inicia a la undécima semana de gestación.

La tiroides normal se compone de dos lóbulos unidos por un istmo (0.5 cm de grosor, 2 cm de ancho y 1 a 2 cm de alto), cada lóbulo tiene un polo superior agudo y un polo inferior romo.¹

Microscópicamente la tiroides se divide en 20 a 40 folículos esféricos de aproximadamente 30 μm , cada uno recubierto por células epiteliales cuboides que envuelven al coloide, el cual es secretado por las células epiteliales bajo la influencia de la hormona estimulante de la tiroides (TSH). El segundo grupo de células secretoras tiroideas son las células C o parafoliculares, que contienen y secretan la hormona calcitonina.^{1, 2}

Existe una relación estrecha entre el hipotálamo, la hipófisis anterior, la glándula tiroidea y otros centros superiores del cerebro, los cuales se encuentran regulados por un mecanismo de retroalimentación negativa, teniendo influencia de otras hormonas y neuropéptidos.

I.2. Fisiología de glándula tiroides en el embarazo

La gestación antepone una importante sobrecarga funcional para la tiroides materna, aumentando los requerimientos de hormona tiroidea para cubrir los requerimientos fetales. Por lo tanto, se requiere la integridad estructural y funcional de la glándula para cubrir la demanda de su función.

Resulta fundamental en etapas tempranas de la gestación un adecuado nivel circulante de hormonas tiroideas debido a que el feto es dependiente del aporte transplacentario materno de T4, ya que la producción hormonal fetal no inicia hasta el final del primer trimestre, siendo limitada hasta la semana 18-20 de gestación. Al garantizar la concentración de hormonas tiroideas en este periodo es vital para la implicación en el desarrollo del sistema central.^{2,3}

El embarazo induce cambios en la glándula tiroidea hasta 6 meses tras el parto, regresando a niveles basales de su funcionamiento, siendo en el primer trimestre de la gestación: aumentando de tamaño en 10% e incrementando un 50% de la producción hormonal en respuesta al estímulo tirotrófico que ejerce la gonadotropina coriónica (hCG), debido a su analogía estructural de subunidad alfa de la hormona estimulante de tiroides.

Su efecto máximo ocurre a la semana 8, coincidiendo en su pico máximo de la hCG, pudiendo encontrar el nivel de hormona estimulante de tiroides suprimida, posteriormente ascendiendo a la semana 12 y posteriormente manteniendo niveles hasta culminar la gestación.

Los niveles estrogénicos inducen un incremento del 100% de los niveles de globulina transportadora de tiroxina (TBG), siendo más marcado durante las primeras 20 semanas de gestación, incrementado niveles T4 total en un 50% los cuales se mantiene hasta el término de la gestación.²

Los cambios hormonales más destacables que ocurren durante el embarazo normal y que repercuten sobre la glándula tiroides son:

- El aumento de las concentraciones séricas de la proteína transportadora de hormonas tiroideas (TBG), se eleva hasta el doble durante el embarazo debido a que los estrógenos estimulan su síntesis y por otro lado a la disminución de su aclaramiento renal.
- Elevación sérica de la T4 total, a la semana 10 de gestación, que se mantiene hasta el momento del parto.
- Aumento de la concentración sérica de la gonadotropina coriónica humana (hCG) justo en el momento de la fertilización hasta llegar a un máximo a la semana 10-12. Esta hormona tiene un leve efecto estimulador del receptor de hormona estimulante de tiroides, debido a su homología estructural, hecho que conlleva a un aumento de las concentraciones de T4 (tiroxina) y T3 (triyodotironina).
- El aumento del volumen de la glándula tiroides por hiperplasia glandular y aumento del 50% de la producción de hormonas tiroideas.
- El aumento del aclaramiento renal de yodo por elevación fisiológica del filtrado glomerular durante el embarazo.

Modificaciones de las hormonas tiroideas durante la gestación son las siguientes:

- Hormona estimulante de tiroides (TSH)
 - La concentración sérica de hormona estimulante de tiroides disminuye un 60-80% a la semana 10 de gestación (debido a la homología estructural con la hCG) para después recuperarse de forma progresiva.
- T4L (tiroxina libre) y T3L (triyodotironina libre)
 - Sólo una pequeña fracción (0.02%) de la hormona tiroidea (T3 y T4) está libre (no unida) y es el componente con actividad fisiológica.
 - La T3 es la más potente de las dos hormonas tiroideas, aunque su concentración plasmática es mucho menor a la de T4. La T3 se une con menor fuerza a la proteína en el plasma que T4 y también entra a los tejidos con mayor facilidad.

- La T3 posee una actividad tres a cuatro veces mayor que T4 por unidad de peso, con una vida media aproximada de un día, en comparación con los casi siete días de la tiroxina.
- El estímulo tirotrópico de la hCG produce un incremento leve y transitorio de la concentración de T4L (más evidente al final del primer trimestre).
- Así mismo, la concentración de T4L se verá afectada por los depósitos intratiroideos de yodo.^{2,3}

I.3 Fisiología Tiroidea Fetal

En la etapa fetal las hormonas tiroideas son importantes en el desarrollo de múltiples sistemas, en especial del sistema nervioso central, el paso transplacentario de hormonas tiroideas constituye el principal aporte en el embarazo.

La transferencia materna fetal de hormonas tiroideas está condicionada por nivel en sangre materna, actividad de las desyodasas en especial de la desyodasa 2 y 3, tanto en la placenta como en estructuras fetales (sistema nervioso central, piel, pulmones y riñones).³

La actividad de la desyodasa 1 se encuentra en el cerebro para asegurar el aporte de T3, imprescindible para el desarrollo neuronal.

La actividad de la desyodasa 2 se expresa en la placenta manteniendo niveles de T3 a partir de T4 materna.

La actividad de la desyodasa 3 en la placenta es la responsable de la inactivación de T3 a T4 constituyendo un sistema regulador, encontrando el paso transplacentario de T4. En los tejidos fetales es responsable del metabolismo periférico de hormonas tiroideas durante la vida fetal.^{2, 3}

I.4 Trastornos tiroideos

Las alteraciones de la glándula tiroides son comunes en mujeres en edad fértil, mostrando efectos significativos en el desarrollo del feto y en los resultados perinatales.

I.4.1 Aspectos fisiopatológicos de los trastornos tiroideos en el sistema reproductivo femenino.

Fertilización y embriogénesis

Kim et al, reportan en su estudio, que el número de embriones de mayor calidad es significativamente mayor en mujeres con hipotiroidismo subclínico tratadas con la suplementación de T4 en comparación con las que no. Además, las mujeres con tratamiento con T4 presentan una tasa de nacidos vivos más alta por ciclo iniciado, sin diferencia en la tasa de nacidos vivos en pacientes con anticuerpos TPO positivo.⁴

Los transportadores y receptores de la hormona tiroidea, así como las desyodasas, se expresan en el embrión humano antes de la implantación. La evidencia de la influencia de Anticuerpos TPO en la calidad del embrión es limitada, sin embargo en el estudio de Lee et al, demostraron una disminución del porcentaje de embriones de ratón , cultivados en suero con anticuerpos TPO en comparación con los embriones de ratón cultivados en suero de ratón normal (74 versus 90%, P, 0.05), pero el número de blastocistos expandidos (66 versus 73%) y los blastocistos para incubar (36 frente al 37%) no difirieron significativamente entre los dos grupos ⁵

En un estudio reportado por Monteleone et al, de 14 mujeres con anticuerpos TPO (en el líquido folicular), el ovocito, la fertilización, los embriones de grado A y las tasas de embarazo fueron menores en comparación con 17 mujeres sin anticuerpos TPO y este efecto fue independiente del estado de la hormona tiroidea.⁶

Otro estudio no encontró diferencias estadísticas en el número de embriones de grado 1 y grado 2 comparando mujeres con subfertilidad inexplicable y autoanticuerpos tiroideos positivos (anticuerpos TPO y/o anticuerpos antitiroglobulina) con subfertilidad inexplicable sin autoanticuerpos tiroideos. Esta discrepancia podría deberse al hecho de que este estudio también incluyó mujeres positivas para antitiroglobulina. En conclusión, tanto el hipotiroidismo como la presencia de anticuerpos TPO parecen afectar negativamente las tasas de fertilización y la calidad del embrión, pero hasta ahora, solo se han informado asociaciones, faltan estudios que exploren la fisiopatología.⁷

Endometrio

Existe una amplia evidencia de que desyodasa 2 y 3 están presentes en el endometrio humano durante todo el ciclo menstrual. La expresión en la fase media secretora es menor y los cambios cíclicos de las actividades desyodasas muestran una relación inversa con niveles de progesterona.⁸

Receptor alfa y beta de la hormona tiroidea (THRA y THRB) se expresan en el endometrio glandular con un pico durante la fase de secreción media. La expresión de desyodinasas, THRA y THRB en el endometrio indica una regulación local dinámica de los metabolitos biodisponibles de la hormona tiroidea.⁸

El volumen endometrial es un parámetro importante para evaluar la receptividad endometrial y, por lo tanto, un posible predictor de una implantación exitosa. En mujeres eutiroides con infertilidad inexplicable, se reporta que no existe diferencia en el volumen endometrial entre un grupo de positivos o negativos para Anticuerpos TPO, mientras que la tasa de embarazo después de la fertilización in vitro fue menor en el grupo anticuerpos TPO positivo.⁸

Un análisis de datos de expresión de ARN m sobre el útero humano no gestacional, muestra que los genes que codifican el dominio MPO (Mieloperoxidasa), PXDN (peroxidasa) y PTGS2 (prostaglandina-endoperoxidasa sintasa 2) tienen niveles de expresión relativamente altos en comparación con TPO (anti-peroxidasa tiroidea) y los

otros genes que codifican el dominio MPO en este tejido. Se sabe que la síntesis de prostaglandinas mediada por PTGS2 en ratones es esencial para la ovulación, fertilización, implantación y decidualización. Se desconoce la función del homólogo de PXDN en el endometrio. En conclusión, las desyodasas, THRA y THRB se expresan en el endometrio, lo que sugiere un papel funcional de la hormona tiroidea, pero no hay estudios disponibles que demuestren un efecto directo sobre la receptividad o la función endometrial.⁸

El ARN m de TPO se expresa en el endometrio a un nivel relativamente bajo y nunca se ha demostrado la expresión de proteínas, lo que hace poco probable un efecto fisiopatológico directo de Anticuerpos TPO sobre TPO en el endometrio.

Implantación

La implantación se define como el contacto directo entre la interfase materna y fetal antes de la invasión de trofoblastos extravelosos en las arterias espirales maternas.

Un estudio mostró que la T4 aumenta la producción de progesterona en las células de la granulosa humana in vitro cuando se administra en combinación con insulina y gonadotropinas.⁸

Como la progesterona es responsable de la construcción del revestimiento endometrial para una implantación óptima y de disminuir la respuesta inmune materna para permitir la aceptación del embarazo, la biodisponibilidad de T4 puede tener un papel mediador en este proceso.⁸

El factor inhibidor de la leucemia (LIF) participa en el proceso de implantación del embrión y se expresa en el endometrio secretor. La hormona estimulante de tiroides aumenta significativamente la expresión de LIF en cultivos celulares de endometrio, lo que sugiere un papel potencial de la TSH en el proceso de implantación.⁸

En un análisis de datos de expresión de ARNm de útero humano no gestante, muestra que los genes que codifican el dominio MPO, PXDN y PTGS2 tienen niveles de expresión relativamente altos en este tejido. En los seres humanos, el efecto de PTGS2 es menos claro que en ratones, pero se sabe que PTGS2 juega un

papel en la fertilidad femenina. Los ratones en los que la expresión de PGTS2 era limitada eran infértiles o producían camadas pequeñas o no tenían camadas.⁸

Un estudio de cohorte de 34 mujeres mostró que la síntesis de prostaglandinas parece estar interrumpida en pacientes con fallas repetidas de FIV en comparación con controles fértiles. Esto sugiere que la síntesis reducida de prostaglandinas en el endometrio humano puede conducir a una mala receptividad endometrial.⁸

En conclusión, la hormona tiroidea estimula la producción de progesterona en las células de la granulosa y regula al alza la expresión de LIF. Ambos son importantes para el proceso de implantación. No se dispone de evidencia sobre un efecto fisiopatológico directo de las hormonas tiroideas o anticuerpos TPO (anticuerpos anti-tiroperoxidasa) sobre la implantación.⁸

Placentación

La placenta es responsable del intercambio de oxígeno, nutrientes, hormonas y factores de crecimiento y sus productos de desecho entre la madre y el feto. La migración de trofoblastos extravellosos hacia la madre. Las arterias espirales uterinas permiten un mayor flujo de sangre a la placenta.⁸

Las moléculas de adhesión celular, metaloproteinasas (MMP-2 y MMP-3), inhibidores tisulares de metaloproteinasas, fibronectina e integrina $\alpha 5\beta 1$ son importantes para el proceso de invasión. Se sabe que la T3 aumenta la expresión de MMP-2, MMP-3, fibronectina fetal e integrina $\alpha 5\beta 1$ en trofoblastos extravellosos placentarios tempranos (8-12 semanas) cultivados, lo que sugiere que la hormona tiroidea desempeña un papel vital en la regulación del potencial invasivo de trofoblastos extravellosos.⁸

Uno de los efectos de la hormona tiroidea es la estimulación de la secreción placentaria de progesterona y lactógeno placentario humano. La progesterona es fundamental para el revestimiento del endometrio y una óptima nidación, además de

inducir la tolerancia inmunológica local que disminuye la respuesta inmunitaria materna y previene el rechazo del aloinjerto fetal.⁸

El lactógeno placentario humano aumenta el suministro de glucosa fetal al disminuir las reservas de ácidos grasos maternos mediante la alteración secreción de insulina. T3 a través del THRB estimula la expresión y liberación de lactógeno placentario en trofoblastos humanos cultivados.⁸

T4 aumenta tanto el factor de crecimiento endotelial vascular en los trofoblastos como la altura del epitelio del trofoblasto en las primigestas .⁸

El metabolismo de la hormona tiroidea en la placenta parece estar estrictamente regulado. Los tres tipos de desyodasas se expresan en la placenta y los niveles relativamente altos de expresión de desyodasa 3 limitan la transferencia de hormonas tiroideas circulantes maternas al feto.⁸

La placenta responde a la T3 y contiene receptores tiroideos no solo a término, sino también durante la gestación temprana. Las proteínas de unión a T3 específicas de alta afinidad están presentes en la membrana del trofoblasto y son responsables de la captación de T3 por las células del trofoblasto.⁸

Todos estos datos in vitro fueron confirmados por nuestro análisis in silico (vía simulación computacional. Existe una expresión placentaria relativamente alta de todos los factores involucrados en acción de la hormona tiroidea.⁸

Aunque anticuerpos TPO (anticuerpos anti-tiroperoxidasa) se difunde a través de la barrera placentaria durante el tercer trimestre de embarazo, no hay evidencia de que esto también sea cierto al principio del embarazo. Dado que las características de la barrera placentaria cambian solo ligeramente después del primer trimestre, parece probable la transferencia de anticuerpos TPO (anticuerpos anti-tiroperoxidasa) en todas las etapas del embarazo.⁸

Un estudio de cohorte reciente respaldó que el mayor riesgo de mujeres anticuerpos TPO (anticuerpos anti-tiroperoxidasa) positivas sobre resultados adversos del

embarazo era independiente de la función tiroidea. Posiblemente, existen objetivos directos para anticuerpos TPO, distintos de TPO, en la interfaz materno-fetal que afectan la placentación y el embarazo en curso.⁸

En particular, la expresión del homólogo de peroxidasa de la proteína que contiene el dominio MPO es muy abundante tanto en los trofoblastos como en la decidua. Es importante tener en cuenta que los anticuerpos TPO (anticuerpos anti-tiroperoxidasa) también se asocian con la presencia de otros autoanticuerpos, como los autoanticuerpos de la zona pelúcida; La zona pelúcida y el tejido tiroideo parecen compartir algunos antígenos y podría reaccionar de forma cruzada. Se ha postulado que la zona pelúcida puede ser el objetivo de anticuerpos TPO.⁸

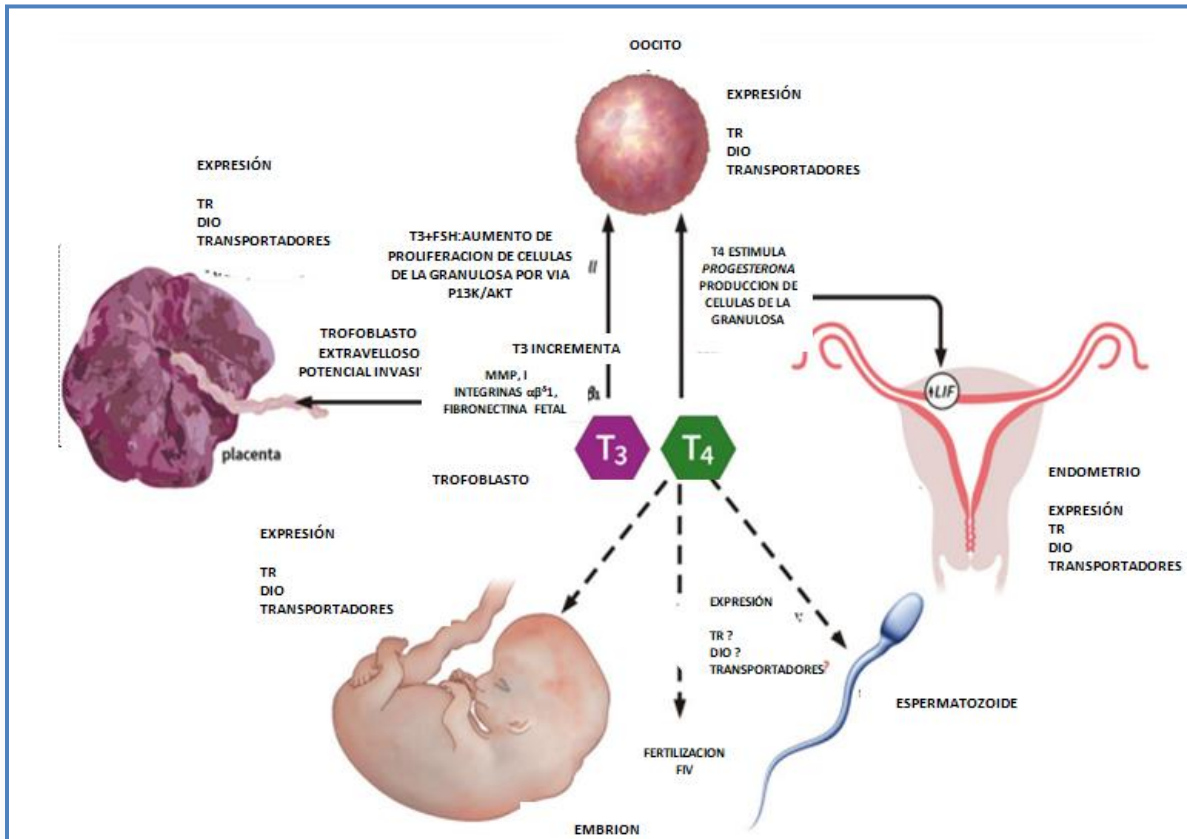
La MPO participa en la catálisis de reacciones oxidativas, procesos antibacterianos e inflamación, que hipotéticamente pueden conducir a un aumento de la respuesta inmune. También se plantea la hipótesis de que anticuerpos TPO (anticuerpos anti-tiroperoxidasa) reflejan una respuesta inmune general, lo que resulta en subfertilidad y complicaciones durante el embarazo temprano. El factor de necrosis tumoral alfa y proporciones de células CD3 / CD4 que expresan interleucina-10 y los anticuerpos no específicos de órganos aumentan significativamente en mujeres con autoanticuerpos tiroideos. Además, que las mujeres que sufren un aborto espontáneo recurrente con autoanticuerpos tiroideos tienen niveles séricos significativamente elevados de células naturales killer.⁸

No se ha establecido la correlación entre la presencia de Anticuerpos TPO (anticuerpos anti-tiroperoxidasa) y células natural killer uterinas en mujeres que sufren pérdida recurrente del embarazo después de la FIV y sus niveles de anticuerpos TPO.⁸

En conclusión, T3 aumenta la expresión de MMP-2, MMP-3, fibronectina fetal e integrina $\alpha 5\beta 1$ en trofoblastos extravelosos placentarios tempranos, lo que sugiere que la hormona tiroidea juega un papel vital en la regulación del potencial invasivo de los trofoblastos extravelosos. Anticuerpos TPO (anticuerpos anti-tiroperoxidasa) se

difunde a través de la barrera placentaria pero no hay evidencia publicada de que TPO-A. ⁸

FIGURA 1



Mecanismos de acción de las hormonas tiroideas en el sistema reproductivo. Resumen esquemático de efectos conocidos y / o asociaciones de tiroidea hormona y el sistema reproductivo. Las líneas continuas indican un efecto de la administración de T4. Las líneas punteadas indican asociaciones sin evidencia de causalidad.

FUENTE <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv004>

I.4.2 Prevalencia

La prevalencia de enfermedad tiroidea durante el embarazo es de 0.3 a 0.5% para hipotiroidismo clínico y de 3 a 5% para hipotiroidismo subclínico. De acuerdo con lo expuesto en la literatura, existen reportes de prevalencia del hipotiroidismo subclínico en distintas poblaciones, por ejemplo, en la población de los Estados Unidos se reporta el 4.3%, en España del 2 al4%, y en México, el Instituto Nacional de Perinatología reporta 21.1%.⁹⁻¹²

I.4.3 Tamizaje

Según el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos las pruebas indicadas de la función tiroidea deben realizarse en mujeres con antecedentes personales de enfermedad tiroidea o síntomas de enfermedad tiroidea.¹³

En el protocolo de tiroides y embarazo del Centro de Medicina Fetal y Neonatal de Barcelona, se propone realizar un cribaje universal de disfunción tiroidea en primer trimestre del embarazo ante su población de atención. Especialmente se deben realizar estudios de función tiroidea en aquellas pacientes con clínica de hipotiroidismo o hipertiroidismo, antecedentes de disfunción tiroidea, bocio, cirugía o ablación de la tiroides, portadoras de anticuerpos antitiroideos u otras enfermedades autoinmunes, diabetes tipo I, radioterapia previa sobre cabeza o cuello, mujeres en tratamiento con amiodarona, litio o expuestas a contrastes yodados radiológicos en las 6 semanas anteriores, gestantes en zonas con yodo deficiencia en la dieta, infertilidad, antecedente de aborto o parto pretérmino, índice de masa corporal > 40, historia familiar de disfunción tiroidea , edad materna > 36 años.¹⁴

I.5 Hipotiroidismo subclínico

La situación de insuficiencia tiroidea leve, conocida como hipotiroidismo subclínico, se define por la presencia de concentraciones de hormona estimulante de tiroides por encima del límite superior de la normalidad junto con concentraciones de tiroxina libre dentro del intervalo de referencia. La elevación de la hormona estimulante de la tiroides y la presencia de anticuerpos antitiroideos positivos, conllevan a una mayor posibilidad de presentar resultados perinatales adversos.

De acuerdo con la literatura, se recomienda que ante la presencia de hipotiroidismo subclínico sea importante conocer el estado de los anticuerpos anti-tiroperoxidasa (TPO-Ab) así como individualizar el inicio de la terapia con LT4. Por el contrario, la presencia de hipotiroidismo manifiesto es una fuerte indicación para la administración de LT4, con el objetivo de alcanzar rápidamente el eutiroidismo.¹⁵

I.5.1 Diagnóstico

Las recomendaciones internacionales son basadas, de acuerdo con la guía actual de la Asociación Americana de Tiroides y la Asociación Europea de Tiroides.

Actualmente los valores de referencia de hormona estimulante de tiroides durante la gestación presentan un ajuste, proponiendo disminuir tanto en el límite inferior (<0.1-0.2 mUI/l) como en el límite superior (<0.5-1.0 mUI/l) en relación con el rango de referencia de hormona estimulante de tiroides de la paciente no gestante.¹⁶

En las directrices de 2011 Asociación Americana de Tiroides, el límite superior de referencia para la concentración sérica de hormona estimulante de tiroides durante el embarazo se definió como 2.5 mUI/l en el primer trimestre y 3.0 mUI/l en el segundo y tercer trimestres. Las pautas de la GPC (guía de práctica clínica) CENETEC de diagnóstico y tratamiento de hipotiroidismo primario y subclínico en el adulto (2016) vigente en México, mencionan dichos valores para realizar el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico en la gestación. Sin embargo, las pautas del valor de TSH han sido ajustadas a 4.0 mUI/l en segundo y tercer trimestre de gestación.^{14, 15, 17}

TABLA 1 VALORES DE NORMALIDAD DE HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES SEGÚN TRIMESTRE DE GESTACIÓN			
TRIMESTRE	NIVEL DE HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES	T4 total	T4L
Primero	0,1-2,5 mUI/l	5-12mcg/dl	Valor pregestacional acorde a rango referido por laboratorio
Segundo	0,2-3 mUI/l	7.5-18 mcg/dl	
Tercero	0,3-3 mUI/l	7.5-18 mcg/dl	

FUENTE: PROTOCOLO DE TIROIDES Y EMBARAZO, CLINIC BARCELONA.

I.5.2 Tratamiento

Las guías de la Sociedad Española de Endocrinología y de la Sociedad de Endocrinología Europea recomiendan tratamiento en el hipotiroidismo subclínico independientemente del título de anticuerpos.¹¹

Con base en la guía actual de la Asociación Americana de Tiroides de 2017, se sugiere el uso de levotiroxina en los siguientes casos:

- Mujeres con anticuerpos TPO (anticuerpos anti-tiroperoxidasa) positivos con una TSH mayor al rango de referencia específico del embarazo (Recomendación fuerte, Evidencia de calidad moderada), así como en aquellas pacientes con anticuerpos TPO negativos con una TSH mayor de 10.0 mUI/l (Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad).

La terapia con levotiroxina puede considerarse de acuerdo con los siguientes casos:

- Pacientes con anticuerpos TPO positivos con concentraciones de TSH >2.5 mUI/l y por debajo del límite superior del rango de referencia específico del embarazo (Recomendación débil, evidencia de calidad moderada) y en mujeres con anticuerpos TPO negativos con concentraciones de TSH mayores que el rango de referencia específico del embarazo y por debajo de 10.0 mUI/l. (Recomendación débil, evidencia de baja calidad).

La terapia con levotiroxina no se recomienda para:

- Mujeres con anticuerpos TPO negativos con una TSH normal (rango de referencia específico del embarazo, o <4.0 mUI/l si no existe un valor determinado en la institución de salud) (Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad).¹⁷

I.6 Complicaciones perinatales asociadas

Se sugieren dos hipótesis principales para la asociación del hipotiroidismo subclínico y los resultados adversos del embarazo: La primera hipótesis, describe la presencia de hipotiroidismo subclínico como causa directa de complicaciones durante el embarazo a través de mecanismos fisiológicos alterados.^{18,19}

Por el contrario, la segunda hipótesis sugiere que la unidad uteroplacentaria deteriorada al comienzo del embarazo conduce directamente a alteraciones en las pruebas de función tiroidea materna, así como a complicaciones en el embarazo.¹⁴

El interés por el hipotiroidismo subclínico en el embarazo surgió a partir de dos estudios observacionales publicados en 1999, los cuales sugirieron que la hipofunción tiroidea materna no diagnosticada, podría estar asociada con deterioro del neurodesarrollo en la descendencia.^{13,20}

A nivel mundial, existe una diversidad de estudios con calidad metodológica variable encontrando asociaciones inconsistentes entre el hipotiroidismo subclínico en el embarazo y los resultados obstétricos adversos, los cuales se enuncian a continuación:

- Trastornos hipertensivos del embarazo
- Diabetes gestacional
- Hemorragia posparto
- Parto pretérmino
- Bajo peso al nacer
- Desprendimiento placentario
- Aborto espontáneo
- Puntuaciones Apgar a los 5 minutos <7

- Ruptura prematura de membranas
- Muerte perinatal ²¹⁻²³

En el Hospital Materno Infantil ISSEMyM, Figueroa y colaboradores, realizaron un trabajo de investigación en 2018, incluyendo un total de 210 pacientes, distribuidas en dos grupos (casos y control), 140 controles (pacientes embarazadas sanas) vs 70 casos (pacientes con hipotiroidismo subclínico en el embarazo), reportando una incidencia del 21.27%, los resultados más significativos reportados se mencionan a continuación: en el grupo de casos, encontraron una mayor incidencia (54 %), en el rango de edad de 30 a 39 años de edad, en comparación con el grupo de controles cuya incidencia fue mayor en el rango de 19 a 29 años con el 58%.

En el grupo casos, 29 primigestas representaron el 41%, mientras en el grupo controles, sólo el 36% fueron pacientes primigestas.

Durante el análisis de las semanas de gestación, se reportó que en el grupo de casos hubo una media de 21.2 semanas de gestación vs 30.6 en controles; por otro lado los hallazgos referente a los valores séricos de TSH al momento del diagnóstico según el trimestre de la gestación, cuyos valores para el diagnóstico se tomaron de acuerdo a lo referido en bibliografía vigente al momento del estudio, obteniendo en el grupo de los casos, una media de TSH de 4.36 mUI/l vs 1.87 mUI/l en el grupo control.

En las 210 pacientes, encontraron que 70, recibieron sustitución hormonal a base de levotiroxina sódica, con dosificación de 25 microgramos de levotiroxina sódica en 5 casos (7%), 50 microgramos de levotiroxina sódica en 48 casos (69%), 6 casos con dosis de 75 microgramos levotiroxina sódica representando (9%), 8 casos (11%) con dosis de 100 microgramos de levotiroxina sódica, 2 casos con 125 microgramos de levotiroxina sódica (3%), 1 caso cuya dosis fue de 150 microgramo de levotiroxina sódica (1%), con una media de 58.8 microgramos de levotiroxina sódica.

Evaluaron la asociación entre hipotiroidismo subclínico y resultados perinatales específicos como parto prematuro, restricción del crecimiento intrauterino, muerte fetal, ingresos al servicio de neonatología así como comorbilidades maternas asociadas (preeclampsia y diabetes gestacional) cuyos resultados se describen en algunos párrafos de los siguientes apartados.²⁴

I.6.1 Enfermedad hipertensiva

Los trastornos hipertensivos del embarazo constituyen una de las principales causas de mortalidad materna y perinatal en todo el mundo. Se estima que la preeclampsia complica del 2 al 8% de los embarazos a nivel mundial.²⁵

Meiqin Wu y colaboradores, reportan un estudio retrospectivo, incluyendo a 7,587 mujeres embarazadas, determinando la relación de hipotiroidismo subclínico con resultados perinatales adversos, reportando desórdenes hipertensivos del embarazo en 5.45% (OR: 3.71, IC 95%: 1.84 -7.48, P=0.001).²⁶

I.6.2 Hipertensión gestacional

Se define como la presencia de presión arterial sistólica igual o mayor a 140 mmHg y/o una presión arterial diastólica igual o mayor a 90 mm Hg, en dos ocasiones con al menos 4 horas de diferencia, después de las 20 semanas de gestación, en una mujer con una tensión arterial previamente normal.²⁵

Chen L y colaboradores, realizaron un estudio prospectivo reportando la asociación con hipertensión gestacional en el estado eutiroideo versus hipotiroidismo subclínico durante la gestación, con 1.819% vs 3.504% respectivamente.²⁷

En México, Campos Hinojosa et al, efectuaron un estudio prospectivo, longitudinal, descriptivo, de casos y controles en el Hospital Universitario de Saltillo, entre junio de 2012 y enero de 2015, pacientes entre 12 y 45 años, sanas o con hipotiroidismo subclínico diagnosticado al ingreso al hospital para terminación del embarazo, embarazo único, en el tercer trimestre, sin disfunciones tiroideas previas conocidas,

con o sin hipertensión inducida por el embarazo. Con dos subgrupos: pacientes con y sin hipotiroidismo subclínico, analizaron 978 pacientes. Reportan una incidencia de hipotiroidismo subclínico de 42.3%, la cual fue significativamente mayor en pacientes hipertensas que en normotensas (22.8%), con $P=0.007$.²⁸

I.6.3 Preeclampsia

Se define la presencia de hipertensión gestacional con proteinuria, es decir la presencia de 300 mg o más por recolección de orina de 24 horas, relación proteína/creatinina igual o mayor a 0.3 mg/dL o lectura con tira reactiva de 2+.

Se debe considerar el diagnóstico de preeclampsia (con criterios de severidad) en ausencia de proteinuria, cuando exista la presencia de un recuento de plaquetas menor de $100 \times 10^9/L$, concentraciones séricas de creatinina superiores a 1.1 mg/dL o una duplicación de la concentración de creatinina sérica en la ausencia de otra enfermedad renal, función hepática alterada es decir la presencia de transaminasas hepáticas elevadas a dos veces lo normal, edema pulmonar, cefalea que no responde a la medicación así como cifras de presión arterial sistólica igual o mayor a 160 mmHg y/o presión arterial diastólica igual o mayor a 110 mmHg.²⁵

Gui J et al, reportan un estudio retrospectivo de casos y controles, donde evaluaron la disfunción tiroidea en el segundo semestre y los resultados neonatales del embarazo con presencia de diferentes subtipos de hipertensión gestacional. La disfunción tiroidea fue más frecuente en el grupo preeclampsia severa que en el grupo preeclampsia leve ($P=0.01$). Después del ajuste, tanto la gravedad de la hipertensión gestacional ($OR=4.360$, IC 95% [2.050, 9.271], $P <0.001$; $OR = 4.023$, IC 95% [1.933, 8.372], $P <0.001$) y disfunción tiroidea ($OR = 3.011$, IC 95% [1.248, 7.262], $P = 0.014$; $OR = 11.306$, IC 95% [1.040, 122.889], $P = 0.046$) se asociaron con un mayor riesgo de parto prematuro y bajo peso al nacer, mientras que el tiempo de aparición de preeclampsia ($OR=0.031$, IC 95% [0.009,0.110], $P<0.001$; $OR= 0.097$, IC 95% [0.033,0.282], $P<0.001$) se asoció negativamente con el riesgo de parto prematuro y bajo peso al nacer.²⁹

A nivel institucional, Figueroa y colaboradores, en relación a preeclampsia con o sin criterios de severidad se observó una asociación en los casos de hipotiroidismo subclínico diagnosticado en el embarazo, encontrando 6 pacientes (9%), con $P=0.011$, OR 6.469, IC del 95% (1.271-32.934) vs 2 casos de preeclampsia en pacientes embarazadas sanas (1%).²⁴

I.6.4 Diabetes gestacional (DG)

Durante muchos años, la DG se definió como cualquier grado de intolerancia a la glucosa que se reconoció por primera vez durante el embarazo, independientemente del grado de hiperglucemia. La DG es indicativa de disfunción de las células β del páncreas, confiriendo un aumento del riesgo de desarrollo posterior de diabetes materna después del parto. El diagnóstico de DMG se puede establecer acorde a dos estrategias: con base en CTOG (curva de tolerancia oral a glucosa) de 75g de un paso, derivado de los criterios de IADPSG (Asociación Internacional de Grupos de Estudio de Diabetes y Embarazo) o el enfoque de dos pasos, con un tamiz de 50g (sin ayuno) seguido de una CTOG de 100g para aquellos que presentan un tamiz positivo, basado en los criterios de Carpenter y Coustan (ver tabla 2).^{30, 31}

TABLA 2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE CTOG PARA DIABETES GESTACIONAL	
VALORES PLASMATICOS DE REFERENCIA IADPSG (Asociación Internacional de Grupos de Estudio de Diabetes y Embarazo)	VALORES PLASMÁTICOS DE REFERENCIA COUSTAN/CARPENTER
Glucosa plasmática en ayuno >92mg/dl	Glucosa plasmática en Ayuno 95mg/dL
Glucosa plasmática 1 hora pos carga>180 mg/dl	Glucosa plasmática 1 hora pos carga>180mg/dL
Glucosa plasmática 2 horas pos carga>153mg/dl	Glucosa plasmática 2 horas pos carga 155mg/dL
	Glucosa plasmática 3 horas pos carga 140mg/dL

FUENTE: GPC. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA DIABETES EN EL EMBARAZO. MÉXICO: SECRETARÍA DE SALUD.

Barragán et al, encontraron que no existe asociación entre la presencia de hipotiroidismo e intolerancia a carbohidratos con $N= 0$ (0%), $P= 0.55$, OR 0,38 IC 95%: 0.01-8.23, y Diabetes gestacional con $N = 2$ (7.69%) $P= 0.10$, OR 107, IC 95%: 1 0.49 -231.7.³²

Cakmak BD y colaboradores, en su trabajo demostraron que en el grupo de hipotiroidismo subclínico hubo mayor riesgo de intolerancia a la glucosa con un OR 1.952, IC del 95%:1.450-2.627, $P=<0.001$.³³

Por otra parte, Figueroa y colaboradores en el Hospital Materno Infantil ISSEMyM, observaron una asociación en 16 pacientes del grupo control (9%), $P=0.0001$, OR 13.531, IC del 95% (3.79-48.311), en los casos de hipotiroidismo subclínico en el embarazo asociado a diabetes gestacional, casos en ausencia de diabetes gestacional con 54 reportes con el 91% de la incidencia, vs controles con asociación de diabetes gestacional con 3 reportes con el 2% de la incidencia.²⁴

I.6.5 Hemorragia posparto

Se define como la pérdida hemática de igual o mayor de 500 ml posterior al nacimiento del feto, sin importar la vía de resolución de gestación. De acuerdo con la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), la presencia de hemorragia que es capaz de producir inestabilidad hemodinámica debe considerarse como hemorragia posparto (HPP), definiendo como HPP mayor aquella con un sangrado cuantificado >1000 ml y, HPP menor cuando hay una pérdida hemática entre 500 a 1000ml. Otra forma de clasificación a la HPP es de acuerdo con el tiempo de presentación, se define como HPP primara en aquella que ocurre durante las primeras 24 horas y la causa más común es atonía y, la HPP secundaria cuando ocurre posterior a las 24 horas, generalmente debida a otras causas diferentes a atonía.³⁴

Kiran et al, en su población de estudio, la hemorragia posparto (HPP) se presentó en el 38.8%, donde en el 61.5% de los casos, la pérdida sanguínea fue de 500 ml, con asociación significativa, con un valor de TSH de más de 2.5mUI/mL en el tercer trimestre (valor $P=0.03$).³⁵

Ju R, et al, reporta en su estudio la presencia de hemorragia posparto en el grupo de tratamiento $N= 7$ (3.8%), grupo control $N= 9$ (3.3%) $P= 0.772$, OR 0.867 IC 0.329-2.286.³⁶

I.6.6 Parto pretérmino

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el parto prematuro (pretérmino) como cualquier parto que ocurre antes de las 37 semanas completas de gestación, o menos de 259 días desde el primer día del último período menstrual de la mujer.³⁷

Casey B y colaboradores en su estudio, usaron la variable de parto prematuro, definido como el parto en o antes de las 34 semanas de gestación, cuyo resultado fue casi 2 veces mayor en mujeres con hipotiroidismo subclínico (OR1.8, IC del 95%, 1.1-2.9).³⁸

En otro estudio incluyeron un total de 19 cohortes, con una población total de 47,045 mujeres embarazadas, donde el 3.1% (1234 mujeres) perteneció al grupo de hipotiroidismo subclínico, se concluyó que en este grupo de pacientes existe mayor riesgo de parto pretérmino que en el grupo de mujeres eutiroides (6.1% vs 5.0%).³⁹

Por su parte, el grupo de trabajo de Barragán y colaboradores estudiaron 26 pacientes embarazadas, con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico (casos) y 52 embarazadas sanas (controles), al comparar ambos grupos, las embarazadas con hipotiroidismo subclínico tuvieron mayor riesgo de parto pretérmino 26.9 vs 7.6%, $P=0.036$, RM: 4.42, IC95%: 1.159-16.85.³²

En cuanto al trabajo de Figueroa et al, en la relación de parto pretérmino e hipotiroidismo subclínico, se presentaron 20 partos pretérmino en el grupo de casos (hipotiroidismo subclínico), 29 % en la incidencia, con $P=0.028$, con OR 2.145 con IC del 95%, 1.076-4.277, en comparación con 22 reportes de parto pretérmino en pacientes embarazadas sanas con incidencia del 16%³⁴

I.6.7 Bajo peso al nacer

El bajo peso al nacer se considera un problema mundial de salud que determina la probabilidad de vida de un recién nacido, así como su apropiado crecimiento y desarrollo. Bajo la misma perspectiva, los nacidos vivos con peso bajo presentan

mayores riesgos de sufrir patologías serias durante el periodo neonatal, además de padecer incapacidades permanentes, y en un mayor porcentaje causar la muerte.

Chen L y colaboradores reportan el bajo peso al nacer en su estudio con 1.885% vs. 4.582%, $P < 0.001$; OR ajustado, 2.919; IC 95%, 1.650–5.163) en el grupo de hipotiroidismo subclínico.²⁸

Gui J et al, mostraron que la incidencia de nacimientos prematuros y bajo peso al nacer fue significativamente mayor en pacientes con disfunción tiroidea ($P = 0.008$, $P = 0.047$ respectivamente) en su discusión hacen alusión a un estudio que incluyó a 16,364 madres hipotiroideas de nacimientos únicos en Finlandia encontró que el hipotiroidismo materno se asoció nacimientos prematuros (OR = 1.25, IC 95% [1.16–1.34]).²⁶

Sitoris y colaboradores, realizaron un estudio transversal donde incluyeron 1521 mujeres embarazadas, compararon un grupo de control y tres grupos de estudio: tiroiditis autoinmune con hormona estimulante de tiroides $< 2,51 \text{ mUI/L}$, grupo 1 de hipotiroidismo subclínico con TSH 2,51-3,7 mUI/L, grupo 2 de hipotiroidismo subclínico con TSH $> 3.7 \text{ mUI/L}$. Reportando en el grupo 1 una asociación de hipotiroidismo subclínico con la admisión a la UCIN y el bajo peso al nacer con un OR 19.36; $P = 0.038$ y 21.38, $P = 0.032$, respectivamente.⁴⁰

I.6.8 Desprendimiento de placenta normoinserta

Maraka S, y colaboradores, incluyeron 18 estudios de cohorte en su trabajo, reportando que, en comparación con las mujeres embarazadas eutiroideas, las mujeres embarazadas con hipotiroidismo subclínico tuvieron un mayor riesgo de pérdida del embarazo RR 2.01 (IC 1.66-2.44) y de desprendimiento placentario (RR 2.14, IC 1.23-3.70).⁴¹

I.6.9 Aborto

El aborto espontáneo es una complicación frecuente del embarazo humano, entre el 50% hasta el 70% de las concepciones espontáneas se pierden antes del segundo trimestre. La etiología del aborto espontáneo incluye anomalías genéticas, infecciones, trastornos inmunológicos, de implantación, anormalidades uterinas y endocrinas y factores de estilo de vida.⁴²

Zhang Y et al, en su análisis de nueve artículos, con la comparación de las mujeres embarazadas eutiroideas y las pacientes con hipotiroidismo subclínico no tratado tuvieron una mayor prevalencia de aborto espontáneo (OR 1.90, IC 95% 1.59-2.27, P <0.01). Concluyeron que la tasa de aborto espontáneo es más alta en sujetos hipotiroidismo subclínico aislados y aumenta aún más en mujeres embarazadas hipotiroidismo subclínico con autoanticuerpos tiroideos positivos.⁴³

Wiles K y colaboradores realizaron un trabajo donde dividieron sus grupos de estudio de acuerdo con el manejo: grupo A (con tratamiento de levotiroxina) o grupo B (sin tratamiento). Reportando 82 mujeres en el grupo A y 284 en el grupo B. Reportando que en el grupo A (con tratamiento) menor porcentaje de embarazos perdidos (6.1%) vs Grupo B (8.8%).⁴⁷

I.6.10 Restricción de crecimiento intrauterino

Se define como crecimiento fetal menor al potencial debido a factores genéticos o ambientales. Se basa en la disminución de la velocidad de incremento ponderal que se manifiesta en peso bajo el percentil 10 para la edad gestacional.

Chen L y colaboradores, en comparación con el estado eutiroideo, el hipotiroidismo subclínico se asoció con tasas más altas de restricción de crecimiento intrauterino (1.008% vs. 2.965%).³¹

La relación con asociación de muerte fetal intrauterina en el Hospital Materno Infantil se reporta el siguiente análisis: 2 reportes correspondiente al 3% de incidencia, con

P=0.475, con un OR 2.029 con IC del 95% (0.280-14.719) en hipotiroidismo subclínico cursado en el embarazo, con 68 reportes de casos.³⁰

I.6.11 Apgar bajo al nacer

El método de Apgar valora a la persona recién nacida al minuto y los 5 minutos. La valoración a los 5 minutos da la calificación del estado de salud del recién nacido, de acuerdo con los hallazgos obtenidos, se clasificará de la siguiente manera:

- Sin depresión: 7 a 10 puntos
- Depresión moderada: 4 a 6 puntos
- Depresión severa: 3 puntos o menos

A la persona recién nacida con calificación de 7 o más, se le considera normal. Se debe continuar su atención, por otro lado, aquellos recién nacidos que reciben una calificación de 6 o menos, ameritan atención especial.

Cakmak BD, et al, reportaron que no hubo diferencia significativa en la incidencia del APGAR <7 entre el grupo de hipotiroidismo subclínico N = 30 (3.2%) y el grupo control 278 (3.5%) P = 0.896 .⁴⁴

Ezzeddine D, et al, reportan por otra parte, no encontraron correlación entre la presencia de hipotiroidismo y los puntajes de Apgar a los 1 (6 ,3.7% vs control 29, 3.8 % OR 0.98 IC 0.4 a 2.4 P =1) o 5 minutos (1, 0.6%, vs control 6, 0.8 % OR 0.79, IC 0.1 – 6.6 P= 1) < o igual a 7.⁴⁵

Cakmak et al, en cuyo trabajo concluyen que el ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales se encuentra estadísticamente significativo (OR 1.620; IC del 95%: 1.084-2.420).³³

I.6.12 Ruptura prematura de membranas

La ruptura prematura de membranas es la que ocurre antes del inicio del trabajo de parto ó de las 37 semanas.⁴⁶

Meiqin Wu y colaboradores refieren que la ruptura prematura de membranas se presentó en 22.42%; OR: 1.38; IC 95%: 1.03–1.85; P= 0.04) por otra parte, Maraka S y colaboradores reportaron un RR de 1.43, IC 1.04-1.95).^{27, 41}

I.6.13 Muerte perinatal

Silver et al ha adoptado algunas deficiones como: muerte fetal temprana aquella que ocurre en la 10-15 semanas de gestación; muerte fetal tardía, cuando ocurre entre semanas 16-19 de gestación y óbito en aquellos fetos que fallecen a las 20 semanas o más de gestación.⁴²

La Centro Nacional de Estadísticas de Salud (National Center for Health Statistics: NCHS) propone dos definiciones:

La definición I, incluye las muertes de los lactantes de menos de 7 días de vida y de los fetos de 28 semanas de gestación o más por cada 1,000 nacidos vivos más las muertes fetales, mientras que la definición II es más amplia y comprende las muertes de los lactantes de menos de 28 días de vida y las muertes de fetos de 20 semanas o más, con el mismo denominador.

Por otra parte, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos difieren del criterio, ya que toman en cuenta el peso de fetos o recién nacidos (mínimo de 500 g) en lugar de usar la edad gestacional como valor de corte.

La muerte fetal significa la muerte antes de la expulsión completa o la extracción de un producto de la concepción humana, con independencia de la duración del embarazo.

La muerte se confirma por el hecho de que, tras dicha expulsión o extracción, el feto no respira ni muestra ningún otro signo vital, como el latido del corazón, la pulsación del cordón umbilical o un movimiento concreto de los músculos voluntarios.⁴⁸

La cohorte más amplia publicada hasta la fecha, en 2017, mostró que mujeres con una sola TSH antes del embarazo de 4.29–10 mU/L (n = 7140) presentó mayor riesgo de resultados adversos del embarazo (OR 1.15, IC 95% 1.10 a 1.22) incluyendo muerte fetal (OR 1.58, IC 95% 1.10 a 2.28) y parto prematuro (OR 1.20, IC 95% 1.08 a 1.34)⁴⁴

El equipo de trabajo de Maraka S, reportaron la presencia de muerte neonatal asociada a casos de disfunción tiroidea subclínica con un OR 2.58, IC 1.41-4.73. ⁴¹

Figuroa y Cols, reportaron la muerte fetal 2(3%) casos en el grupo de hipotiroidismo subclínico vs 2 (3%) casos en el grupo de pacientes sanas, P=.475, OR 2.029, IC 95%(.280-14.719).³⁴

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Dentro de las endocrinopatías, los trastornos tiroideos ocupan el segundo lugar, después de la diabetes mellitus, de acuerdo con los estudios reportados en la literatura, el hipotiroidismo subclínico que se presenta durante la gestación tiene una prevalencia del 2 al 5% a nivel mundial; en Estados Unidos de América se reporta del 3 al 15%; por otra parte, en México, en el Instituto Nacional de Perinatología durante una investigación se obtuvo el 21.1%. A nivel institucional, el trabajo de investigación más reciente, realizado en Hospital Materno Infantil ISSEMyM, se obtuvo el 21.27%, mostrando que es mayor en nuestro medio de atención comparado con lo referido previamente, dichos estudios antes mencionados, fueron realizados en apego a criterios diagnósticos de valor de TSH de acuerdo con la guía de la Asociación Americana de Tiroides del 2011. El valor superior de la hormona estimulante de tiroides normal durante el segundo y tercer trimestre de gestación se modificó recientemente (de 3 mUI/ml a 4 mUI/ml) por la Asociación Americana de Tiroides. En nuestro país, de acuerdo con la Guía de Práctica Clínica CENETEC vigente se sugiere utilizar como límite superior de TSH de 3 mUI/ml como valor diagnóstico.

En nuestro hospital sólo existe el antecedente de un trabajo de investigación, en el que se buscaron resultados perinatales adversos en pacientes quienes presentaron hipotiroidismo subclínico durante la gestación, tomando en cuenta a aquellas cuyo diagnóstico fue realizado con valor superior de hormona estimulante de tiroides mayor a 2.5 mUI/ml en primer trimestre y superior de 3 mUI/ml en el segundo y tercer trimestre.

Dado que el valor de hormona estimulante de tiroides para diagnóstico de hipotiroidismo subclínico en el segundo y tercer trimestre se modificó, se planteó la siguiente pregunta:

II.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuáles son los resultados perinatales adversos en mujeres con embarazo de segundo y tercer trimestre con dos valores distintos de TSH, en el Hospital Materno Infantil del ISSEMyM, de enero de 2017 a enero 2020?

III. JUSTIFICACIONES

III.1 Científico-académicas:

La disfunción tiroidea es la segunda alteración endocrinológica que prevalece en las pacientes gestantes, de acuerdo a la literatura, existen investigaciones con resultados perinatales adversos y recomendaciones sobre su abordaje, ambos con reportes heterogéneos; es necesario extrapolar dichas recomendaciones en las derechohabientes atendidas en el Hospital Materno Infantil, ISSEMYM , originando recomendaciones institucionales, con el fin de proporcionar el diagnóstico oportuno.

Recabar los resultados perinatales adversos presentes y verificar que no difieren de forma estadísticamente significativa, de acuerdo con dos valores de hormona estimulante de tiroides, podremos utilizar en nuestra unidad médica, el nuevo valor sugerido (igual o mayor a 4mUI/ml), y con ello, otorgar el tratamiento adecuado.

También se daría pie a nuevos proyectos de investigación en los que se pudieran incluir la presencia de anticuerpos antitiroideos (Ac. Anti-TPO o Ac. Anti-tiroglobulina) y su impacto en los resultados perinatales en cada trimestre de gestación.

III.2 Económico-administrativas

Actualizar los datos sobre los resultados perinatales asociados a hipotiroidismo subclínico, en relación con los criterios internacionales actuales al diagnóstico, permitirá optimizar los recursos, así como en la disminución de costos en la atención, así como disminuir el índice de morbilidad materno-perinatal, cumpliendo estándares de calidad centrados en el paciente del Hospital Materno Infantil ISSEMyM.

IV. HIPÓTESIS

La presencia de los resultados perinatales adversos en mujeres con embarazo de segundo y tercer trimestre, son iguales al presentar un valor de TSH de 3 a 3.9 mUI/ml que un valor de TSH igual o mayor a 4 mUI/ml.

V. OBJETIVOS

IV.1 Objetivo general:

Evaluar los resultados perinatales adversos en mujeres con embarazo de segundo y tercer trimestre con dos valores distintos de TSH, en el Hospital Materno Infantil del ISSEMyM, de enero de 2017 a enero 2020.

IV.2 Objetivos específicos:

Analizar las características clínico-demográficas de pacientes con hipotiroidismo subclínico durante la gestación:

- Edad materna.
- Edad gestacional al momento del diagnóstico de hipotiroidismo subclínico.
- Valorar los resultados perinatales adversos (Hipertensión gestacional, preeclampsia, diabetes gestacional, hemorragia posparto, muerte perinatal, restricción del crecimiento intrauterino, ruptura prematura de membranas, Apgar bajo al nacer, parto pretérmino) en pacientes con un valor de hormona estimulante de tiroides de 3.0-3.9 mUI/ml.
- Estimar los resultados perinatales adversos (Hipertensión gestacional, preeclampsia, diabetes gestacional, hemorragia posparto, muerte perinatal, restricción del crecimiento intrauterino, ruptura prematura de membranas, Apgar bajo al nacer, parto pretérmino) en pacientes con valor de hormona estimulante de tiroides igual o mayor a 4 mUI/ml.

IV.3 Objetivos secundarios:

- Definir la vía de resolución del embarazo de pacientes durante el segundo y tercer trimestre de gestación con dos valores de TSH.
- Obtener la incidencia de hipotiroidismo congénito en recién nacidos de mujeres evaluadas durante segundo y tercer trimestre de gestación, con dos valores distintos de TSH, en el Hospital Materno Infantil del ISSEMyM, de enero de 2017 a enero 2020.

VI. MÉTODO

VI.1 Diseño del estudio: Casos y controles, Retrospectivo, Transversal.

VI.2 Operacionalización de variables

Nombre de la variable	Definición teórica	Definición operacional	Tipo de variable	Nivel de medición
Nivel de Hormona estimulante de tiroides	Hormona estimulante de la tiroides es producida por la hipófisis y tiene como finalidad estimular la tiroides a producir las hormonas T3 y T4.	1.- Control (TSH 3-3.9 mUI/ml) 2.- Caso (TSH) \geq 4 mUI /ml)	Cualitativa Dicotómica	Nominal
Edad cronológica	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo hasta el momento en que se hace el cálculo.	1.- <17 años 2.- 17 - 19 años 3.- 20- 34 años 4.- 35 años- 50 años	Cuantitativa discreta	Intervalo
Edad gestacional	Primer día del último ciclo menstrual de la mujer hasta la fecha de diagnóstico.	1.- segundo trimestre 2.- tercer trimestre	Cualitativa Dicotómica	Nominal
Hipertensión gestacional	Presencia de presión arterial sistólica de 140 mm Hg o más o una presión arterial diastólica de 90 mm Hg o más, o ambas, en dos ocasiones con al menos 4 horas de diferencia después de 20 semanas de gestación en una mujer con un estado previamente normal presión sanguínea.	1.- Si 2.-No	Cualitativa Dicotómica	Nominal
Preeclampsia	Se define cuando al cuadro de hipertensión gestacional se agrega proteinuria (300 mg o más por recolección de orina de 24 horas, relación proteína / creatinina de 0.3 mg / dL o más o lectura con tira reactiva de 2+). En ausencia de proteinuria, la presencia de hipertensión de nuevo inicio con la aparición de trombocitopenia (recuento de plaquetas menor de 100,000 / L, insuficiencia renal (concentraciones séricas de creatinina superiores a 1.1 mg / dL o una duplicación de la concentración de creatinina sérica en la ausencia de otra enfermedad renal), función hepática alterada (transaminasas hepáticas elevadas a dos veces lo normal), edema pulmonar, cefalea aparición que no responde a la medicación así como si existe la presencia de presión arterial severa es decir una presión arterial sistólica de 160 mm Hg o superior, o presión arterial diastólica de 110 mm Hg o superior se debe establecer el diagnóstico de preeclampsia con criterios de severidad	1.- Si 2.-No	Cualitativa Dicotómica	Nominal
Diabetes gestacional	Intolerancia a los carbohidratos de grado variable que se presenta o reconoce por primera vez en el embarazo, independientemente si es necesario para su manejo el uso de insulina o solo dieta y si esta alteración persiste una vez finalizado el embarazo.	1.- Si 2.- No	Cualitativa Dicotómica	Nominal

Hemorragia posparto	Pérdida de sangre igual p mayor a 500 ml independientemente de vía de nacimiento.	1.- Si 2.-No	Cualitativa Dicotómica	Nominal
Muerte Perinatal	Fallecimiento del producto de la concepción ocurrido entre la vigésima semana de gestación y el vigésimo octavo día, posterior al nacimiento.	1.- Si 2.- No	Cualitativa dicotómica	Nominal
Restricción del Crecimiento Intrauterino	Proceso capaz de limitar en fase intrauterina el potencial de crecimiento del feto.	1.- Si 2.- No	Cualitativa Dicotómica	Nominal
Ruptura Prematura de Membranas	Solución de continuidad espontánea de la membrana corioamniótica antes del inicio de trabajo de parto.	1.- Si 2.- No	Cualitativa Dicotómica	Nominal
Apgar	Valoración de la persona recién nacida al minuto y a los cinco minutos de: frecuencia cardiaca, respiración, tono muscular, irritabilidad refleja y la coloración de tegumentos; una calificación de Apgar de 7 o más se considera normal es decir sin depresión (7 a 10 puntos), de acuerdo con los hallazgos obtenidos se define bajo menor a 7 clasificándolo como depresión moderada: 4 a 6 puntos y depresión severa: 3 puntos o menos.	1.- Normal (igual o mayor 7 puntos) 2.-Bajo (menor a 7 puntos)	Cualitativa dicotómica	Nominal
Parto pretérmino	El parto pretérmino se caracteriza por la presencia de contracciones uterinas (> 4 en 20 minutos o >8 en una hora) y cambios cervicales (<20mm o fibronectina fetal positivo asociado a longitud cervical entre 29 a 20 mm) documentados con membranas amnióticas íntegras entre las 20.1 a las 36 semanas con 6 días.	1.-Si 2.-No	Cualitativa dicotómica	Nominal
Resolución del embarazo	Expulsión del producto, la placenta y sus anexos por vía vaginal o a través de una laparotomía e incisión de la pared uterina.	1.-Vaginal 2.-Cesárea	Cualitativa dicotómica	Nominal
Hipotiroidismo congénito	Situación resultante de una disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas a nivel tisular, ya sea por una producción deficiente o bien por resistencia a su acción en los tejidos blanco, alteración de su transporte o de su metabolismo.	1.-tamiz normal 2.- tamiz sospechoso 3.- NA (no aplica) 4.- diagnostico confirmado	Cualitativa dicotómica	Nominal

VI.3 Universo de trabajo

Expedientes clínicos (electrónicos) completos de pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico del Hospital Materno Infantil ISSEMyM, atendidas de enero 2017 a enero 2020.

VI.3.1 Técnica muestral:

No probabilístico, casos consecutivos.

VI.3.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- Se incluyeron expedientes clínicos electrónicos completos de pacientes con hipotiroidismo subclínico diagnosticado durante el segundo o tercer trimestre de gestación, cuya atención y resolución haya sido en del Hospital Materno Infantil de Toluca ISSEMyM.

Criterios de no inclusión

- Se eliminaron expedientes clínicos electrónicos de pacientes con antecedente de hipotiroidismo primario, diagnóstico diabetes mellitus tipo 1 y 2, hipertensión arterial crónica y enfermedades psiquiátricas.
- Se eliminaron expedientes clínicos electrónicos de pacientes cuyo embarazo hayan sido logrado por técnicas de reproducción asistida y/o embarazos múltiples debido a que presentan riesgos de diferente naturaleza, frecuencia y severidad, debido a su comportamiento fisiopatológico particular según las características placentarias, impactando directamente en los resultados perinatales).

VI.4 INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN:

Se utilizó como instrumento de investigación una hoja de recolección de datos elaborada para el presente trabajo (ANEXO 1).

VI.5 DESARROLLO DEL PROYECTO:

Previa autorización del protocolo por los Comités Investigación y de Ética en Investigación, del Hospital Materno Infantil, se solicitó al área de bioestadística el censo de pacientes embarazadas de enero de 2017 a enero 2020 que cumplieron con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico, posteriormente se revisaron expedientes clínicos electrónicos los cuales se dividieron en dos grupos: el grupo 1 (grupo control) con hormona estimulante de tiroides de 3 a 3.9 mUI/ml y el grupo 2 (casos) con un valor de hormona estimulante de tiroides \geq a 4 mUI /ml), se llevó a cabo el llenado de la hoja de recolección de datos (anexo 1) de cuyos expedientes cumplieron criterios de inclusión el cual incluye ficha de identificación y variables relacionadas con el hipotiroidismo subclínico: trastornos hipertensivos, diabetes gestacional, parto pretérmino, hemorragia obstétrica, muerte perinatal, restricción del crecimiento intrauterino, ruptura prematura de membranas, Apgar, vía de resolución de la gestación, se realizó la base de datos en IBM SPSS Software y se continuo con el análisis estadístico, descriptivo o inferencial con Chi cuadrada y Odds Ratio).

VI.6 LÍMITE DE TIEMPO Y ESPACIO:

VI.6.1 Límite de tiempo

01 enero del 2017 al 01 enero del 2020.

VI.6.2 Límite de espacio

Se realizo en el Hospital Materno Infantil, área de trabajo de médicos.

VI.7 ANALISIS ESTADISTICO

El análisis estadístico se realizó:

- Para las variables cuantitativas:
 - a) Medidas de tendencia central: media.
- Para las variables cualitativas: Porcentajes.
- En las variables cualitativas se uso la prueba de la chi cuadrado y los Odds Ratio.

VII. IMPLICACIONES ÉTICAS

El desarrollo del presente proyecto, se tomaron en cuenta las pautas internacionales basadas en séptima revisión de la Declaración de Helsinki Fortaleza, del Consejo de Organizaciones Internacionales de las ciencias médicas y Guías para la Buena práctica clínica (GCP). Al ser un trabajo de investigación en el área clínica, fue cumpliendo las disposiciones de la NORMA Oficial Mexicana del expediente clínico, así como de la NORMA Oficial Mexicana que establece los objetivos funcionales y funcionalidades que deberán observar los productos de Sistemas de Expediente Clínico Electrónico para garantizar la interoperabilidad, procesamiento, interpretación, confidencialidad, seguridad y uso de estándares y catálogos de la información de los registros electrónicos en salud. Dicho estudio no conllevó riesgo para la unidad de investigación, con base a reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud se consideró como clasificación I (sin riesgo) ya que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada al individuo. Apegado al reglamento de la investigación universitaria de la Universidad Autónoma del Estado de México, así como de la Facultad de medicina fue registrado con previa evaluación y autorización por el Comité de Ética y Ética en Investigación del Hospital Materno Infantil para llevar a cabo el trabajo de campo.

VII.1 ORGANIZACIÓN:

Investigador: M.C Adriana Serrano Herrera.

Director de tesis: Esp. G.O. Carlos Roberto Santana Castañeda.

Director metodológico: Esp. G.O. Alicia Benítez Jaimes.

VIII. RESULTADOS

Se estudiaron 123 expedientes clínicos de pacientes quienes cumplieron los criterios de inclusión, se dividieron de acuerdo a nivel de Hormona Estimulante de la Tiroides (TSH), obteniendo un total de 64 pacientes en grupo control (TSH 3-3.9 mUI/mL y 59 en el grupo de estudio (TSH ≥ 4 mUI/ mL) la distribución se muestra en la tabla 1. Del total de pacientes (de ambos grupos), el valor de TSH fue de 4.46 mUI/mL ± 1.43 del estudio comprendido. Se encontró que la media de TSH de la población estudiada fue similar en grupo de 20 a 34 años de edad (4.33 \pm 1.21) mUI/mL) y de 35 a 50 años (4.54 \pm 1.42 mUI/mL), siendo menor la media (3.66 \pm 0.43 mUI/mL) en el grupo de menores de 17 años y mayor en las pacientes entre 17 a 19 años (5.86 \pm 2.17 mUI/mL) (Ver tabla 2).

Tabla 1: Número de pacientes por grupos control y caso

Concentración de hormona estimulante de tiroides (TSH)	Número de pacientes	Porcentaje
Grupo control	64	52.0
Grupo de estudio	59	48.0
Total	123	100.0

Fuente: Expediente electrónico del Hospital Materno Infantil.

\pm Desviación estándar

Tabla 2: Número de pacientes por grupos de edad y media de TSH

Grupo de edad	Media de TSH	Desviación Estándar	Número de pacientes
menor 17 años	3.6600	0.43524	7
17-19 años	5.8678	2.17267	9
20-34 años	4.2715	1.21504	61
35 -50 años	4.5407	1.42000	46
Total	4.4541	1.41130	123

Fuente: Expediente electrónico del Hospital Materno Infantil.

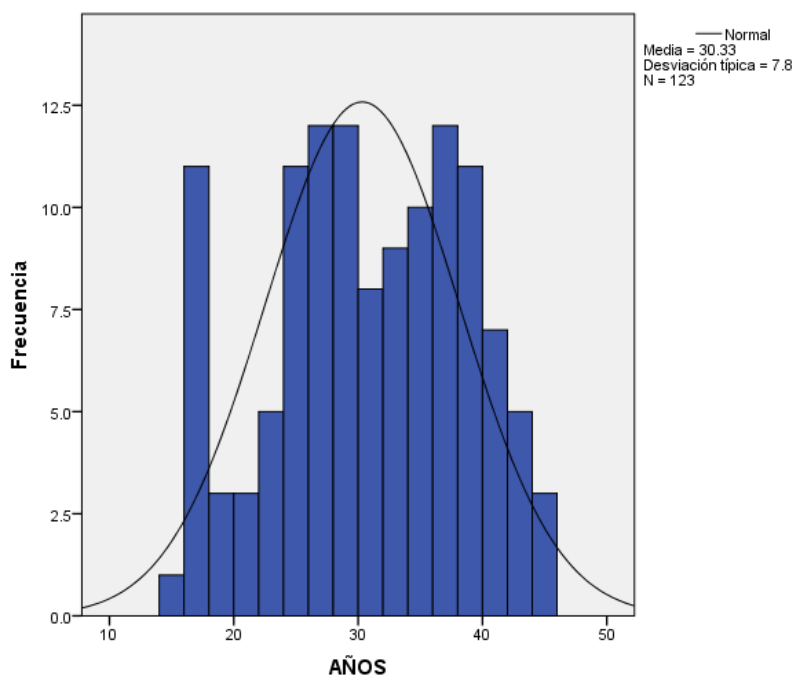
TSH: Hormona estimulante de Tiroides

En relación con el análisis de la edad, el valor mínimo fue de 15 años, el máximo de 45 años, una media de 30.33 ± 7.8 . Se agruparon en rangos de edad observando que la población de estudio en el rango de menor a 17 años se presentó un total de 5.7 % (6 grupo controles y 1 en grupo de casos), 7.3% del rango de 17 a 19 años (1 grupo controles y 8 en grupo de casos), 49.6 % del grupo de 20 a 34 años (36 grupo controles y 25 en grupo de casos), 37.4% del rango de 35 a 50 años de edad (21 grupo control y 25 en grupo de casos) .(Ver tabla 3)

Tabla 3: Número de pacientes por grupos de edad y porcentaje					
Grupos de edad		NIVEL TSH Y NÚMERO DE PACIENTES		Total de pacientes por grupo de edad	Porcentaje de pacientes por grupo de edad
		Grupo control	Grupo de estudio		
EDAD	menor 17 años	6	1	7	5.7%
	17-19 años	1	8	9	7.3%
	20-34 años	36	25	61	49.6%
	35 -50 años	21	25	46	37.4%
Total		64	59	123	100%

Fuente: Expediente electrónico del Hospital Materno Infantil.

Gráfica 1 : Distribucion de pacientes por grupos de edad



Fuente: base de datos / Expediente electrónico del Hospital Materno Infantil

Se tomó en cuenta la edad gestacional, en la cual se realizó el perfil tiroideo, encontrando una media de 26.54 semanas de gestación, el 60.2% (74 pacientes: 36 pacientes en el grupo control y 38 en el grupo de estudio) de pacientes analizadas se encontraba en el segundo trimestre y 39.8% en el trimestre de gestación (49 pacientes 28 del grupo control y 21 del grupo de estudio). (Ver tabla 4)

Tabla 4: Número de pacientes por trimestre de gestación y porcentaje					
		TRIMESTRE GESTACION		Total	
		Segundo trimestre	Tercer trimestre		
NIVEL TSH	Grupo control	Número de pacientes Y Porcentaje	36 48.6%	28 57.1%	64 52.0%
	Grupo de estudio	Número de pacientes Y Porcentaje	38 51.4%	21 42.9%	59 48.0%
Total		Número de pacientes	74	49	123
		Porcentaje	60.2%	39.8%	100.0%

Fuente: Expediente electrónico del Hospital Materno Infantil

En el análisis de los resultados adversos perinatales se encontró la presencia de hipertensión gestacional en el 1.6% (N=1) de pacientes en grupo control y en el 3.4% (N= 2) de pacientes en el grupo de estudios con $P = 0.607$ OR 0.452, IC 95 % 0.040 - 5.123). Por otra parte la presencia de preeclampsia fue 1.6% (N=1) en el grupo control y el 6.8% (N= 4) en el grupo de estudio, $P= 0.193$ OR 0.218, IC 95% 0.24 – 2.011. (Ver tabla 5)

Tabla 5: Asociación de hipertensión gestación en grupo de casos y controles				
		Grupos de estudio		Total
		Grupo control	Grupo de estudio	
HIPERTENSION GESTACIONAL	SI	1 (1,6 %)	2 (3.4%)	3 (2.4%)
	NO	63 (98.4%)	57 (96.6%)	120 (97.6%)
	Total	64 (52%)	59 (48%)	123 (100%)
PREECLAMPSIA	SI	1 (1.6%)	4 (6.8)	5 (4.1%)
	NO	63 (98.4%)	55 (93.2%)	118 (95.9%)
Total		64 (52%)	59 (48%)	123 (100%)

Fuente: Expediente electrónico del Hospital Materno Infantil

La presencia de diabetes gestacional se encontro en el 23.4% (N=15) en el grupo control y 22% (N=13) en el grupo de estudio con $P = 1.000$ OR 1.083, IC 95% (0.465 -2.521). (Ver tabla 6)

Tabla 6: Asociación de diabetes gestacional en grupo de casos y controles				
		DIABETES GESTACIONAL		Total
		SI	NO	
NIVEL TSH	Grupo control	15 (23.4%)	49 (76.6%)	64 (100%)
	Grupo de estudio	13 (22%)	46 (78%)	59 (100%)
Total		28 (22.8%)	95 (77.2%)	123 (100%)

Fuente: Expediente electrónico del Hospital Materno Infantil

La presencia de hemorragia obstétrica se presentó en el 4.7% (N= 3) pacientes del grupo control y 10.2% (N=6) del grupo de estudio con una $P= 0.309$ OR 0.434, IC 95% 0.104 -1.823. (Ver tabla 7)

Tabla 7: Asociación de hemorragia obstetrica en grupo de casos y controles				
		HEMORRAGIA OBSTETRICA		Total
		SI	NO	
NIVEL TSH	Grupo control	3 (4.7%)	61 (95.3%)	64 (100%)
	Grupo de estudio	6 (10.2%)	53 (89.8%)	59 (100%)
Total		9 (7.3%)	114 (92.7%)	123 (100%)

Fuente: Expediente electrónico del Hospital Materno Infantil

La muerte perinatal se presentó en el 1.6% (N=1) de la población de estudio , paciente en grupo de edad de 17 a 19 años de edad , TSH 4.47 mUI /L, anhidramnios)y y 1.7% (N=1) del grupo control , paciente en grupo de edad de 35 a 50 años , gestación de 28.2 SDG , TSH 3.22 mUI/L, con presencia de miomatosis uterina de pequeños elementos) , con una P= 1.000, OR 0.951 , IC 95%, 0.56 - 15.059. (Ver tabla 8)

Tabla 8 : Asociación de muerte perinatal en grupo de casos y controles				
		MUERTE PERINATAL		Total
		SI	NO	
NIVEL TSH	Grupo control	1 (1.6%)	63 (98.4%)	64 (100%)
	Grupo de estudio	1 (1.7%)	58 (98.3%)	59 (100%)
Total		2 (1.6%)	121 (98.4%)	123 (100%)

Fuente: Expediente electrónico del Hospital Materno Infantil

En lo que respecta a la restricción de crecimiento intrauterino se presentó el 4.7% (N=3) en el grupo control y 5.1% (N=3) en el grupo de estudio, una P= 1.000, OR 0.918, IC 95%, 0.178-4.737. (Ver tabla 9)

Tabla 9 : Asociación de restricción de crecimiento intrauterino en grupo de casos y controles				
		RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO		Total
		SI	NO	
NIVEL TSH	Grupo control	3 (4.7%)	61 (95.3%)	64 (100%)
	Grupo de estudio	3 (5.1%)	56 (94.9%)	59 (100%)
Total		6 (4.9%)	117 (95.1%)	123 (100%)

Fuente: Expediente electrónico del Hospital Materno Infantil

La ruptura prematura de membranas estuvo presente en el 7.8 % (N=5) de las pacientes del grupo control y el 5.1% (N=3) en el grupo de estudio (P=0.719, OR 1.582 , IC 95% 0.361-6.931). (Ver tabla 10)

Tabla 10 : Asociación de ruptura prematura de membranas en grupo de casos y controles				
		RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS		Total
		SI	NO	
NIVEL TSH	Grupo control	5 (7.8%)	59 (92.2%)	64 (100%)
	Grupo de estudio	3 (5.1%)	56 (94.9%)	59 (100%)
Total		8 (6.5%)	115 (93.5%)	123 (100%)

Fuente: Expediente electrónico del Hospital Materno Infantil

El 96.9 %(N=62) de los recién nacidos presentaron un APGAR normal y el 3.1% (N=2) APGAR bajo del grupo control y en el grupo de estudio el 96.6% de los recién nacidos (N=57) presentaron un APGAR normal y el 3.4% (N=2) APGAR bajo, P = 1.000 OR = 1.088 , IC 95%, 0.148 -7.979). (Ver tabla 11)

Tabla 11 : Asociación de APGAR en grupo de casos y controles				
		APGAR		Total
		NORMAL	BAJO	
NIVEL TSH	Grupo control	62 (96.9%)	2 (3.1%)	64 (100%)
	Grupo de estudio	57 (96.6%)	2 (3.4%)	59 (100%)
Total		119 (96.7%)	4 (3.3%)	123 (100%)

Fuente: Expediente electrónico del Hospital Materno Infantil

El parto pretérmino se presentó en el 8.7% del grupo control (N= 5) y el 15.3% del grupo de estudio (N=9), P= 0.194 OR= 0.471 , IC 95% 0.148 -1.496. (Ver tabla 12)

Tabla 12 : Asociación de parto pretermino en grupo de casos y controles				
		PARTO PRETERMINO		Total
		SI	NO	
NIVEL TSH	Grupo control	5 (7.8%)	59 (92.2%)	64 (100%)
	Grupo de estudio	9 (15.3%)	50 (84.7%)	59 (100%)
Total		14 (11.4%)	109 (8.6%)	123 (100%)

Fuente: base de datos / Expediente electrónico del Hospital Materno Infantil

De acuerdo a la vía de resolución, el 45.3% de las pacientes del grupo control (N=29) presentaron parto vaginal y el 54.7%(N=35) la vía de resolución de la gestación fue por cesárea, en el grupo de estudio el 33.9 % (N=20) presentó parto vaginal y el 66.1%(N=39) tuvo cesárea. la asociación de acuerdo al rango de TSH con vía cesárea OR=0.827 P= 1.616 IC 95% OR 0.620-1-104), , rango de TSH con vía vaginal (P=1.616 IC OR 0.855-2.089 (Ver tabla 13)

Tabla 13 : Número y porcentaje de pacientes según vía de resolución				
		VIA DE RESOLUCION		Total
		PARTO VAGINAL	CESAREA	
NIVEL TSH	Grupo control	29 (45.3%)	35 (54.7%)	64 (100.0%)
	Grupo de estudio	20 (33.9%)	39 (66.1%)	59 (100.0%)
Total		49 (39.8%)	74 (60.2%)	123 (100.0%)

Fuente: base de datos / Expediente electrónico del Hospital Materno Infantil

Los resultados encontrados el 97.6% de los recién nacidos, de las pacientes incluidas en el presente estudio presentaron tamiz neonatal normal (63 en el grupo control y 57 grupo casos), un tamiz neonatal sospechoso en el grupo de casos, y 2 pacientes se incluyeron como no aplica por presencia de muerte perinatal.

Tabla 14 : Resultados de tamiz neonatal de recién nacidos de pacientes		
	Número de pacientes	Porcentaje
TAMIZ NORMAL	120	97.6%
TAMIZ SOSPECHOSO	1	.8%
NA*	2	1.6%
Total	123	100.0%

Fuente: base de datos / Expediente electrónico del Hospital Materno Infantil

*NA: no aplica

Tabla 15: Resultados perinatales adversos

Resultado Perinatal adverso	Grupo control N=64	Grupo de estudio N= 59	P	OR	IC 95%
Hipertensión gestacional	1	2	0.607	0.452	0.040 - 5.123
Preeclampsia	1	4	0.193	0.218	0.24 – 2.011.
Diabetes gestacional	15	13	1.000	1.083	0.465 -2.521).
Hemorragia Obstétrica	3	6	0.309	0.434	0.104 -1.823.
Muerte Fetal	1	1	1.000	0.951	0.56 -15.059
RCIU	3	3	1.000,	0.918	0.178-4.737
RPM	5	3	0.719	1.582	0.361-6.931
APGAR BAJO	2	2	1.000	1.088	0.148 -7.979
PARTO PRETERMINO	5	9	0.194	0.471	0.148-1.496
TOTAL	64	59			

Fuente: base de datos / Expediente electrónico del Hospital Materno Infantil

IX. DISCUSION

En cuanto al análisis demográfico de las pacientes, el valor mínimo fue 15 años, el máximo de 45 años de edad, con una media de 30.33 años, encontrando una mayor frecuencia en el grupo de 20 a 34 años (36 grupo controles y 25 en grupo de casos), en el Hospital Materno Infantil ISSEMyM, Figueroa y colaboradores, realizaron un trabajo de investigación previo, en 2018, con un total de 210 pacientes, distribuidas en dos grupos (casos y control), 140 controles (pacientes embarazadas sanas) vs 70 casos (pacientes con hipotiroidismo subclínico en el embarazo, (TSH Primer trimestre, 0.1-2.5 mUI/l, Segundo: 0.2-3 mUI/l, Tercer: 0.3-3 mUI/l)), en el grupo de casos, encontraron una mayor incidencia (54%), en el rango de edad de 30 a 39 años.

Kiran et al. Realizaron un estudio retrospectivo transversal, quienes incluyeron un total de 718 casos en el Hospital Universitario Aga Khan, divididos en dos grupos; uno de mujeres embarazadas con hipotiroidismo preconcepcional (niveles de TSH ≤ 2.5 uIU / mL) y el segundo grupo cuyo diagnóstico fue durante período prenatal (niveles de TSH > 2.5 uIU/mL). Reportando la edad media de los embarazos hipotiroideos fue de 31 años (DE 4,73), similar a lo que se obtuvo en el presente trabajo (30.33 ± 7.8), a la vez las clasificaron de acuerdo a los siguientes rangos de años de edad: 18-25, 26-33, 34-40, 41-47, Reportaron un grupo de edad de mayor frecuencia de 26 a 33 años en el 56.9%, similar a lo que en nuestro grupo control, se presentó mayor número de pacientes en el grupo de 20 a 34 años de edad con 56.2%.

En cuanto a la edad gestacional, en la cual se realizó el perfil tiroideo, el 60.2% (74 pacientes) se encontraba en el segundo trimestre con una media de 26.54 semanas de gestación, y el 39.8% (49 pacientes), en el tercer trimestre. En el estudio de Figueroa, la media en su grupo de estudio también fue en el segundo trimestre (21.2 semanas de gestación).

Mei-Qin Wu y colaboradores, en su estudio de cohorte retrospectivo, incluyeron a 7,587 mujeres embarazadas concluyeron que el estado de hipotiroidismo subclínico se asoció con trastornos hipertensivos del embarazo en cuyo estudio tomaron el valor de TSH del percentil 97.5 (primer trimestre 4.432, segundo trimestre 4.053, tercer trimestre 4.099) en el 5.45% OR: 3.71; IC del 95%: 1.84 a 7.48; P = 0,001).

Liang-Miao Chen y colaboradores, reportaron que el hipotiroidismo subclínico en el embarazo, se asoció con tasas más altas de hipertensión gestacional (1.819% en estado eutiroides frente a 3.504% hipotiroidismo subclínico). En nuestro estudio, los trastornos hipertensivos se presentaron en un 6.50 %, del total de pacientes (3.12 % en el grupo control y 10.16 % en el grupo de estudio). La hipertensión gestacional se encontró similar, con el 3.4 % en el grupo de estudio cuyo valor de TSH fue igual o mayor a 4 mUI/ml (2 pacientes).

Figueroa y colaboradores, hallaron la presencia del 9% de preeclampsia en los casos de hipotiroidismo subclínico, en el presente trabajo, los casos de preeclampsia se presentaron en menor grado, solo en el 1.56% del grupo control (1 caso) y en el 6.8 % (4 pacientes) en el grupo de estudio.

La presencia de diabetes gestacional se encontró en el 22.8% de todas las pacientes (28 pacientes) de los cuales 15 pertenecieron al grupo control(23.4%) y 13 al grupo de estudio (22%). Que difiere a lo reporta Figueroa y colaboradores, quienes tomaron en cuenta a pacientes de los diferentes trimestres de gestación, observaron una asociación, con 16 reportes en el grupo de casos con el 9% de incidencia, P= 0.0001, OR 13.531, IC del 95% ,3.79 - 48.311), en casos de hipotiroidismo subclínico cursado en el embarazo asociado a diabetes gestacional, casos en ausencia de diabetes gestacional con 54 reportes con el 91% de la incidencia, vs controles con asociación de diabetes gestacional con 3 reportes con el 2% de la incidencia.

Del total de pacientes, a hemorragia obstétrica se presentó en el 7.3%, 3 pacientes del grupo control(4.7 %) y 6 de grupo de casos(10.2 %), con una $P = 0.309$, OR 0.434, IC 95% 0.104 -1.82, similar a lo que R. Ju et al, reportaron en su estudio, donde la presencia de hemorragia posparto se presentó en su grupo de hipotiroidismo subclínico $N= 7$ (3.8%), vs grupo control $N= 9$ (3.3%) con $P= 0.772$, OR 0.867 IC 0.329-2.286. Kiran et al, en su población de estudio, reportaron la hemorragia posparto (HPP) en el 38.8% donde el 61.5% de los casos, resultó en un volumen sanguíneo de HPP de 500 ml, con asociación significativamente con un valor de TSH de más de 2.5 mUI / mL en el tercer trimestre (valor $P=0.03$).

En el 11.4 % de las pacientes cursaron con parto pretérmino , con un total de 5 pacientes en grupo control (7.8%) y 9 de casos en el grupo de estudio (15.3%) , $P= 0.194$ OR= 0.471 , IC 95% 0.148 -1.496 , que difiere en cuanto al trabajo de Figueroa et al, que expusieron 20 casos de parto pretérmino en su grupo de casos de hipotiroidismo subclínico, 29 % , con $P=0.028$, con OR 2.145 con IC del 95% , 1.076 - 4.277, se reportó 50 casos , que es similar a lo que Casey, Brian M. et al, en su estudio mostraron en la presencia de parto prematuro, que fue casi 2 veces mayor en las mujeres con hipotiroidismo subclínico. (OR 1,8; IC del 95%: 1,1–2,9). Específicamente, 18 (4%) mujeres con una TSH en o por encima del percentil 97.5 (valores de TSH por encima de 3,0 mU / L) en comparación con el grupo control 385 (2,5%) ($p = 0,01$).

En lo que respecta a la restricción de crecimiento intrauterino se encontró en el 4.9% de la población estudiada, 4.7% del grupo control ($N=3$) y 5.1% del grupo de estudio ($N=3$) , $P= 1.000$, OR 0.918 , IC 95%, 0.178-4.737. En comparación con lo que enuncia Figueroa y colaboradores que reportaron 6 paciente (9%) con $p=0.11$, con un OR 6.468 con IC del 95% (1.271-32.934) de restricción del crecimiento intrauterino asociados al hipotiroidismo subclínico cursado en el embarazo y Chen L et al , quienes refieren que el estado de hipotiroidismo subclínico se asoció con tasas más altas de RCIU (1,008% frente a 2,965%, $P<0,001$; OR 3,336; IC del 95%, 1,745–6,377).

El 96.7 % de los recién nacidos de las pacientes estudiadas obtuvieron una calificación APGAR normal (119 casos) , la calificación de APGAR bajo se presento en el 3.1% del grupo control (N=2) y el 3.4% con 2 casos en el grupo de estudio , $P = 1.000$ OR = 1.088 , IC 95%, 0.148 -7.979) que coincidió con lo que reporta Ezzeddine D et al , cuya asociación de la presencia de hipotiroidismo subclínico y los puntajes de Apgar a los 1(6 ,3.7% vs control 29 , 3.8 % OR 0.98 IC 0.4 a 2.4 $P = 1$) o 5 minutos (1 , 0.6 % , vs control 6, 0.8 % OR 0.79 , IC 0.1 – 6.6 $P = 1$) < o igual a7.

El equipo de trabajo de Maraka S, reportaron la presencia de muerte neonatal asociada a casos de disfunción tiroidea subclínica con un RR 2.58, IC 1.41 - 4.73 y La relación con asociación de muerte fetal intrauterina en el Hospital Materno Infantil se reporta el siguiente análisis: 2 reportes correspondiente al 3% de incidencia, con $P=0.475$, con un OR 2.029 con IC del 95% (0.280-14.719) en hipotiroidismo subclínico. El 1.6 % presento muerte fetal intrauterina, con 1 caso (1.6%) del grupo control y 1 caso del grupo de estudio (1.7%) con una $P=1.000$, OR 0.951, IC 95%, 0.56 -15.059.

El 6.5% de la poblacion tuvo presencia de ruptura prematura de membranas 5 pacientes del grupo control (7.8%) y 3 de grupo de estudio (5%) ($P=0.719$, OR 1.582 , IC 95% 0.361-6.931) , Meiqin Wu y colaboradores refieren que la ruptura prematura de membranas se presentó en 22.42%; OR: 1.38; IC 95%: 1.03–1.85; $P=0.04$) por otra parte Maraka S y colaboradores reportaron que la ruptura prematura de membranas con un RR de 1.43, IC 1.04-1.95).

De acuerdo a la via de resolución, el 39.8% fueron por parto vaginal (29 en grupo control y 20 grupo de casos) y el 60.2% por via cesárea (35 grupo control y 39 grupo casos), la asociación de acuerdo al rango de TSH con una OR=1.616 $P=0.204$ IC 95% 0.779-3.352) , similar la incidencia de la via de interrupción que observó Figueroa et al vía vaginal obtuvieron una incidencia del 33%, en comparación de la vía abdominal, incidencia del 67%.

De acuerdo a lo mencionado por D Führer et al, con el cribado del recién nacido dirigido al reconocimiento temprano del hipotiroidismo congénito se ha reportado una incidencia del 0,03%. En la bibliografía, el reporte de eventos de hipotiroidismo congénito asociado a trastornos tiroideos maternos es escasos, como M. Abalovich y colaboradores quienes estudiaron 150 embarazadas, reportaron que uno de los recién nacidos presentó hipotiroidismo congénito; quien nació de una madre que había tenido una tiroidectomía debido al tiroides cáncer. A nivel institucional no contábamos con estudios previos sobre la asociación de hipotiroidismo subclínico gestacional y el hipotiroidismo congénito, los resultados obtenidos fueron que el 97.6% de los recién nacidos, de las pacientes incluidas en el presente estudio presentaron tamiz normal (63 en el grupo control y 57 grupo casos), un tamiz sospechoso en el grupo de casos, y 2 pacientes se incluyeron como no aplica por presencia de muerte perinatal.

En el presente estudio tuvimos la limitación en el número de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Solo nos enfocamos a conocer la asociación de los eventos adversos perinatales de acuerdo con el nivel de TSH, comparando las especificaciones internacionales y nacionales actuales, importaría conocer el impacto, del momento del abordaje de la alteración tiroidea, así como el tratamiento establecido.

Existe una variedad de reportes acerca de los resultados adversos perinatales en pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico durante la gestación, de acuerdo con lo evaluado, encontramos algunas diferencias, probablemente por el tipo de población, tamaño de la misma, y algunos otros eventos asociados como el estado autoinmunidad.

X. CONCLUSIÓN

En los resultados perinatales adversos presentes, no se encontró una diferencia significativa en ambos grupos de estudio, al tomar en cuenta valores distintos de TSH (en el grupo control y grupo de estudio), para el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico durante el embarazo.

De acuerdo a los resultados de nuestro estudio, se sugiere utilizar el valor de TSH de ≥ 4.0 mUI/mL para el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico, durante el embarazo, en el segundo y tercer trimestre de gestación, lo cual redundaría en la disminución tanto de sobre diagnóstico como en los costos en estudios paraclínicos.

Sirva como antecedente, la presentación de los resultados de éste estudio, para otros trabajos de investigación en nuestro hospital, donde se ampliaría el conocimiento de dicha entidad investigada. El estado de autoinmunidad no se valora de forma rutinaria en nuestra población, lo que complementaría el abordaje diagnóstico, así como el seguimiento posterior al evento obstétrico de la paciente.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lal G, Clark OH. Tiroides, paratiroides y suprarrenales. En: Brunicardi F, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, et al. Principios de cirugía. 10e. New York, NY: McGraw-Hill; 2015.1-107
2. Nitsche JF, Braunstein GD, Berga SL. Endocrine Changes in Pregnancy. En: Auchus RJ, Goldfine AB. Melmed SW. Williams Textbook of Endocrinology .14e. Canada: Elsevier; 2020.404-432.
3. Cunningham F, Leveno KJ, Bloom SL. Fisiología materna. En: Cunningham F, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Spong CY. Williams Obstetricia. 25e. New York, NY: McGrawHill; 2017. 1-8.
4. Kim CH, Ahn JW, Kang SP, Kim SH, Chae HD, Kang BM. Effect of levothyroxine treatment on in vitro fertilization and pregnancy outcome in infertile women with subclinical hypothyroidism undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. Fertil Steril 2011 ;95:1650 –1654
5. Lee YL, Ng HP, Lau KS, Liu WM, WS O, Yeung WS, Kung AW. Increased fetal abortion rate in autoimmune thyroid disease is related to circulating TPO autoantibodies in an autoimmune thyroiditis animal model. Fertil Steril 2009;91: 2104 –2109.
6. Monteleone P, Parrini D, Faviana P, Carletti E, Casarosa E, Uccelli A, Cela V, Genazzani AR, Artini PG. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis. Am J Reprod Immunol 2011;66: 108 –114.
7. Kilic S, Tasdemir N. The effect of anti-thyroid antibodies on endometrial volume, embryo grade and IVF outcome. Gynecol Endocrinol 2008;24:649 –655

8. Vissenberg R., Manders V.D., Mastenbroek S., Fliers E., Afink G.B., Ris-Stalpers C., Goddijn M, Bisschop P.H., Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction, *Human Reproduction Update*, 2015;21(3). 378–387, Disponible en: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv004>[consultado el 25 de enero del 2021]

9. Huget S, Feig DS. Maternal thyroid disease and its effects on the fetus and perinatal outcomes. *PrenatDiagn* 2020;1-31. Disponible en :<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pd.5684> [consultado el 25 de abril del 2020]

10. Delitala AP, Capobianco G, Cherchi PL, Salvatore D, Delitala G. Thyroid function and thyroid disorders during pregnancy: A review and care pathway. *ArchGynecolObstet* 2019; 299(2). 327–338.. Disponible en :<https://link.springer.com/article/10.1007/s00404-018-5018-8>[consultado el 25 de abril del 2020]

11. Díez JJ, Iglesias P, Donnay S. Disfunción tiroidea y embarazo. *MedClinBarc* 2015; 145(8):344-349. Disponible en :<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775314006629?via%3Dihub> [consultado el 25 de abril del 2020]

12. Cruz EA, Ramírez A, Pimentel D, Roque AM. Prevalencia de hipotiroidismo clínico y subclínico durante la gestación en una población de mujeres embarazadas. *GinecolObstetMex* 2014; 82:717-724. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsMex/gom-2014/gom1411b.pdf>[consultado el 25 de abril del 2020]

13. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 148: Thyroid disease in pregnancy. *ObstetGynecol* 2015; 125(4):996–1005. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25798985> [consultado el 25 de abril del 2020]
14. Vinagre I, Guirior C, Nogue L, Bellart J. Protocolo: tiroides y embarazo. Centre de Medicina Fetal i Neonatal de Barcelona. 2017: 1-16. Disponible en: https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/tiroides_y_embarazo.pdf [consultado el 25 de abril del 2020]
15. Koehler VF, Auernhammer CJ, Spitzweg C. The Thyroid and Pregnancy. *DtschMedWochenschr* 2019; 144(24):1681-1685. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31791071> [Consultado el 25 de abril del 2020]
16. Diagnóstico y tratamiento de hipotiroidismo primario y subclínico en el adulto. México: Secretaría de Salud 2016: 1-46. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/265_IMSS_10_Hipotiroidismo_Primario/EyR_IMSS_265_10.pdf. [Consultado el 25 de abril del 2020]
17. Alexander EK, Pearce E, Brent G, Brown RS, Chen H, Dosiou C. Et al Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* 2017; 27:315-389. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28056690> [Consultado el 25 de abril del 2020]
18. Negro R, Stagnaro A. Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in pregnancy. *BMJ* 2014; 349 (4):1-10. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/349/bmj.g4929> [Consultado el 25 de abril del 2020]

19. Yamamoto JM, Benham JL, Nerenberg KA, Donovan LE. Impact of levothyroxine therapy on obstetric, neonatal and childhood outcomes in women with subclinical hypothyroidism diagnosed in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2018; 8: 1-10. Disponible en :<https://bmjopen.bmj.com/content/8/9/e022837> [Consultado el 25 de abril del 2020]
20. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341(8): 549–555. Disponible en :<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199908193410801> [Consultado el 25 de abril del 2020]
21. Stagnaro A, Dong A, Stephenson M. Universal screening for thyroid disease during pregnancy should be performed. *Beem* 2019: 1-21. Disponible en :<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521690X19300715?via%3Dihub>. [Consultado el 25 de abril del 2020]
22. Martínez M, Soldevila B, Lucas A, Velasco I, Vila L, Puig M. Hypothyroidism during pregnancy and its association to perinatal and obstetric morbidity: a review. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2018; 65(2): 107-113. Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29396214> [Consultado el 25 de abril del 2020]
23. Nazarpour S, Tehrani FR, Simbar M, Azizi F. Thyroid dysfunction and pregnancy outcomes. *Iran J Reprod Med* 2015; 13 (7): 387-396. Disponible en :<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4609317> [Consultado el 25 de abril del 2020]

24. Figueroa JA. Influencia del hipotiroidismo subclínico en los resultados perinatales en embarazadas que acuden al servicio de materno-fetal, del HMI ISSEMYM [Tesis]. México; Universidad del Estado de México. 2018.
25. Obstetrics & Gynecology Practice Bulletin No. 202 Summary: Gestational Hypertension and Preeclampsia ACOG 2019; 133(1):211–214. Disponible en : <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2019/01/gestational-hypertension-and-preeclampsia> [Consultado el 25 de abril del 2020]
26. Wu MQ, Liu J, Wang YQ, Yang Y, Yan C H , Hua J .The Impact of Subclinical Hypothyroidism on Adverse Perinatal Outcomes and the Role of Thyroid Screening in Pregnancy. *Front. Endocrinol* 2019; 10:1-8. Disponible en :<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2019.00522/full>[Consultado el 25 de abril del 2020]
27. Chen LM, Du WJ, Dai J, Zhang Q, Si GX, 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):1-8. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0109364>[Consultado el 25 de abril del 2020]
28. Campos SE, García JI, Garza LE. Asociación entre hipotiroidismo subclínico y enfermedad hipertensiva del embarazo. *GinecolObstetMex* 2016; 84(7):413-419. Disponible en :<https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2016/gom167c.pdf>[Consultado el 25 de abril del 2020]
29. Gui J, Xu W, Zhang J. Association between thyroid dysfunction and perinatal outcomes in women with gestational hypertension: a retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2020; 20(1):1-19. Disponible en :

<https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-020-2805-6>[Consultado el 25 de abril del 2020]

30. American Diabetes Association. Management of diabetes in pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. *Diabetes Care* 2020; 43(1):183-192. Disponible en: https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1/S183[Consultado el 25 de abril del 2020]
31. Diagnóstico y tratamiento de la diabetes en el embarazo. México: Secretaría de Salud; 2016: 1-16 Disponible en :http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/320_IMSS_10_Diabetes_embarazo/GRR_IMSS_320_10.pdf[Consultado el 25 de abril del 2020]
32. Barragán C, Morales I, Astorga AA, Garay MR, Sánchez F. Asociación entre hipotiroidismo subclínico y complicaciones materno-fetales. *RevSanidMilitMex* 2016; 70(5):446-452. Disponible en :<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=73425> [Consultado el 25 de abril del 2020]
33. Cakmak BD, Turker U A, Temur M, Ustunyurt E. Pregnancy outcomes of antibody negative and untreated subclinical hypothyroidism. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2019; 45: 810-816. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jog.13925> [Consultado el 25 de abril del 2020]
34. Prevención y manejo de la hemorragia obstétrica en el primero, segundo y tercer niveles de atención. México: Secretaría de Salud; 2018: 1-106. Disponible en :<http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/162GER.pdf>[Consultado el 25 de abril del 2020]

35. Kiran Z, Sheikh A, Malik S, Meraj A, Masood M, Ismail S, et al. Maternal characteristics and outcomes affected by hypothyroidism during pregnancy (maternal hypothyroidism on pregnancy outcomes, MHPO-1). *BMC Pregnancy and Childbirth* 2019; 19(476): 1-12. Disponible en :<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6896307/> [Consultado el 25 de abril del 2020]
36. Ju R, Lin L, Long Y, Zhang J, Huang J. Clinical efficacy of therapeutic intervention for subclinical hypothyroidism during pregnancy. *Genetics and Molecular Research*. 2016; 15(4): 1-9. Disponible en : http://www.funpecrp.com.br/gmr/year2016/vol15-4/pdf/gmr-15-04_gmr.15049019.pdf / [Consultado el 31 de mayo del 2020]
37. Quinn JA, Muñoz FM, Gonik B, Frau L. Preterm birth: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2016; 34(49): 6047–6056 Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27743648> [Consultado el 25 de abril del 2020]
38. Casey B, Dashe J, Wells C, McIntire D, Byrd W, Leveno K, Cunningham F. Subclinical Hypothyroidism and Pregnancy Outcomes. *Obstetrics&Gynecology*. 2005; 105 (2) :239-245. Disponible en :<https://insights.ovid.com/article/00006250-200502000-00005>, [Consultado el 31 de mayo del 2020]
39. Consortium on Thyroid and Pregnancy, Study Group on Preterm Birth, Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity with Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2019; 322 (7): 632-641. Disponible en :<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2748509> [Consultado el 25 de abril del 2020]

40. Sitoris G, Veltri F, Kleynen P, Cogan A, Belhomme J, Rozenberg S, Et al. impact of thyroid disorders on poor clinical pregnancy outcomes in a real-world study setting. *Thyroid* 2019; 30(1):106-115. Disponible en :<https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2019.0199>[Consultado el 25 de abril del 2020]
41. Maraka S, Ospina NM, O'Keeffe DT, Espinosa De Ycaza AE, Gionfriddo MR, Erwin PJ Et al. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2016; 26(4):580-590. Disponible en :<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26837268>[Consultado el 25 de abril del 2020]
42. Halit M, Gibbins K, He M, Kostadinov S, Silver R. Early Pregnancy Losses: Review of nomenclature, histopathology, and possible etiologies. *Fetal Pediatr Pathol* 2018; 7(3): 191-209. Disponible en :<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29737906>[Consultado el 25 de abril del 2020]
43. Zhang Y, Wang H, Pan X, Teng W, Shan Z. Patients with subclinical hypothyroidism before 20 weeks of pregnancy have a higher risk of miscarriage: A systematic review and metaanalysis. *PLoS ONE* 2017; 12(4): 1-13. Disponible en :<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0175708>[Consultado el 25 de abril del 2020]
44. Cakmak BD, Turker UA, Temur M, Ustunyurt E. Pregnancy Outcomes of Antibody Negative and Untreated Subclinical Hypothyroidism. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019; 45(4):810-816. Disponible en :<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30672070/> [Consultado el 31 de mayo del 2020]
45. Ezzeddine D, Hamadi C, Abbas HA, Nassar A, Abiad M, Ghazeeri G. Prevalence and Correlation of Hypothyroidism With Pregnancy Outcomes Among

Lebanese Women. *J Endocr Soc.* 2017; 1(5): 415–422. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5686637/>. [Consultado el 31 de mayo del 2020]

46. Rodríguez MR, Miranda O, Reséndiz AE. Tratamiento de la ruptura prematura de membranas pretérmino (24-33.6semanas): evidencia científica reciente. *GinecolObstetMex.* 2018; 86(5):319-334. Disponible en :<https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2018/gom185f.pdf>[Consultado el 25 de abril del 2020]

47. Wiles K. Management for women with subclinical hypothyroidism in pregnancy. *DrugTherBull* 2019; 57(2): 22-26. Disponible en :<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30709859>[Consultado el 25 de abril del 2020]

48. GreenbergMB, Druzin ML: Evaluación fetal preparto. En Steven G. Gabbe. *Obstetricia. Embarazos normales y de riesgo.* Barcelona, España: Elsevier; 2019; 230-257. Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/obstetricia/gabbe/978-84-9113-358-2>[Consultado el 25 de abril del 2020]

ANEXO 1

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS HOSPITAL MATERNO INFANTIL ISSEMYM TOLUCA				
				FOLIO:
<u>Investigación:</u>				
RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS EN MUJERES CON EMBARAZO DE SEGUNDO Y TERCER TRIMESTRE CON DOS VALORES DISTINTOS DE TSH, EN EL HOSPITAL MATERNO INFANTIL DEL ISSEMYM, DE ENERO DE 2017 A ENERO 2020.				
Edad de paciente	Menor a 17 años	17 - 19 años	20- 34 años	35 años- 50 años
Nivel de hormona estimulante de tiroides			CONTROL 3-3.9 UI/ML	CASO ≥4UI/ML
Trimestre de gestación			Segundo trimestre	Tercer trimestre
Hipertensión gestacional	1.- Si		2.- No	
Preeclampsia	1.- Si		2.- No	
Diabetes gestacional	1.- Si		2.- No	
Hemorragia posparto	1.- Si		2.-No	
Muerte Perinatal	1.- Si		2.- No	
Restricción de crecimiento intrauterino	1.- Si		2.- No	
Ruptura Prematura de Membranas	1.- Si		2.- No	
AGPAR	1.- Normal		2.- Bajo	
Parto pretérmino	1.- Si		2.- No	
Vía de resolución	1.- Parto vaginal		2.- Cesárea	
Hipotiroidismo congénito	1.- Tamiz neonatal normal	2.- Tamiz neonatal sospechoso	3. diagnostico confirmatorio	4.- NA No aplica

