PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

POSGRADO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

FRECUENCIA DE HIPOTIROIDISMO EN MUJERES GESTANTES CON Y SIN FACTORES DE RIESGO, QUE ACUDEN A CONTROL PRENATAL, EN EL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARIN Y EN LA UNIDAD METROPOLITANA DE SALUD SUR DURANTE NOVIEMBRE 2018 HASTA MAYO 2019

TESIS PREVIO LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

AUTORES: MD. DAIRA ALEJANDRA PATIÑO MORA

MD. JORGE EDUARDO RAMIREZ ROMERO

DIRECTORA: DRA. GABRIELA PEÑAHERRERA

DIRECTOR METODOLÓGICO: MG. PATRICIA ORTIZ

QUITO, 2020

DEDICATORIA

A mi padre Carlos Agustín, ahora ya en la eternidad, tus infinitas ganas siempre de vivir siguen siendo mi inspiración para continuar con mi formación. A ti mamita Daira que eres la fuente más sincera de amor y a mi hermana Karla Daniela por ser mi apoyo incondicional.

Daira Alejandra

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por cada día, por la vocación que desarrolló en mí y por las oportunidades que presentó en mi vida.

Infinitas gracias a mi familia, a pesar de la distancia los sentí siempre presentes

A mis tratantes, supervisores y docentes, de manera especial a las tutoras del presente trabajo de investigación, gracias por su paciencia y por sus aportes en nuestra formación.

Gracias a mis amigos y compañeros que compartieron estos cuatro años de formación conmigo, ustedes también se convirtieron en mi familia.

Daira Alejandra

Agradezco a mis padres, por haberme acompañado durante todo el camino de mi formación, por haberme alentado día a día para lograr alcanzar mis metas, por apoyarme en mis aciertos y en mis equivocaciones, por ayudarme a levantar en los momentos difíciles y disfrutar conmigo de los instantes de felicidad. Agradezco a mi hermano Hernán Ramírez y mi hermana Carolina Cedeño, por ser mis amigos fieles, tratando de hacer más fácil mi camino con sus consejos oportunos y amor incondicional, a mi pequeña Milena, que alegras mi corazón cada día al irte viendo crecer, a mi niña bonita, porque sabes todo lo que significas para mí. A mis maestros que inculcaron en mi sus conocimientos de manera generosa y un agradecimiento especial a mi principal maestro, mi padre, por enseñarme de tu honestidad, tu responsabilidad, tu carácter desinteresado por el bien del afligido, gracias por ser un ejemplo como padre y como médico.

Jorge Ramírez

AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Los criterios emitidos en este trabajo, ideas, análisis, conclusiones y propuestas son responsabilidad de los autores.

Md. Daira Alejandra Patiño Mora

CC: 0104081765

Md. Jorge Eduardo Ramírez Romero

CC: 1716191604

INDICE

RESUMEN 1
ABSTRACT 2
CAPITULO I 3
INTRODUCCIÓN 3
CAPITULO II 6
MARCO TEORICO 6
2.1. Glándula tiroides 6
2.2 Hipotiroidismo 7
2.2.1 Etiología 7
2.2.2 Manifestaciones clínicas 8
2.2.3 Diagnóstico 9
2.3 Cambios tiroideos durante el embarazo 11
2.3.1 Hormonas tiroideas y desarrollo embrionario 13
2.3.2 Hipotiroidismo Gestacional 14
2.3.2.1 Definición 14
2.3.2.2 Etiología 14
2.3.2.3 Diagnóstico 15
2.3.3 Autoinmunidad tiroidea durante el embarazo 17
2.3.4 Resultados obstétricos y neonatales adversos en pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico 18
2.3.5 Efectos en el neurodesarrollo fetal de la descendencia de madres con hipotiroidismo subclínico 20
2.3.6 Factores de riesgo asociados con hipotiroidismo subclínico durante el embarazo 21
2.3.7 Tamizaje selectivo o tamizaje universal en las gestantes para diagnóstico de hipotiroidismo subclínico 23
2.3.8 Tratamiento del hipotiroidismo subclínico durante la gestación 24
CAPITULO III 27
METODOLOGIA 27
3.1 Planteamiento del problema 27
3.2 Pregunta de investigación 27
3.3 Objetivos 27
3.3.1 Objetivo general 27
3.3.2 Objetivos Específicos 28
3.4 Hipótesis 28
3.5 Tipo de estudio 28
3.6 Universo y muestra 29
3.7 Criterios de inclusión 29

3.8 Criterios de exclusión 29
3.9 Operacionalización de las variables 30
3.10 Procedimiento de recolección de la información 31
3.11 Plan de análisis 32
3.12 Aspectos bioéticos 32
CAPITULO IV 33
RESULTADOS 33
4.1 Participantes 33
4.2 Características demográficas y clínicas 33
4.3 Frecuencia de hipotiroidismo subclínico 35
4.4 Factores de Riesgo en las pacientes con hipotiroidismo subclínico 37
4.5 Análisis bivarial e inferencial 37
4.5.1 Asociación entre edad e hipotiroidismo subclínico 37
4.5.2 Asociación entre factores clínicos e hipotiroidismo 38
CAPITULO V 40
DISCUSION 40
CAPITULO VI 47
CONCLUSIONES 47
CAPITULO VII 48
RECOMENDACIONES 48
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 50
ANEXOS 56

RESUMEN

El hipotiroidismo subclínico (HSC) se define como el aumento de TSH, tiene una prevalencia mundial del 5%. Es posible que su diagnóstico durante el embarazo esté presente de igual manera en las gestantes con y sin los factores de riesgo, revelando la importancia de un tamizaje de TSH en todas las gestantes. **Objetivo**: Identificar la frecuencia de hipotiroidismo en las mujeres embarazadas y la asociación entre el hipotiroidismo subclínico y factores de riesgo clínicos y demográficos. **Metodología**: Estudio de casos y controles en 602 pacientes que cursaban el primer y segundo trimestre de embarazo que acudieron a control prenatal en el HCAM y en la UMSS. Los casos fueron las embarazadas con diagnóstico de HSC, los controles fueron las gestantes sin este diagnóstico. Se realizó el análisis con el programa SPSS V24 que calculó el OR al 95% para analizar la fuerza de asociación con los factores de riesgo. **Resultados**: El 33.1% tuvo hipotiroidismo subclínico, de ellas el 33,4% tuvo más de 30 años, el 26.1% antecedente de aborto y 21,11% antecedente familiar de hipotiroidismo. No hubo asociación estadísticamente significativa entre los factores de riesgo e hipotiroidismo, excepto con la obesidad pregestacional [OR: 1.65 IC 95% (1,065 – 2,58)], p
= 0.026. **Conclusiones**: La frecuencia de hipotiroidismo subclínico es mayor a la reportada en otros países. La obesidad pregestacional fue el único factor de riesgo que se asoció de manera significativa en las gestantes con hipotiroidismo subclínico

Palabras clave: Hipotiroidismo subclínico, frecuencia, factores de riesgo, TSH

ABSTRACT

Subclinical hypothyroidism (SCH) is definite as the increase in TSH, it has a global prevalence of 5%. It is possible that their diagnosis during pregnancy is equally present in pregnant women with and without risk factors, revealing the importance of screening for TSH in all pregnant women. **Objective**: To identify the frequency of hypothyroidism in pregnant women and the association between subclinical hypothyroidism and clinical and demographic risk factors. **Methods**: Study of cases and controls in 602 patients who were in the first and second trimesters of pregnancy who attended prenatal control in HCAM and UMSS. The cases were pregnant women with a diagnosis of SCH, the controls were pregnant women without this diagnosis. The analysis was carried out with the SPSS V24 program that calculated the OR at 95% to analyze the strength of association with the risk factors. **Results**: 33.1% had subclinical hypothyroidism, of which 33.4% were over 30 years old, 26.1% had a history of abortion and 21.11% had a family history of hypothyroidism. There was no statistically significant association between risk factors and hypothyroidism, except with pregestational obesity [OR: 1.65 95% CI (1.065-2.58)], p = 0.026. **Conclusions**: The frequency of subclinical hypothyroidism is higher than reported in other countries. Pregestational obesity was the only risk factor that was significantly associated in pregnant women with subclinical hypothyroidism

Keywords: Subclinical hypothyroidism, frequency, risk factors, TSH

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo es considerado como el aumento del nivel de hormona Tirotropina (TSH) con niveles de Tiroxina libre (FT4) disminuida y tiene una frecuencia del 0,5-2,5% de todos los embarazos, el hipotiroidismo subclínico (HSC) presenta una prevalencia de 2-5% y se define como niveles de T4 libre normales con niveles de TSH elevados. (Hidalgo, 2013) En un estudio realizado en el Hospital Luz Elena Arismendi del Sur de Quito, la prevalencia del hipotiroidismo subclínico es del 40% (Rivera et al., 2016)

La secreción de hormonas tiroideas fetales inicia a partir de las 18 semanas de gestación, por esta razón el metabolismo fetal y su homeostasis dependen de un aporte adecuado de hormona tiroidea materna (Segni, 2017). La tiroxina debe aumentar hasta un 50% durante la gestación para mantener un estado eutiroideo, este objetivo se logra por la ausencia de procesos autoinmunes destructivos en la tiroides y por un aumento de los suplementos de yodo, debido a que durante el embarazo incrementa la filtración glomerular del yodo (Springer et al., 2017).

Las hormonas tiroideas son fundamentales para el desarrollo cerebral fetal temprano, para el crecimiento somático y la maduración ósea (Springer et al., 2017) (Abalovich et al., 2007). El hipotiroidismo subclínico incrementa el riesgo de abortos, partos pretérminos, bajo peso al nacer, desprendimiento placentario, hipertensión arterial materna, muerte fetal, hemorragia postparto y deterioro del desarrollo neurocognitivo (Usadi & Merriam, 2016) (Begum, 2016). Además, se ha demostrado que el HSC se asocia a discapacidad intelectual en los descendientes de madres hipotiroideas (Thompson et al., 2018).

Existen grandes diferencias en los valores de referencia de las pruebas de función tiroidea entre la población de mujeres embarazadas y se deben a las variaciones entre los factores demográficos específicos de cada población, como la etnia y el IMC (Alexander E, et al, 2017). La importancia de utilizar intervalos de referencia correctos se debe al hecho de que pequeñas variaciones subclínicas en la función tiroidea se han asociado a resultados perjudiciales en el embarazo. (Medici, Korevaar, Visser, Visser, & Peeters, 2015).

Las instituciones no deben basarse en concentraciones fijas universales de corte, sino deberían calcular sus propios intervalos de referencia específicos del embarazo (Alexander E, et al, 2017). Sin embargo en el Ecuador no hay estudios que indiquen el intervalo de nivel de TSH en mujeres embarazadas, por lo que se toma como referencia niveles de TSH mayor/igual a 2.5 y a 3 mu/L en el primer trimestre y segundo trimestre respectivamente (Alex Stagnaro, 2011).

Existe controversia mundial acerca de la necesidad de realizar o no el estudio hormonal tiroideo como rutina en las embarazadas (Negro et al., 2010). La Asociación Americana de Tiroides (ATA) sugiere realizar TSH a toda mujer embarazada con factores de riesgo y no de forma universal. La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia y la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, apoyan incluir estos exámenes a toda embarazada en su primer control prenatal porque al estudiar sólo a la población con factores de riesgo se pierde entre un 30 y 80% de las mujeres con diagnóstico de hipotiroidismo y que requerirán tratamiento (Vila et al., 2012).

Los factores de riesgo asociados al HSC en los que se basan las guías ATA son los mismos que se usan en la población no gestante, y en su mayoría están relacionados a la presencia de anticuerpos anti tiroideos, entre estos tenemos: el antecedente familiar de enfermedad tiroidea, antecedente de abortos previos, problemas de infertilidad, mujeres mayores de 30 años ya que aumenta la autoinmunidad a mayor edad y el antecedente de otros trastornos autoinmunes como la artritis reumatoidea, lupus eritematoso (LES), síndrome antifosfolipídiso (SAF). Otro factor de riesgo que se toma en cuenta para solicitar pruebas de función tiroidea durante el embarazo es la presencia de obesidad al inicio del embarazo debido a que el aumento del índice de masa corporal (IMC) incrementa la concentración de globulinas fijadoras de tiroxina, afectando la fisiología tiroidea. Finalmente, el antecedente de irradiación a nivel de cabeza y cuello es otro

factor de riesgo por la injuria directa causada a nivel de la glándula tiroides (Alexander E, et al, 2017).

Varios estudios aleatorizados no encontraron asociación estadísticamente significativa que demuestre que la presencia de estos factores de riesgo aumente la probabilidad de presentar hipotiroidismo subclínico durante el embarazo, otros estudios hacen referencia a la importancia del tratamiento para disminuir los eventos obstétricos adversos asociados al HSC (Liangkun M. et al, 2015).

Debido a los efectos adversos que esta entidad conlleva y a la falta de asociación con los factores de riesgo, el presente trabajo pretende demostrar la importancia del cribado universal de hipotiroidismo subclínico en las mujeres en periodo de gestación para su diagnóstico y tratamiento oportuno.

CAPITULO II

MARCO TEORICO

2.1. Glándula tiroides

La glándula tiroides está involucrada en la homeostasis metabólica a través de la secreción de dos hormonas: la tiroxina (T4) y la triyodotironina (T3), las cuales se encuentran reguladas por la TSH (Hormona estimulante de la tiroides), que es secretada por la hipófisis anterior (Services et al., 2007).

La glándula tiroides, es una estructura bilobular, que pesa entre 15 y 20 gramos, conectada por el istmo de aproximadamente 2 centímetros. El interior de la glándula está conformado por folículos que contienen un coloide mucinoso donde se encuentra la tiroglobulina proteica. Para la formación de las hormonas tiroideas se requiere de yodo, el mismo que es transportado al interior de las células foliculares de la tiroides y es combinado con la tiroglobulina formando así precursores de la hormona tiroidea, la monoyodotirosina y la diyodotirosina (Pinto, A, 2002). Estos precursores se transforman en T3 y T4 para liberarse en el torrente sanguíneo. La T4, solo se produce en la tiroides, mientras que la T3, puede producirse en otros tejidos glandulares. Ya en el plasma la T4, se une a la globulina fijadora de tiroxina (TBG), y en menor medida a la albúmina. Alrededor del 93% de las hormonas con actividad metabólica secretadas por la tiroides corresponden a la tiroxina y el 7% restante a triyodotironina, sin embargo la mayoría de la tiroxina se convierte en triyodotironina en los tejidos. La triyodotironina es unas cuatro veces más potente que la tiroxina, sin embargo sus concentraciones son menores en sangre y su duración más breve (Pinto A, 2002) (Ntalles, 2010).

La función tiroidea, como muchos otros sistemas hormonales, está controlado por mecanismos de retroalimentación, en la cual las hormonas tiroideas actúan como inhibidores directos de la TRH, regulando así su propia producción (Ntalles, 2010)

2.2 Hipotiroidismo

El hipotiroidismo en la segunda endocrinopatía más frecuente que se presenta en mujeres y ocurre cuando existe aumento de la secreción de TSH acompañado de una disminución de la secreción de T4 y T3 (Services et al., 2007), esta alteración es considera como hipotiroidismo primario, mientras que el hipotiroidismo subclínico se define bioquímicamente como una concentración de T4 libre normal en presencia de una concentración elevada de TSH. El hipotiroidismo secundario (central) se caracteriza por una baja concentración sérica de T4 y una concentración sérica de TSH que se encuentra disminuida (Hollowell et al., 2002).

La prevalencia oscila entre el 0.1 al 2% a nivel mundial y la prevalencia de hipotiroidismo subclínico varía entre el 3 al 10%. Los diferentes estudios llevados a cabo a nivel mundial, mencionan que la prevalencia de hipotiroidismo es mayor en mujeres en relación a los hombres y afirma además que su frecuencia aumenta en relación a la edad (Hollowell et al., 2002).

2.2.1 Etiología

El hipotiroidismo se lo puede clasificar como hipotiroidismo primario, secundario o central y subclínico. El hipotiroidismo primario es el más frecuente, se conoce que es el responsable del 95 al 98% del hipotiroidismo. Su etiología principalmente está relacionada a una causa autoinmune, frecuentemente secundaria a una Tiroiditis de Hashimoto. La segunda causa en frecuencia del hipotiroidismo primario está asociada al uso de medicación después del uso de terapia con yodo radioactivo, radiación cervical o tras cirugía tiroidea. Otra de las causas es la deficiencia de yodo, la cual disminuye la hormonogénesis tiroidea. En respuesta, se secreta TSH, que estimula el crecimiento de la glándula tiroides y absorbe yodo con avidez, lo que

conduce al desarrollo de bocio. Si la deficiencia de yodo es grave, el paciente presenta hipotiroidismo (Armando et al., 2010). (Ntalles, 2010).

Otras causas responsables del hipotiroidismo primario, suelen ser defectos enzimáticosque afectan la síntesis de hormonas tiroideas, antecedentes de tiroidectomía, terapia con yodo radioactivo, radioterapia externa, agenesias o disgenesias tiroideas sin embargo son muy infrecuentes (Ntalles, 2010).

El hipotiroidismo secundario o central, ocurre cuando existe alguna alteración a nivel del eje hipotálamo-hipófisis, con secreción inadecuada de TRH o TSH, lo cual repercutirá en la estimulación de la tiroides para la secreción de hormonas tiroideas (Lozano J, 2006), entre la causas de origen hipofisiario tenemos: adenomas hipofisiarios, historia de cirugía o radioterapia hipofisaria, historia de trauma craneal, historia de apoplejía hipofisiaria; en contraste los tumores hipotalámicos y el antecedente de cirugía o radioterapia hipotalámica son cusas de hipotiroidismo secundario de origen hipotalámico (Ntalles, 2010)

2.2.2 Manifestaciones clínicas

En la mayoría de las pacientes con hipotiroidismo, las manifestaciones clínicas pueden variar y son poco específicas, dependerán inclusive de la edad de aparición, del tiempo transcurrido, de la severidad del descenso en los niveles de hormona tiroidea, en forma general un paciente con hipotiroidismo se puede presentar con un grado variable de astenia y de letargia, intolerancia al frío y retraso en el crecimiento y desarrollo psicomotor en la infancia y adolescencia (Lozano J, 2006).

En un inicio las manifestaciones clínicas son leves, pueden y resulta difícil de diferenciar de pacientes eutiroideos, estas manifestaciones se van agravando con el tiempo. En un estudio,

solo el 30% de los pacientes hipotiroideos tenían algún síntoma, el 17% de los pacientes eutiroideos tenían al menos uno de los síntomas (Ntalles, 2010).

El hipotiroidismo subclínico, generalmente no presenta síntomas, sin embargo el 30% de los pacientes que lo padecen si los puede presentar, entre los más frecuentes encontramos: fatiga (88%), intolerancia al frío (84%), piel seca (77%), voz ronca (74%), ganancia de peso (72%), somnolencia (68%), parestesias (56%), constipación (52%) y entre a los signos más frecuentes que se presentan encontramos al edema periorbital (76%), movimientos lentos (73%) y la bradicardia (10%) (Ntalles, 2010).

El hipotiroidismo subclínico es considerado un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular debido al aumento de los niveles de colesterol y hasta el 8 % de las personas que lo presentan, progresan a hipotiroidismo manifiesto por lo que es muy importante realizar su estudio (Santillana-hernández et al., 2012).

2.2.3 Diagnóstico

El diagnóstico de hipotiroidismo se realiza estudiando los antecedentes, las manifestaciones clínicas y los hallazgos de laboratorio. Sin embargo, al ser las manifestaciones clínicas muy inespecíficas y al no existir un síntoma o signo patognomónico, es necesario realizar su diagnóstico mediante la utilización de exámenes de laboratorio (Santillana-hernández et al., 2012).

La TSH tiene una sensibilidad del 98 % y una especificidad del 96 %. El valor de cohorte para las hormonas tiroideas dependerá de cada laboratorio, existen además factores como la edad de la paciente, la presencia de enfermedad crónica coexistente o de obesidad, que se deben tener en consideración para definir los valores normales de hormonas tiroideas. Universalmente

se consideran valores normales de TSH entre 0,4 a 4 mU/L y de T4 entre 0.8 a 1.8 ng/dL, en adultos (Santillana-hernández et al., 2012).

La prueba inicial es la cuantificación sérica de TSH, si este valor se encuentra elevado, se debería realizar la cuantificación sérica de T4 libre (FT4), que al estar disminuida se confirma el diagnóstico de hipotiroidismo primario, al contrario, en el hipotiroidismo subclínico, los valores de FT4 están normales; el hipotiroidismo secundario se expresará con niveles bajos de T4 y TSH o en límites superiores. Al encontrar niveles inferiores de TSH y T4, se deberá realizar un estudio de perfil hormonal completo, para poder valorar además la deficiencia de otras hormonas, que descarten otro trastorno que esté afectando al eje hipotálamo-hipófisis (Santillana-hernández et al., 2012).

Al considerar que alrededor del 95% de la enfermedad tiroidea está representada por el hipotiroidismo primario, la cual es principalmente secundaria a enfermedad autoinmune, es necesario realizar la determinación de anticuerpos antiperoxidasa (AcTPO) y antitiroglobulina (AcTg). El riesgo de desarrollar hipotiroidismo manifiesto está asociado positivamente con la presencia de estos anticuerpos y además se encuentran presentes en pacientes con hipotiroidismo subclínico entre el 3 al 20 % (Santillana-hernández et al., 2012).

En la actualidad, no se recomienda la realización de un screening universal en adultos para detección de hipotiroidismo, sin embargo, la mayoría de las sociedades Médicas realiza dos planteamientos para el screening de hipotiroidismo a pacientes asintomáticos. El primero consiste en realizar el screening a los individuos de cierta edad y otros proponen realizarlo solo en pacientes que cuenten con factores de riesgo (bocio, antecedente de enfermedad autoinmune, antecedente de terapia de yodo radiactivo, irradiación de cuello o cabeza, historia familiar de enfermedad tiroidea o uso de medicamentos que alteren la función tiroidea) para el

desarrollo de la enfermedad independientemente de la edad (Garber JR, Cobin RH, Gharib H, 2012).

2.3 Cambios tiroideos durante el embarazo

Las alteraciones tiroideas durante la gestación son la segunda causa más frecuente de endocrinopatías durante el embarazo, por eso la importancia de su estudio. La glándula tiroidea durante la gestación incrementa la producción de hormonas hasta un 50% para cubrir las necesidades maternas y fetales, produciendo una hiperplasia glandular del 10 al 40% con aumento de su vascularización (Alexander E. et all, 2017), cambios necesarios para mantener un estado eutiroideo, que únicamente se sostiene con un aporte adecuado de yodo durante el embarazo (debido a que aumenta la secreción renal de yodo) y sin la presencia de procesos tiroideos autoinmune (Springer et al., 2017).

Las modificaciones tiroideas que ocurren durante la gestación se atribuyen al estímulo directo ejercido por la Hormona gonadotropina coriónica humana (HCG), glicoproteína similar a la hormona tiroestimulante o tirotropina (TSH), que es capaz de unirse a los receptores de la TSH y disminuir su secreción (Hidalgo, 2013). A la par, el estímulo estrogénico aumenta la producción de la globulina transportadora de tiroxina (TBG), que se traduce en un aumento de la concentración de tiroxina total (TT4), tiroglobulina y de la propia HCG (Medenica et al., 2015).

Sin embargo, durante el embarazo, la hormona biológicamente activa es la tiroxina libre (FT4) debido a que está disponible para los procesos metabólicos de la madre y del feto y al contrario de la TT4, la FT4 no está afectada por la TBG, sino que depende de la concentración de yodo (Springer et al., 2017).

La glándula tiroidea fetal se encuentra en desarrollo durante la primera mitad del embarazo, por tal motivo el aporte materno de FT4 es indispensable. La transferencia materno fetal de

hormonas tiroideas se realiza a través de la placenta, y en ella la enzima yodo tironina deiodinasa placentaria tipo 3 (D3) es la responsable de regular la cantidad de T4 que ingrese al organismo fetal (Springer et al., 2017). La D3 inactiva las hormonas tiroideas y por lo tanto reduce su transferencia placentaria masivamente, participando en un sistema regulador que mantiene niveles fetales de la hormona tiroidea bajos, especialmente al comienzo del embarazo, lo que permite la exposición a la hormona tiroidea por períodos cortos para que inicie el desarrollo específico del tejido tiroideo fetal (Laurberg, Andersen, Hindersson, & Nohr, 2016).

La maduración de la función tiroidea fetal implica una organogénesis y desarrollo del hipotálamo, la hipófisis y la glándula tiroides, así como la maduración del metabolismo de la hormona tiroidea y de sus acciones. La glándula tiroides se deriva de la fusión de células de la faringe primitiva, este proceso se completa entre la 12 y 14 semana de gestación. Las hormonas tiroideas son detectables en el suero fetal en la semana 11-12. Sin embargo, es probable que una fracción de las hormonas detectables en esta etapa temprana sea aportada por la madre a través de la transferencia transplacentaria (Segni, 2017).

Perfil hormonal

Globulina Transportadora de Tiroxina (TBG): aumenta al inicio de la gestación y alcanza su punto máximo en la semana 20, posterior mantiene valores casi dos veces mayores a los basales. Su producción puede ser modificada por los niveles de estrógenos, corticoesteroides o por daño hepático. Niveles elevados de TBG aumentan la tiroxina ligada a proteínas lo que produce una disminución de la FT4 y un consecuente aumento de la TSH (Springer et al., 2017).

Gonadotropina coriónica humana (β-HCG): comparte secuencia α con la hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH) y TSH. Por tal motivo, la HCG posea actividad tirotrópica, estimulando a la tiroides a mayor producción de hormona tiroidea, sobre todo de la

tiroxina libre, que mediante feedback negativo, disminuye la secreción de la TSH y la TRH. La HCG alcanza cifras máximas en las primeras 12 semanas de gestación por lo que la actividad de la hormona tiroestimulante en las etapas tempranas de la gestación disminuye más de un 80%, por este motivo los valores de referencia de la TSH durante la gestación varían con respeto al resto de la población (Springer et al., 2017) (Medicina fetal Barcelona).

Hormona Tiroestimulante (TSH) materna: no atraviesa la placenta (Medicina fetal Barcelona).

Hormona liberadora de Tirotropina (TRH): no aumenta durante la gestación, pero puede atravesar la placenta y estimular hipófisis fetal (Medicina fetal Barcelona).

Tiroxina libre (FT4): Aumenta su producción con el pico de BHCG, pequeñas fracciones atraviesan la placenta (Medicina fetal Barcelona).

Yodo: cruza la placenta, es esencial para la producción de hormonas tiroideas (Springer et al., 2017) (Medicina fetal Barcelona).

2.3.1 Hormonas tiroideas y desarrollo embrionario

Las hormonas tiroideas son críticas para el desarrollo temprano del cerebro, para el crecimiento somático y la maduración ósea. Sus acciones dirigen procesos celulares, como la supervivencia y diferenciación celular, la homeostasis celular y la regulación metabólica. Además tienen un efecto directo sobre la diferenciación tisular, así como un efecto permisivo sobre las acciones de otros factores de crecimiento (Springer et al., 2017).

El aporte de hormonas tiroideas maternas para el desarrollo neurológico fetal es indispensable, ya que éste comienza antes del inicio de la función tiroidea fetal. Los procesos neurobiológicos dependen de la acción de las hormonas tiroideas sobre los genes encargados de dichas acciones, que a su vez requieren de un tiempo limitado para realizarlos, por tal motivo un corto período de deficiencia de hormonas tiroideas puede causar daño cerebral permanente (Segni, 2017).

Una revisión sistemática y metaanálisis realizado por Thompson et al, en el año 2018 sobre la insuficiencia de hormona tiroidea materna durante el embarazo y el riesgo de desórdenes en el nerodesarrollo en la descendencia, demostró que el hipotiroidismo subclínico en las mujeres gestantes se asocia con discapacidad intelectual en sus hijos, con un OR 2,14 (IC: 1.2 – 3.8, p: 0.01). El mismo estudio no reveló asociación con déficit de atención secundario a trastorno de hiperactividad ni con autismo (Thompson et al., 2018)..

2.3.2 Hipotiroidismo Gestacional

2.3.2.1 Definición

Al igual que en la población no gestante, el hipotiroidismo clínico durante el embarazo es definido como el aumento del valor de TSH acompañado de hipotiroxemia (valores de FT3 disminuido) y tiene una prevalencia de 0.3 – 0,5% (Alex Stagnaro, 2011).

El hipotiroidismo subclínico (HSC) es la disfunción más común de la glándula tiroidea durante el embarazo y define como niveles de T4 libre normales con niveles de TSH elevados (Hidalgo, 2013). Según el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG), el HSC presenta una prevalencia de 2 - 5% (Casey et al., 2005).

En contraste a la prevalencia mundial, en el Hospital Luz Elena Arismendi del Sur de Quito, se observó una prevalencia del hipotiroidismo subclínico durante el embarazo del 40% (Rivera et al., 2016). Se realizó un estudio en el Hospital IESS de Ambato en el año 2019, donde evidenciaron una prevalencia de hipotiroidismo subclínico gestacional del 18%. En Chile se reporta una prevalencia de hipotiroidismo subclínico durante la gestación del 35 (Hidalgo, 2013), en México una prevalencia de 21,1% (Campos S & J, 2016) y en Magdalena, una ciudad colombiana la frecuencia del hipotiroidismo subclínico fue del 19,9% (Machia C, 2018)

2.3.2.2 Etiología

La causa principal para el hipotiroidismo subclínico durante el embarazo es la deficiencia de yodo (Moreno-reyes, Glinoer, & Oyen, 2013). En el Ecuador a partir de enero del 2013 el

Programa Nacional de Control de los desórdenes por deficiencia de Yodo, declaró al país libre de esta deficiencia demostrando que el 98 al 99% de los hogares ecuatorianos consumen sal yodada.

Varias investigaciones realizadas en Estados Unidos, país donde que se considera con una suficiencia relativa adecuada de yodo, reportan presencia de hipotiroidismo subclínico hasta 2,5% en mujeres sanas en edad reproductiva no embarazadas (Alex Stagnaro, 2011).

En países con aporte adecuado de yodo, la causa del hipotiroidismo subclínico durante el embarazo es la enfermedad tiroidea autoinmune (tiroiditis crónica de Hashimoto). De esta manera se ha encontrado un 50% de anticuerpos antitiroideos en mujeres embarazadas con esta patología (Alexander E, et al, 2017).

2.3.2.3 Diagnóstico

Los valores de TSH y FT4 determinan el diagnóstico de hipotiroidismo, a diferencia de las mujeres no embarazadas (donde el valor de TSH superior a 4mU/L determina el diagnóstico), durante la gestación el incremento de la HCG (en mayor medida durante el primer trimestre) produce disminución del valor de la TSH de 0,5 a 1 mU/L (Alex Stagnaro, 2011) (Dashe, Casey, Wells, & Mcintire, 2005).

Un estudio publicado por la ACOG en el año 2005, donde realizaron mediciones en 13599 mujeres con embarazos únicos y 132 embarazos gemelares, evidenciaron de manera significativa que el valor de TSH disminuye en el primer trimestre (p: < 0,001), siendo mayor la disminución en embarazos gemelares, posterior los niveles aumentan a medida que incrementa la edad gestacional, sin embargo siguen siendo rangos menores a las mujeres no embarazadas. Además, demostraron que el 28% de las embarazadas con hipotiroidismo no hubieran sido diagnosticadas usando el valor de referencia de 4.0 mU/L (Dashe et al., 2005).

Otro estudio realizado por Lockwood C y colaboradores en el año 2009, donde estudiaron 15598 muestras de suero de pacientes embarazadas concluyó que a mayor valor de BHCG, el

nivel de TSH se veía suprimido en 0,2mU/L, así el 100% de muestras con valor de BHCG mayor a 400000 IU/L tuvieron esta supresión en el valor de la TSH y el 67% lo fue con valores de BHCG mayor a 200000 UI/L (Lockwood, Grenache, & Gronowski, 2009).

En el estudio FaSTER, realizado en 9562 mujeres, observaron que el valor medio de la TSH durante el primer trimestre era menor que en el segundo trimestre (1.05 vs 1.23 mU/L respectivamente ($p = 0.0001$) (Lambert-Messerlian et al., 2008).

Por estos motivos la Sociedad de Endocrinología en su guía de práctica clínica publicada en el año 2007 y la guía de práctica clínica de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) 2011, toman como referencia para el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico valores de TSH superior o igual a 2,5 mU/L en el primer trimestre y mayor o igual a 3 mU/L en el segundo y tercer trimestre de gestación (Alex Stagnaro, 2011) (Abalovich et al., 2007) (Lazarus et al., 2014).

En el estudio SELMA (Swedish Environmental Longitudinal, Mother and child, Asthma and allergy study) publicado en el año 2018 identificaron que los rangos del valor para la TSH están determinados por la presencia de anticuerpos anti peroxidasa tiroidea (Ac-TPO) y anticuerpo anti tiroglobulina (Ac-Tg); excluyendo la presencia de estos anticuerpos en las gestantes, el valor del límite superior de la TSH disminuye en relación a las embarazadas con resultado positivo para dichos anticuerpos. De esta manera los valores de TSH en embarazadas serían los siguientes: Valor promedio: 1,27 mU/L, percentil 2,5: 0,1mU/L y en el percentil 97,5: 3,4mU/L (Derakhshan A. et al, 2018).

En el año 2017 la ATA basada en nuevos estudios realizados en Asia, India y en los países bajos, determinó que el valor límite superior de TSH debería ser mayor a 4 mU/L, independientemente del trimestre de gestación; sin embargo la guía recomienda que en la medida de lo posible, los rangos de referencia deben ser basados según cada población local y

solo deben incluir mujeres embarazadas sin enfermedad tiroidea conocida, con ingesta óptima de yodo y estado negativo para Ac-TPO y Ac-Tg (Alexander E, et al, 2017).

Ecuador fue declarado país declarado libre de deficiencia de yodo, sin embargo no existen estudios que determinen el valor de yodo urinario en embarazadas, tampoco hay investigaciones a gran escala que determinen de la presencia de Ac-TPO y Ac-Tg en mujeres en edad fértil y muchas de ellas desconocen la presencia de dichos anticuerpos en su organismo, por tal motivo el presente estudio toma como puntos de referencia a la Sociedad de Endocrinología y a la ATA 2011, para el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico valores de TSH mayor o igual a 2,5 mU/L en el primer trimestre y mayor o igual a 3 mU/L en el segundo trimestre

2.3.3 Autoinmunidad tiroidea durante el embarazo

Se ha asociado a la enfermedad tiroidea con la presencia de trastornos autoinmunes y de igual manera durante el embarazo, afectando de manera importante la función tiroidea (TimI.M. Korevaar, 2019) .

El anticuerpo anti-peroxidasa tiroidea (Ac-TPO) es el más estudiado debido a los resultados adversos que produce durante la gestación, los Ac-TPO actúan como agentes citotóxicos en contra de la peroxidasa mitocondrial tiroidea, que es la enzima encargada de catalizar la reacción de oxidación del ión yoduro a yodo (Machia C, 2018).

Otros anticuerpos detectados son el Ac-Tg y el anticuerpo antireceptor de hormona tiroestimulante, que pueden clasificarse como estimulantes o bloqueantes y su relación con los resultados en población gestante no han sido definidos de manera clara (Machia C, 2018).

La prevalencia para positividad de Ac-TPO y Ac-Tg es del 2 – 17% y pueden estar presentes en gestantes con hipotiroidismo manifiesto, hipotiroidismo subclínico como en aquellas con valores normales de función tiroidea, sin embargo se reportan variaciones en dicha prevalencia según la etnia, encontrando que el Ac-TPO es positivo en el 12% de las pacientes asiáticas, 4%

en las mujeres negras, 12% en las hispanas y el 12% en las mujeres blancas (Laulu S, 2007). Los anticuerpos son capaces de atravesar la barrera placentaria, sin embargo no se han asociado con enfermedad tiroidea fetal (Alexander E, et al, 2017).

Uno de los resultados adversos en mujeres embarazadas y la positividad para Ac-TPO es el parto pretérmino, que se presenta de manera significativa y en mayor número que en aquellas gestantes con resultado negativo para estos anticuerpos, así lo demuestra el meta-análisis que incluyó 47045 participantes publicado en el año 2019, en el que indica un riesgo mayor de parto pretérmino en gestantes con Ac-TPO positivo que en aquellas con análisis negativo para dicho anticuerpo. (OR: 1.33, IC 95%: 1,15-1,56), de igual manera observaron mayor riesgo de presentar partos pretérmino menor a 32 semanas de gestación cuando son Ac-TPO positivo (OR: 2,45 IC 95%: 1,81-3,3) (TimI.M. Korevaar, 2019).

De igual manera, la positivad para trastornos autoinmunes en contra de la función tiroidea, aumenta el riesgo de aborto al compararlo con aquellas con resultado negativo para los anticuerpos anti tiroideos (RR = 2.47, IC95%: 1.77–3.45, P<0.01) (Zhang, Wang, Pan, Teng, & Shan, 2017).

La guía ATA en su publicación del 2017, recomienda realizar mediciones de TSH en mujeres eutiroideas que sean positivas para Ac-TPO cada 4 semanas durante la primera mitad del embarazo; los autores no recomiendan tratamiento con inmunoglobulina intravenosa pero sí indican manejo con levotiroxina cuando existe antecedente de abortos previos en estas mujeres con función tiroidea normal y positivada para anticuerpos antitiroideos (Alexander E, 2017).

2.3.4 Resultados obstétricos y neonatales adversos en pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico

Las hormonas tiroides ejercen un papel fundamental en la regulación normal del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, el hipotiroidismo subclínico se ha asociado a alteraciones

menstruales, anovulación e infertilidad. Los trastornos endocrinológicos tiroideos, interfieren en la secreción normal de gonadotropinas, afectando la estoroidogénesis ovárica. Existe además un aumento en la concentración de TRH, dicha hormona tiene un efecto de retroalimentación positiva frente a la liberación de prolactina, la cual provoca alteración en la liberación de hormona liberadora de gonadotropinas alterando así el correcto funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis (Mateo H, Hernandez L, 2012).

Es conocida la relación que existe entre el hipotiroidismo clínico y los resultados obstétricos adversos, varios autores indican esta incidencia es menor en gestantes con hipotiroidismo subclínico, sin embargo, la prevalencia de resultados obstétricos adversos como el aborto, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, parto pretérmino y preeclampsia, han incrementado en estudios recientes (Teng, Shan, Patil-sisodia, & Cooper, 2013) (Zhang et al., 2017).

La presencia de anticuerpos antitiroideos está asociada de manera significativa con el aborto, incrementando el riesgo de presentarlo hasta cuatro veces más que en las mujeres que no presentan estos trastornos de la inmunidad (Zhang et al., 2017).

Un metaanálisis realizado con 9 artículos sobre los efectos del hipotiroidismo subclínico en el embarazo, identificó que presentar esta patología es un factor de riesgo para presentar aborto ($p < 0,01$), incrementando la probabilidad de presentarlo 1,99 veces más comparado con mujeres eutiroideas (Zhang et al., 2017); incluso las pacientes con Ac-TPO negativos e hipotiroidismo subclínico tuvieron un riesgo significativo de presentar aborto durante su gestación ($p = 0,06$) (Negro et al., 2010).

El hipotiroidismo subclínico también aumenta el riesgo de presentar hasta 3 veces más desprendimiento placentario (Casey et al., 2005) (Usadi & Merriam, 2016) e incrementa 1,29 veces más la probabilidad de nacimiento con neonatos prematuros (TimI.M. Korevaar, 2019) (Begum, 2016) (Casey et al., 2005).

Otro resultado adverso relacionado con el hipotiroidismo subclínico, son los recién nacidos con peso bajo para la edad gestacional, un estudio realizado en 1025 pacientes observó que el 4% de madres con hipotiroidismo subclínico tuvieron neonatos pequeños para la edad gestacional (Carty, Doogan, Welsh, Dominiczak, & Delles, 2017). De igual manera Begum y colaboradores en su estudio de la disfunción tiroidea y los resultados en el embarazo, encontraron la misma asociación de manera significativa en las gestantes con hipotiroidismo subclínico e hipertiroidismo que tuvieron recién nacidos con bajo peso ($p < 0,001$) (Begum, 2016).

Las hormonas tiroideas cumplen funciones en la fisiología cardiovascular y la regulación de la presión arterial, por lo que se relaciona la patología hipertensiva durante el embarazo con el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico (Campos S & J, 2016); estudios a favor de esta hipótesis encontraron asociación estadísticamente significativa entre la pre eclampsia e hipotiroidismo subclínico ($p < 0,001$) (Begum, 2016) (Campos S & J, 2016).

Otras investigaciones encontraron asociación significativa entre el hipotiroidismo subclínico y la presencia de placenta previa (RR: 1.43, 1.04–1.95) (Usadi & Merriam, 2016), asociación con el parto por cesárea y muerte fetal ($p<0,05$) (Begum, 2016).

Estudios han demostrado que las mujeres que desarrollan hipotiroidismo subclínico durante su embarazo, presentan enfermedad tiroidea entre el 19 % y 78% cinco años después de finalizada la gestación (Carty et al., 2017).

2.3.5 Efectos en el neurodesarrollo fetal de la descendencia de madres con hipotiroidismo subclínico

Está demostrada la importancia de la hormona tiroidea en el desarrollo de la corteza cerebral fetal, sin embargo, el feto en sus primeras semanas de vida no sintetiza estas hormonas y depende del aporte materno (Escobar M, Obregón M, 2000). Por este motivo el hipotiroidismo

subclínico durante la gestación se ha asociado a discapacidad intelectual en la descendencia de estas madres.

Una revisión sistemática y metaanálisis llevado a cabo por Willian Thompson y colaboradores en el año 2018, concluyó que el hipotiroidismo subclínico durante la gestación está asociado con indicadores de discapacidad intelectual en la descendencia de estas madres (OR: 2.14, IC 95%: 1.20 - 3.83, P = 0.01) (Thompson et al., 2018).

Otros estudios han demostrado que fetos producto de madres hipotiroideas, tienen una frecuencia incrementada de trastornos de déficit de atención y de autismo (Román G, et al, 2013). (Modesto T, et al, 2015).

Roberto Negro en su revisión del hipotiroidismo subclínico en el embarazo refiere que resulta difícil comparar los resultados de los estudios relacionados con el desarrollo neurológico e intelectual de los niños de estas gestantes, debido a las diferencias en las edades de los pacientes y las pruebas utilizadas, indica además que el hipotiroidismo subclínico, en lugar de reducir el coeficiente intelectual global, puede ejercer efectos perjudiciales en funciones específicas, como la memoria o el rendimiento visuoespacial y de orientación (Negro & Stagnaro-green, 2014).

2.3.6 Factores de riesgo asociados con hipotiroidismo subclínico durante el embarazo

Los anticuerpos anti tiroideos se encuentran en la mayoría de trastornos tiroideos, siendo un determinante importante para desarrollar la enfermedad, lo es de igual manera durante la gestación (Machia C, 2018); estos anticuerpos están presentes en la mayoría de factores de riesgo como el antecedente de familiar de enfermedad tiroidea, el antecedente de aborto previo, la historia de infertilidad y el antecedente personal de otra enfermedad autoinmune como la artritis reumatoidea, el Lupus Eritematoso (LES) y el Síndrome Antifosfolipídico (SAF). De igual manera se ha encontrado mayor asociación de enfermedades autoinmunes a mayor edad,

por lo que la ATA incluye como factor de riesgo para hipotiroidismo gestacional a las madres mayores a 30 años (Alexander E, et al, 2017).

Las pacientes con antecedente de irradiación a nivel de cabeza o cuello tienen más riesgo de desarrollar enfermedad tiroidea debido a la injuria celular directa causada por la irradiación y al daño vascular secundario (Munyo A, López M, 2009).

El aumento del IMC incrementa la concentración de globulinas fijadoras de tiroxina, afectando la fisiología tiroidea durante del embarazo, por lo que estudios relacionan a la obesidad como un factor de riesgo para desarrollar hipotiroidismo durante la gestación (Derakhshan Arash, Shu Huan, et al, 2018).

Por las razones antes descritas, las guías de la ATA y de ACOG sugieren realizar pruebas de función tiroidea únicamente a las gestantes que presentan los factores de riesgo antes mencionados (historia familiar de hipotiroidismo, el antecedente de irradiación en cabeza y cuello, enfermedad autoinmune, infertilidad, antecedente de aborto espontáneo o parto pretermino, la obesidad de la madre al inicio de la gestación y la edad materna mayor a 30 años) (Alex Stagnaro, 2011) (Abalovich et al., 2016) (J Muñoz, S Vorhauer, R Rodríguez, 2019).

Respecto al tema, existe controversia entre la asociación significativa de estos factores de riesgo con la presencia de hipotiroidismo subclínico durante la gestación, por ejemplo la ACOG encontró dicha asociación estadística significativa en gestantes mayores a 35 años ($p = 0,009$) (Casey et al., 2005); pero el estudio realizado por de Diéguez M y colaboradores en un población yodo suficiente de España no evidenció que la edad materna mayor a 30 años incremente el riesgo de presentar hipotiroidismo subclínico durante la gestación ($p=0,32$) (Dieguez M, et al, 2016). De igual manera el estudio SELMA realizado con 2314 pacientes no encontró esta asociación ($p= 0,86$) (Derakhshan Arash, Shu Huan, Broeren Maarten, et al,

2018) y tampoco el estudio de Vaidya y colaboradores (p = 0,55) (Vaidya B, Anthony S, Bilous M, 2007).

En un estudio realizado en 1480 gestantes, donde compararon gestantes sin factores de riesgo con mujeres en periodo de gestación que presentaban uno o más factores de riesgo mencionados en los párrafos anteriores, evidenciaron que únicamente el antecedente familiar de enfermedad tiroidea (OR: 1,44 IC 95%: 1.04 – 1.99, p = 0,031) tuvo asociación para el desarrollo de HSC durante el embarazo (Nazarpour, Tehrani, Simbar, & Tohidi, 2016).

En cuanto a la obesidad pregestacional, el estudio SELMA publicado en el año 2018 y realizado en 2314 mujeres de Suecia, evidenciaron asociación entre mayor IMC e hipotiroidismo subclínico gestacional (p= 0,001) (Derakhshan A. et al, 2018). Mientras que el estudio de Casey y colaboradores realizado con 25756 gestantes no encontró esta asociación (Casey et al., 2005).

2.3.7 Tamizaje selectivo o tamizaje universal en las gestantes para diagnóstico de hipotiroidismo subclínico

Debido a los desenlaces obstétricos adversos causados por la hipofunción tiroidea, Negro y colaboradores en su estudio sobre el screening universal para trastornos tiroideos durante el embarazo, justifica la realización de estudio de hormonas tiroideas en todas las gestantes para detección de hipotiroidismo subclínico al observar que las pacientes con esta patología identificadas a través del tamizaje universal y con tratamiento adecuado, presentaron de manera significativa menos resultados obstétricos adversos secundarios a esta enfermedad (Negro et al., 2010b) (Blumenthal & Eastman, 2016).

La Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia sugieren realizar pruebas de función tiroidea a todas las mujeres gestantes, justifican este hecho debido a que el hipotiroidismo subclínico durante el embarazo

es una enfermedad frecuente, de fácil diagnóstico y para la que se dispone de un tratamiento efectivo, indican además que para el cribado sería suficiente realizar la determinación de la TSH en suero materno y en caso de ser positiva para hipotiroidismo solicitar FT4 (Vila et al., 2012).

Estudios a favor del tamizaje universal, resaltan que al realizar el estudio de TSH únicamente en gestantes con factores de riesgo para enfermedad tiroidea, se pierde un tercio de pacientes con hipotiroidismo subclínico (Nazarpour et al., 2016). Otro estudio indica que se pasa por alto del 30 al 80% de pacientes con enfermedad tiroidea al realizar el estudio únicamente en pacientes con factores de riesgo (Wang et al., 2011).

En contraste a lo anterior, otras sociedades, como la Asociación Americana de Tiroides y la Asociación Americana de Endocrinología Clínica, indican que no hay evidencia suficiente que justifique realizar el screening para hipotiroidismo subclínico en mujeres embarazadas sanas. De igual manera la ACOG, refiere realizar pruebas de función tiroidea únicamente en las gestantes con factores de riesgo (Alexander E, et al, 2017) (Spong, 2005).

En el Ecuador, la guía de práctica clínica de Control Prenatal publicada en el 2015, indica realizar TSH en suero materno en las gestantes con historia o síntomas de enfermedad tiroidea u otras condiciones asociadas con trastornos tiroideos.

2.3.8 Tratamiento del hipotiroidismo subclínico durante la gestación

La Asociación Americana de Tiroides recomienda iniciar tratamiento con levotiroxina en las gestantes con hipotiroidismo subclínico (Alex Stagnaro, 2011).

Los estudios difieren en cuanto a la dosis de levotiroxina, unos autores inician con dosis altas hasta de 150 ug para normalizar de manera rápida los valores de tiroxina materna; otros calculan la dosis de acuerdo al valor de la TSH, si ésta es menor a 5mU/L usan una dosis de 50

ug por día, y aumentan a 75ug si el valor inicial de TSH es mayor a 5mU/L (Negro & Stagnaro-green, 2014).

Estudios han revelado que pacientes con hipotiroidismo subclínico en tratamiento con levotiroxina y que mantienen valores adecuados de TSH disminuyen del 48% al 4% la tasa de abortos (Abalovich et al., 2007) (Maraka S, Singh Ospina N, 2016).

Un estudio multicéntrico aleatorizado realizado con 1975 mujeres en periodo de gestación concluyó que al realizar el tamizaje a todas las embarazadas para identificar aquellas con hipotiroidismo subclínico e iniciar tratamiento con levotiroxina disminuyó de manera significativa el riesgo de aborto ($p < 0,01$) (Liangkun M. et al, 2015).

Otro estudio clínico aleatorizado realizado con 336 mujeres, observó los beneficios del uso de levotiroxina en gestantes con hipotiroidismo subclínico, evidenciando que el bajo peso al nacer y el número de neonatos con APGAR menor a 7 al minuto 5 de vida disminuyó en relación a las gestantes con esta patología que no recibieron tratamiento ($p<0.001$), los autores también encontraron que la muerte fetal intraútero fue menor en las gestantes que recibieron tratamiento, sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Maraka S, Singh Ospina N, 2016).

Se realizó un estudio clínico aleatorizado en gestantes con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico y que eran Ac-TPO negativas, designaron al azar el grupo que recibió tratamiento con levotiroxina y compararon con el grupo de gestantes hipotiroideas que no recibió tratamiento, los autores observaron que el número de las mujeres que tuvieron parto pretérmino fue menor en aquellas que recibieron tratamiento que en las que no lo recibieron (RR: 0.38; IC 95%: 0.15 - 0.98; $p = 0.04$) (Nazarpour et al., 2018)

El estudio clínico realizado por Blumenthal y colaboradores con 1025 gestantes donde el 10% tuvo hipotiroidismo, no encontró que el uso de levotiroxina en las gestantes hipotiroideas

mejores los resultados obstétricos adversos al compararlas con las gestantes eutiroideas (Blumenthal & Eastman, 2016).

La guía ATA 2017 recomienda en los países que tienen estrategia de yodación de la sal, una ingesta de 250 ug de yodo en las mujeres embarazadas, para lograrlo sugieren adicionar a su dieta un suplemento que contenga 150 ug de yodo en forma de yoduro potásico, no recomienda iniciarlo en mujeres hipertiroideas o en aquellas que reciben tratamiento con levotiroxina. Sugieren además realizar análisis con mediciones de la concentración de yodo urinario para evaluar el estado de yodo en las poblaciones, debido a que en el embarazo esta excreción aumenta en relación con la población general. (Alexander E, et al, 2017)

CAPITULO III

METODOLOGIA

3.1 Planteamiento del problema

A nivel de sudamérica, la prevalencia de hipotiroidismo subclínico durante la gestación es mayor a la reportada a nivel mundial. En el Ecuador, un estudio realizado en el Hospital Gineco Obstétrico Luz Elena Arizmendi observó una prevalencia de hipotiroidismo subclínico en embarazadas del 40% (Rivera et al 2016).

La guía de control prenatal del Ecuador del año 2015 basada en las recomendaciones internacionales, recomienda realizar TSH únicamente a aquellas gestantes con factores de riesgo, es importante determinar si los factores de riesgo nombrados en la literatura internacional se asocian con la presencia de hipotiroidismo subclínico en la población local.

3.2 Pregunta de investigación

¿Cuál fue la frecuencia de hipotiroidismo en mujeres gestantes que acuden al Hospital Carlos Andrade Marín y a la Unidad Metropolitana de Salud Sur durante el periodo de noviembre del 2018 a mayo del 2019 y la relación que existió entre el hipotiroidismo subclínico con los factores de riesgo clínicos y demográficos?

3.3 Objetivos

3.3.1 Objetivo general

Identificar la frecuencia de hipotiroidismo en las pacientes embarazadas y la asociación entre el hipotiroidismo subclínico y factores de riesgo clínico y demográfico en las gestantes que acudieron a control por consulta externa en el hospital Carlos Andrade Marín y en la Unidad Metropolitana de Salud Sur

3.3.2 Objetivos Específicos

- Determinar si los factores de riesgo clínico: antecedente familiar de hipotiroidismo, el antecedente de abortos previos, los trastornos autoinmunes, la historia de problemas de infertilidad previa, la obesidad pre gestacional, el antecedente de irradiación en cabeza o cuello estuvieron asociados con el diagnóstico de hipotiroidismo en pacientes gestantes que acudieron a control prenatal en el Hospital Carlos Andrade Marín y Unidad Metropolitana de Salud Sur
- Determinar si el factor de riesgo demográfico, edad mayor a 30 años, estuvo asociado con el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico en gestantes que acudieron a control prenatal en el Hospital Carlos Andrade Marín y Unidad Metropolitana de Salud Sur

3.4 Hipótesis

Los valores elevados de TSH que determinan el diagnóstico de hipotiroidismo durante la gestación no se presentaron únicamente en las embarazadas con factores de riesgo clínicos y demográficos (Edad igual o mayor 30, antecedentes familiares de hipotiroidismo, antecedentes de abortos previos, trastornos autoinmunes, historia de problemas de infertilidad previa, obesidad al inicio del embarazo, antecedente de irradiación en cabeza o en cuello).

3.5 Tipo de estudio

Estudio de casos y controles.

Los casos se conformaron por las pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico, para esto se tomó en cuenta la guía de la Asociación Americana de Tiroides del 2011: embarazadas con menos de 13 semanas de gestación (primer trimestre) y valores de TSH mayor o igual a 2.5 mUl/l y embarazadas entre las 13 y 25 semanas de gestación (segundo trimestre) con valores de TSH mayor o igual a 3 mUI/l

Los controles fueron las pacientes con embarazos menores de 13 semanas de gestación y valores de TSH entre 0.4 mUI/I a 2.5 mUl/l y embarazadas entre las 13 y 25 semanas de gestación con valores de TSH entre 0.4 mUI/I a 3 mUI/l.

3.6 Universo y muestra

Se recogió información de 886 historias clínicas que conformaron el universo del estudio, pertenecían a pacientes que acudieron a control prenatal en el Hospital Carlos Andrade Marín y Unidad Metropolitana de Salud Sur de la ciudad de Quito durante el periodo de noviembre de 2018 a mayo de 2019. Se excluyeron 87 historias clínicas que reportaron un diagnóstico previo de enfermedad tiroidea, 99 fichas de pacientes que no pertenecían a la nacionalidad ecuatoriana, 80 que se encontraban cursando el tercer trimestre de su embarazo y 18 que tuvieron resultados de laboratorios que no pertenecían a la Unidad Metropolitana de Salud Sur; por lo tanto, la muestra del estudio fue de 602. Los casos fueron 199 gestantes y los controles estuvieron conformados por 403 mujeres embarazadas, con una relación de un caso por cada 2 controles.

3.7 Criterios de inclusión

Mujeres que cursaban el primer y segundo trimestre de embarazo que acudieron a control prenatal del Hospital Carlos Andrade Marín y de la Unidad Metropolitano de Salud Sur y fueron ecuatorianas

3.8 Criterios de exclusión

Gestantes que cursaban el tercer trimestre del embarazo

Pacientes embarazadas que tuvieron diagnóstico de enfermedad tiroidea previa

Embarazadas de otras nacionalidades

Resultados que no pertenecían a los laboratorios del Hospital Carlos Andrade Marín y a la Unidad Metropolitana de Salud Sur

3.9 Operacionalización de las variables

VARIABLE	DEFINICION	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA
Grupo de edad	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de una persona hasta la fecha		Años cumplidos	< 30 años ≥ 30 años
Semanas de gestación	Período de tiempo comprendido entre la concepción y la fecha actual		Semanas de Gestación cumplidas	1 Trimestre= 4-12 Semanas 2 Trimestre= 13-24 Semanas 3 Trimestre= 25-38 Semanas
Antecedente familiar de hipotiroidismo	Registro de las relaciones entre los miembros de una familia junto con sus antecedentes médicos (hipotiroidismo)		Presencia o no de antecedente familiar de hipotiroidismo	Con antecedente familiar Sin antecedente familiar
Antecedente de abortos previos espontáneos	Pérdida anterior de embarazo antes de la semana 20 de gestación		Presencia o no de aborto previo	Con antecedente de aborto Sin antecedente de aborto
Trastornos Autoinmunes	Si existe en la paciente enfermedad autoinmune diagnosticada	Enfermedades autoinmunes: Síndrome antifosfolipídico (SAF) Lupus Eritematoso Sistémico (LES) Artritis Reumatoidea	Diagnóstico o no de enfermedad autoinmune	Positivo Negativo
Historia de Infertilidad	Antecedente de embarazo con técnicas de reproducción asistida o tratamiento para fertilidad		Embarazo actual o anteriores con tratamiento para fertilidad	Historia de infertilidad previa No historia de infertilidad
IMC	Razón matemática que asocia la masa corporal y la talla IMC. Se calculará con las tablas de la OMS el peso pregestacional para el cálculo del IMC	**Obesidad pregestacional**: IMC ≥ 30	Peso/(Talla)^2	Bajo peso= IMC < 18.5 Peso normal= IMC 18.5 – 24.99 Sobrepeso= IMC 25 – 29.9

				Obesidad I =IMC 30 – 34.9 **Obesidad II** = IMC 35 – 39.9 **Obesidad III** =IMC > 40
Irradiación en cabeza y cuello	Antecedente de radioterapia a nivel de cabeza y cuello			Positivo Negativo
Hipotiroidismo	Enfermedad caracterizada por la disminución de la función tiroidea que se presenta con aumento de la TSH durante la gestación actual		Valor de TSH para diagnóstico de hipotiroidismo: 1º trimestre: ≥ 2.5 mUI/ml 2º trimestre: ≥ 3 mUI/ml	Con hipotiroidismo Sin hipotiroidismo

3.10 Procedimiento de recolección de la información

Los datos fueron tomados de las historias clínicas del Hospital Carlos Andrade Marín y de la Unidad Metropolitana de Salud Sur, mediante un formulario que facilitó el ingreso de estos a la base de datos. En el formulario se anotaron la edad gestacional que se calculó según la fecha de última menstruación o mediante la primera ecografía. Se anotaron los datos de los factores de riesgo demográficos (edad) y los factores clínicos (antecedente familiar de hipotiroidismo, antecedente de abortos previos, antecedente personal de trastorno autoinmune, historia de infertilidad, obesidad pregestacional y el antecedente de irradiación cervical).

La obesidad pregestacional se obtuvo del IMC superior a 30, éste IMC se calculó con el reporte de la talla y el peso maternos pregestacional (peso en el primer trimestre de gestación y en los casos que no acudieron en el primer trimestre, se calculó mediante las tablas de la OMS según talla y edad gestacional).

Por último, se registró el valor de TSH para la clasificación de hipotiroidismo según la edad gestacional.

Posteriormente estos datos se ingresaron en la base de datos de Excel y luego fueron exportados al programa estadístico SPSS para su análisis uni y bivarial.

3.11 Plan de análisis

El análisis de las variables cuantitativas se presentó mediante el cálculo de promedios, desvío estándar, rangos y medianas representados en gráficos y tablas. Los resultados obtenidos con las variables cualitativas se muestran en frecuencias y porcentajes

El análisis bivarial e inferencial se logró mediante la prueba del Chi cuadrado. El nivel de asociación entre las variables se obtuvo mediante el Odds Ratio con un intervalo de confianza del 95%, se tomaron en cuenta los resultados con un valor p menor a 0,05 como estadísticamente significativo.

3.12 Aspectos bioéticos

Los investigadores garantizamos la confidencialidad y anonimato de los datos obtenidos de las historias clínicas.

No existió contacto directo con la paciente y los datos se obtuvieron de las historias clínicas, por lo tanto, no se aplicó el consentimiento informado. El proceso de recolección de la muestra se inició posterior a la aprobación del consejo de bioética universitario y de los departamentos de docencia de cada hospital. Los datos obtenidos fueron manejados con códigos, números de historias clínicas sin revelar la información privada de la paciente.

Los autores declaran que no existe conflicto de interés

CAPITULO IV

RESULTADOS

4.1 Participantes

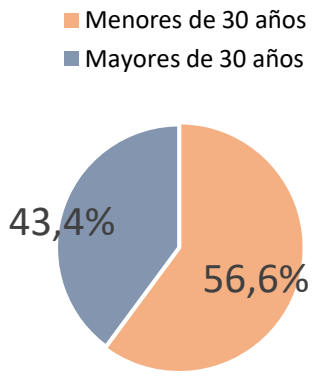
El estudio se realizó en 602 mujeres que cursaban el primer y segundo trimestre de gestación, de las cuales el 50,1% (n=302) fueron atendidas en el Hospital Carlos Andrade Marín (HCAM) y el 49,8% (n=300) en la Unidad Metropolitana de Salud Sur (UMSS)

4.2 Características demográficas y clínicas

La edad media de las pacientes fue 28,2 años (DE±7.0), en un rango de 14 y 45 años. El 43,4% de las pacientes superó los 30 años. (Gráfico 1)

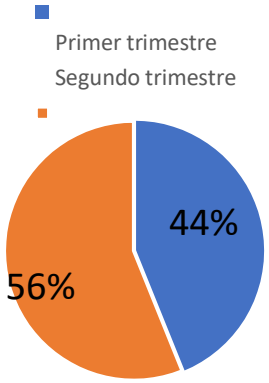
Las pacientes cursaron edades gestacionales entre 4.4 y 25 semanas de embarazo (M=14.06; DE±5.4). El grupo más frecuente estuvo representado por las pacientes del segundo trimestre, con un 56% (Gráfico 2)

Gráfico 1
Pacientes atendidas en HCAM y UMSS, noviembre 2018 a mayo 2019 segun la edad



Fuente: Base de datos 2018-2019
Elaborado por: Patiño D, Ramírez J

Gráfico 2
Pacientes atendidas en HCAM y UMSS, noviembre 2018 a mayo 2019 según semanas de gestación

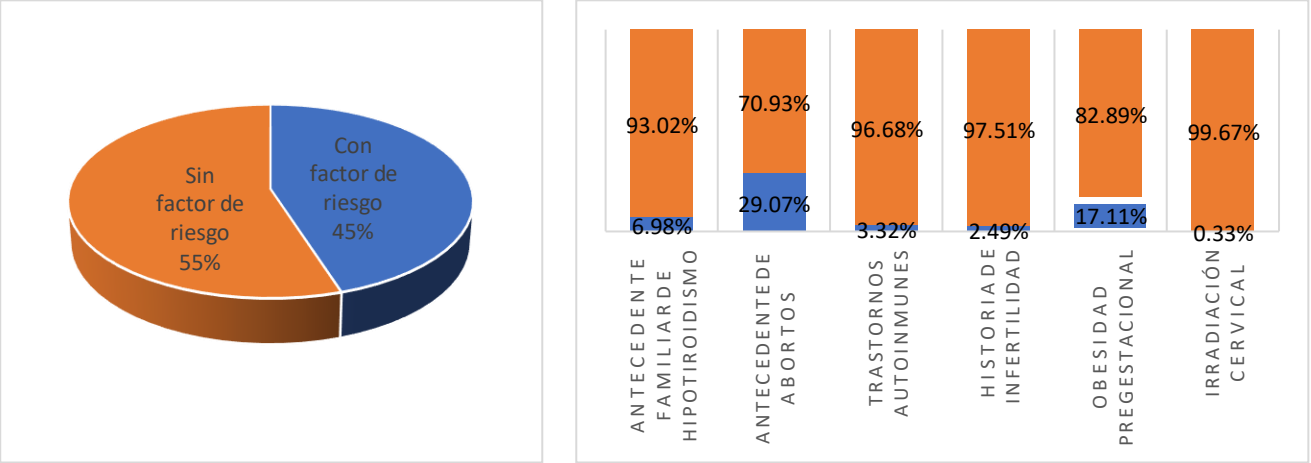


Fuente: Base de datos 2018-2019
Elaborado por: Patiño D, Ramírez J

El 55% de las pacientes no presentó ningún factor de riesgo clínico, mientras que el 45% mostró por lo menos un factor de riesgo, siendo el más frecuente el antecedente de aborto previo 29,07%, seguido de la obesidad pregestacional en el 17,11% de los casos.

Gráfico 3

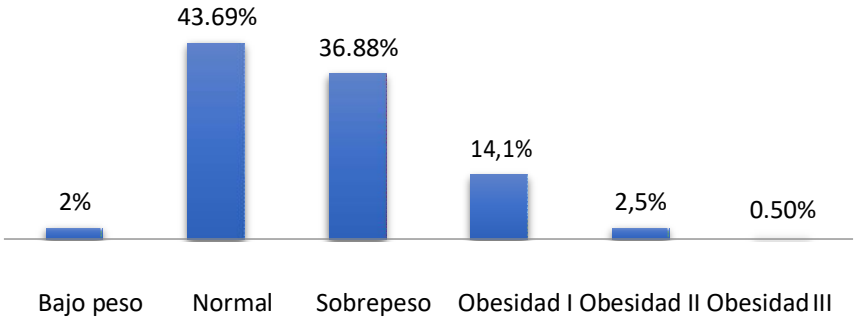
Pacientes atendidas en HCAM y UMSS, noviembre 2018 a mayo 2019 según factores de riesgo



Fuente: Base de datos 2018-2019
Elaborado por: Patiño D, Ramírez J

El promedio del IMC pregestacional fue 25,8 (DE±4,3) con un rango de 15,19 a 43,7, el 36,8% presentó sobrepeso y el 17,1% obesidad en diferentes grados (Gráfico 4)

Gráfico 4
Pacientes atendidas en HCAM y UMSS, noviembre 2018 a mayo 2019 según IMC

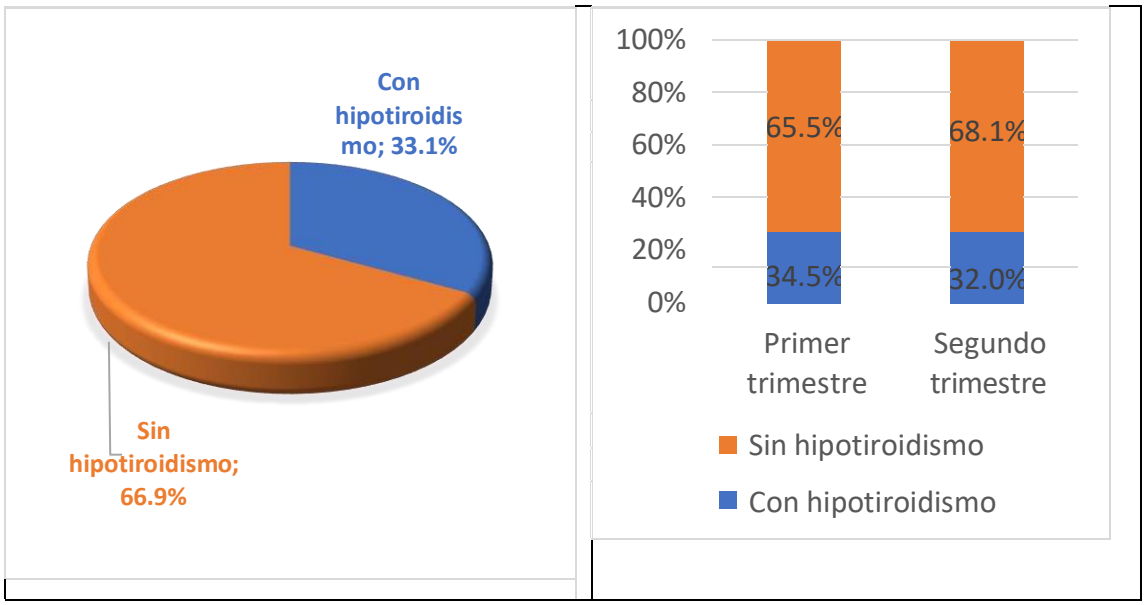


Fuente: Base de datos 2018-2019
Elaborado por: Patiño D, Ramírez J

4.3 Frecuencia de hipotiroidismo subclínico

Los valores de TSH presentaron una media de 2,43 mlU/ml (DE± 1,49), con un rango entre 0.1 mlU/ml y 19.3 mlU/ml. El 33.1% de las mujeres en periodo de gestación presentó hipotiroidismo subclínico (n=199 pacientes) (Gráfico 5). En el primer trimestre de embarazo, el 34,5% de las gestantes mostró hipotiroidismo subclínico y el 32% lo hizo durante el segundo trimestre. (Gráfico 5).

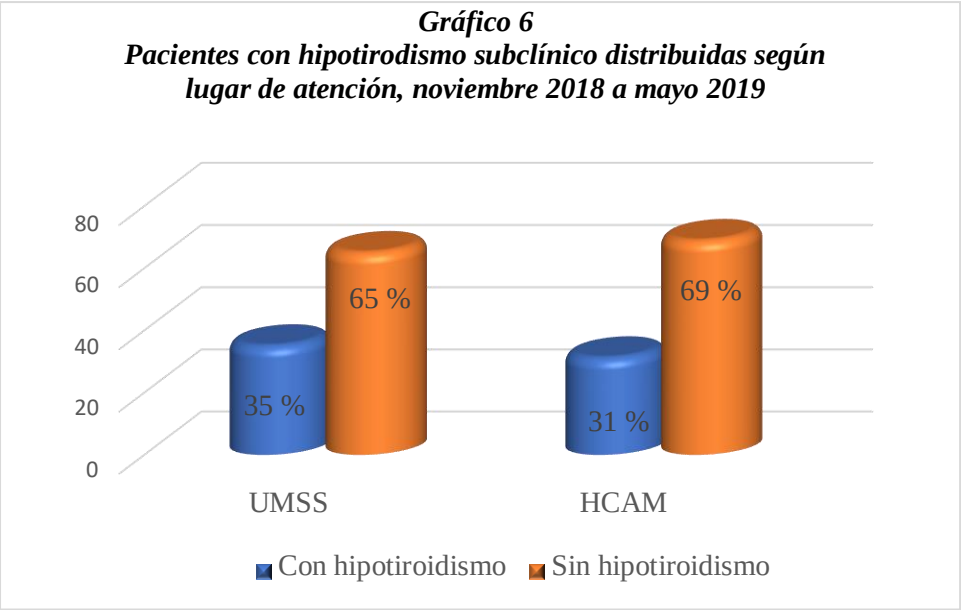
Gráfico 5. Frecuencia de hipotiroidismo en las pacientes atendidas en HCAM y UMSS, noviembre 2018 a mayo 2019.



Fuente: Base de datos 2018-2019
Elaborado por: Patiño D, Ramírez J

El diagnóstico de hipotiroidismo subclínico fue más frecuente en las gestantes atendidas en la Unidad Metropolitana de Salud Sur (UMSS) con un porcentaje del 35%. Las mujeres embarazadas que acudieron a control prenatal en el Hospital Carlos Andrade Marín (HCAM) y que presentaron hipotiroidismo subclínico fue del 31% (Gráfico 6)

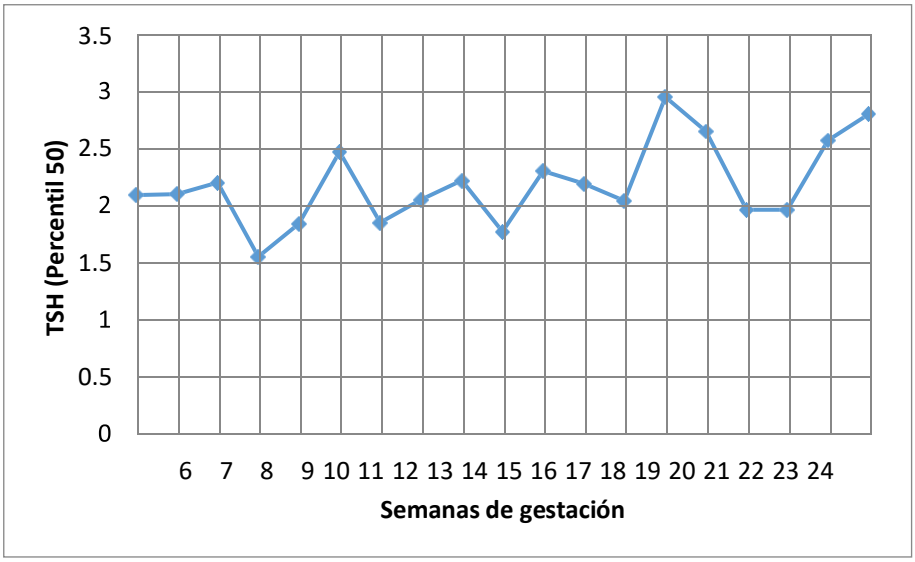
Gráfico 6
Pacientes con hipotirodismo subclínico distribuidas según lugar de atención, noviembre 2018 a mayo 2019



Fuente: Base de datos 2018-2019
Elaborado por: Patiño D, Ramírez J

Se agrupó la mediana de los valores de TSH en cada semana de embarazo y se observó que su valor más bajo fue en la semana 9 de gestación (TSH 1,55 mU/L) (Gráfico 7)

Gráfico 7
Valores de la mediana de TSH según semanas de gestación, en las pacientes atendidas en HCAM y UMSS, noviembre 2018 a mayo 2019

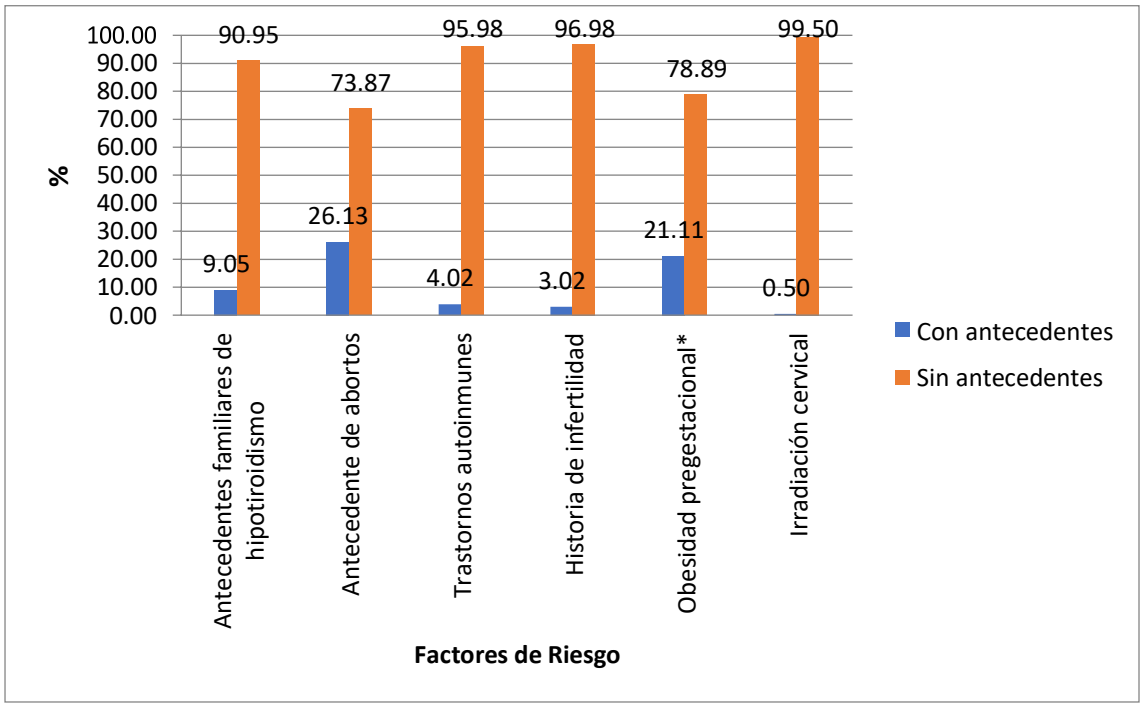


Fuente: Base de datos 2018-2019
Elaborado por: Patiño D, Ramírez J

4.4 Factores de Riesgo en las pacientes con hipotiroidismo subclínico

En las pacientes con hipotiroidismo subclínico, el factor de riesgo clínico más común fue el antecedente de aborto con un 26.13%, seguido de obesidad pregestacional en el 21,11% y el tercer factor de mayor prevalencia fue el antecedente familiar de hipotiroidismo con un 9.05%. (Gráfico 8)

Gráfico 8
Pacientes con hipotiroidismo subclínico distribuidas según factores de riesgo clínico, HCAM y UMSS, noviembre 2018 a mayo 2019



Fuente: Base de datos 2018-2019
Elaborado por: Patiño D, Ramírez J

4.5 Análisis bivarial e inferencial

4.5.1 Asociación entre edad e hipotiroidismo subclínico

La edad no constituyó un factor de riesgo para hipotiroidismo (p=0,82), se observó un porcentaje similar de la enfermedad entre las mayores y menores de 30 años (32,6% y 33,4%). (Tabla 1)

Tabla 1.
Asociación edad mayor a 30 años e hipotiroidismo en las pacientes atendidas en HCAM y UMSS, noviembre 2018 a mayo 2019

		Con Hipotiroidismo n=199		Sin Hipotoroidismo n=403		Total		OR	IC 95%	p
		n	%	n	%	n	%			
Edad	Mayores de 30 años	85	32.6	176	67.4	261	100	0.962	0.68 - 1.35	0.823
	Menores de 30 años	114	33.4	227	66.6	341	100			

Fuente: Base de datos 2018-2019
Elaborado por: Patiño D, Ramírez J

4.5.2 Asociación entre factores clínicos e hipotiroidismo

Los factores de riesgo como: antecedentes familiares de hipotiroidismo, antecedentes de aborto, trastornos autoinmunes, historia de infertilidad e irradiación cervical, no tuvieron asociación estadísticamente significativa con la presencia de hipotiroidismo subclínico durante el embarazo ($p > 0.05$) (Tabla 2).

La obesidad pregestacional, fue el único factor de riesgo estadísticamente significativo asociado con el hipotiroidismo subclínico ($p = 0.026$) (OR: 1,65 IC 95%: 1,065 – 2,58).

Tabla2.
Asociación entre factores clínicos e hipotiroidismo en las pacientes atendidas en HCAM y UMSS, noviembre 2018 a mayo 2019

		Con Hipotiroidismo n=199		Sin Hipotiroidismo n=403		Total n=602		OR	IC 95%	p
		n	%	n	%	n	%			
Antecedentes familiares de hipotiroidismo	SI	18	42.9	24	57.1	42	100	1.570	0.83-2.97	0.162
	NO	181	32.3	379	67.7	560	100			
Antecedente de abortos	SI	52	29.7	123	70.3	175	100	0.805	0.55-1.17	0.264
	NO	147	34.4	280	65.6	427	100			
Trastornos autoinmunes	SI	8	40	12	60	20	100	1.36	0.54-3.39	0.502
	NO	191	32.8	391	67.2	582	100			
Historia de infertilidad	SI	6	40	9	60	15	100	1.36	0.47-3.87	0.563
	NO	193	32.9	394	67.1	587	100			
Obesidad pregestacional*	SI	42	42.9	56	57.1	103	100	1.65	1.06-2.58	**0.026**
	NO	157	31.2	347	68.8	499	100			
Irradiación cervical	SI	1	50	1	50	2	100	2.03	0.12-3.92	0.610
	NO	198	33	402	67	600	100			

Fuente: Base de datos 2018-2019
Elaborado por: Patiño D, Ramírez J

De todas las pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico, el 30,5% de gestantes no tuvieron factores de riesgo, sin embargo desarrollaron la enfermedad. Se observó que no existió asociación estadística entre las pacientes con uno o más factores de riesgo clínicos con aquellas sin factores de riesgo para desarrollar hipotiroidismo (p = 0,37) (Tabla 3).

Tabla3.
Asociación entre pacientes con uno o más factores de riesgo e hipotiroidismo, en las pacientes atendidas en HCAM y UMSS, noviembre 2018 a mayo 2019

	Con Hipotiroidismo = 199		Sin Hipotiroidismo = 403		Total		OR	IC	p
	n	%	N	%	n	%			
Con uno o más factores de riesgo	95	35.4	175	64.6	270	100	1,90	0.83-1.67	0,317
Sin factores de riesgo	104	30.5	228	69.5	332	100			

Fuente: Base de datos 2018-2019
Elaborado por: Patiño D, Ramírez J

CAPITULO V

DISCUSION

El hipotiroidismo subclínico, es la elevación de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), con valores de una tiroxina libre (T4) normal. Para el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico, el presente estudio tomó como valores de referencia los establecidos por la guía de la Asociación Americana de Tiroides del 2011, que establece que un valor de TSH superior a 2,49 mU/L en el primer trimestre de embarazo (menos de 13 semanas de gestación) es indicativo de hipotiroidismo subclínico y en el segundo trimestre de gestación (mayor a 12,6 semanas de gestación), un valor de TSH mayor a 2,99 mU/L.

A nivel mundial, el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG), estima una prevalencia de hipotiroidismo subclínico entre el 2 al 5%, que contrasta con la frecuencia del 33.1% obtenida en la presente investigación.

En el estudio realizado en el Hospital Gineco-Obstétrico de Nueva Aurora (Quito), en pacientes con características similares, se encontró una prevalencia de hipotiroidismo subclínico del 40%.

Valores de prevalencia similares al presente estudio se han observado en Chile, donde el 35% de mujeres presentó hipotiroidismo subclínico durante el embarazo, en México según cifras publicadas por el Instituto Nacional de Perinatologia, el 21,1% de gestantes presentan esta patología. En un estudio realizado en Colombia en gestantes del eje cafetero entre el 2014 y el 2017, se encontró una prevalencia de hipotiroidismo subclínico del 15,99 %.

En España se reportan datos de la frecuencia de hipotiroidismo subclínico hasta del 10% Estos datos demuestran la gran variabilidad de resultados respecto a la prevalencia de

hipotiroidismo subclínico que puede estar justificada por diferencias sociodemográficas de la población y factores ambientales.

La edad mayor a 30 años, el antecedente de abortos previos, la obesidad pregestacional y el antecedente familiar de trastorno tiroideo fueron los factores de riesgo que se presentaron con mayor frecuencia en el presente estudio en mujeres con hipotiroidismo (32,6%, 26,1%, 21,1% y 9% respectivamente), datos similares al estudio realizado en Irán en el 2013, donde se encontró que los factores de riesgo más prevalentes en las gestantes con hipotiroidismo subclínico fueron: el tener más de 30 años de edad (30,7%), la historia de aborto previo (16,5%) y el tener antecedente familiar de algún desorden tiroideo con un 11,4%.

La edad materna mayor a 30 años se considera un factor de riesgo para enfermedad tiroidea, ya que se ha observado un riesgo incrementado de enfermedad autoinmune a mayor edad en la población general, sin embargo estos hallazgos no se han podido confirmar durante el embarazo, así lo afirmó el estudio realizado por Diéguez M y colaboradores, donde la edad materna mayor a 30 años no incrementó el riesgo de presentar hipotiroidismo subclínico (p=0,32); el estudio SELMA realizado con 2314 pacientes de igual manera no encontró esta asociación (p= 0,86), de manera similar en el estudio de Vaidya y colaboradores no hubo asociación (p = 0,55). Resultados que concuerdan con los hallazgos del presente estudio, que no encontró diferencia estadísticamente significativa entre la edad mayor a 30 años e hipotiroidismo subclínico (p= 0,95). Sin embargo el estudio realizado en el Hospital Nueva Aurora del Sur de Quito evidenció que las pacientes con edades entre 20 a 29 años y mayores a 40 años tuvieron asociación significativa con la presencia de hipotiroidismo subclínico (p < 0,05)

Los trastornos de la inmunidad como la presencia de anticuerpos antitiroideos, se consideran un factor de riesgo que aumenta la probabilidad de presentar enfermedad tiroidea. Estos

trastornos de la inmunidad también son hereditarios y suelen presentarse de manera conjunta con otras enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoidea, SAF y LES; además están presentes en las mujeres con infertilidad y con abortos recurrentes; por tal motivo la ACOG, ATA y la Asociación Americana de Endocrinología Clínica catalogan al antecedente familiar de hipotiroidismo, el antecedente de aborto previo, la presencia de trastorno autoinmune la historia de infertilidad como factores de riesgo para hipotiroidismo.

Otro factor de riesgo que se asocia con hipotiroidismo subclínico es la obesidad pregestacional, debido a que el aumento del IMC incrementa la concentración de globulinas fijadoras de tiroxina, afectando la fisiología tiroidea durante del embarazo.

La irradiación a nivel de cabeza y cuello tiene repercusión sobre la función tiroidea debido a la injuria celular directa causada por la irradiación y al daño vascular secundario. Estudios de seguimiento de 4 y 8 años posterior a la irradiación, encontraron que el 48% de los pacientes desarrollaron hipotiroidismo clínico y un 11% presentaron hipotiroidismo subclínico. Por estos antecedentes, se considera a la irradiación cervical como un factor de riesgo para desarrollar hipotiroidismo subclínico.

A pesar de que las sociedades americanas relacionan al hipotiroidismo con los factores de riesgo descritos, pocos son los estudios que demuestran la asociación de estos factores con el hipotiroidismo subclínico. Los estudios donde se analizaron factores de riesgo observaron que solo se presentó hipotiroidismo gestacional, en las mujeres con antecedente familiar de disfunción tiroidea ($p < 0,05$); en el estudio SELMA la única asociación se encontró con el aumento del IMC ($p = 0,001$). El estudio realizado por Vaidya y colaboradores en el 2007 encontró asociación estadística significativa con el antecedente de enfermedad autoinmune ($p = 0,016$).

En el presente estudio se encontró que los factores de riesgo clínicos como: antecedentes familiares de hipotiroidismo, antecedente de abortos, trastornos autoinmunes, historia de infertilidad, irradiación cervical, no tuvieron asociación estadísticamente significativa para desarrollar hipotiroidismo subclínico durante el embarazo. Tampoco hubo asociación estadística significativa al analizar de manera conjunta la presencia de uno o más factores de riesgo con las embarazadas sin factores de riesgo (p= 0,317). Resultados similares se obtuvieron en un estudio chileno, donde los factores de riesgo de manera individual o asociada, no fueron determinantes para presentar hipotiroidismo subclínico. Un estudio aleatorizado realizado en Italia con 4562 pacientes no encontró diferencia significativa entre las pacientes con y sin factores de riesgo que presentaron hipotiroidismo durante su embarazo (p= 0,31). Un estudio multicéntrico realizó un modelo de predicción clínica de hipofunción tiroidea durante el embarazo basado en factores de riesgo y concluyeron que no es posible dicha predicción cuando se toma en cuenta únicamente los factores de riesgo mencionados. De manera similar Wang y colaboradores no encontraron asociación estadística entre los factores de riesgo analizados en este estudio con la presencia de hipotiroidismo subclínico durante la gestación (p > 0,05).

En el presente estudio la obesidad pregestacional fue el único factor asociado con hipotiroidismo subclínico (p=0.026). Resultados similares se demostraron en el estudio SELMA publicado en el 2018 y realizado en 2314 mujeres de Suecia, donde evidenciaron asociación entre mayor IMC e hipotiroidismo (p= 0,001).

A pesar de que existen pruebas sobre los efectos nocivos de la deficiencia tiroidea sobre el binomio madre-feto, asociándolo a diversas complicaciones obstétricas y del desarrollo neuropsicológico deficiente del feto, la ACOG, la Asociación Americana de Tiroides y la

Asociación Americana de Endocrinología Clínica únicamente recomiendan el tamizaje selectivo o basado en factores de riesgo.

Otras corrientes alrededor del mundo justifican realizar un tamizaje universal y no solo basado en los factores de riesgo, proponiendo que la incidencia e impacto del hipotiroidismo y la facilidad de su diagnóstico y tratamiento para prevenir los eventos adversos asociados y es un justificativo suficiente para realizar dicho tamizaje hasta las primeras nueve semanas de gestación o en la primera consulta prenatal.

Los trabajos que respaldan el tamizaje universal mencionan, que al estudiar solo a la población con factores de riesgo, se pierden entre el 30 al 80% de pacientes gestantes que requieren tratamiento, otro estudio indica que al realizar únicamente el tamizaje selectivo, un tercio de las gestantes con trastornos tiroideos no serían identificadas, incluido el hipotiroidismo subclínico donde el 11,8% se perderían del diagnóstico si no se usa el screening universal.

La guía de práctica clínica de control prenatal del Ecuador refiere que se debe solicitar pruebas de función tiroidea únicamente a las gestantes con historia o síntomas de enfermedad tiroidea u otras condiciones asociadas con trastornos tiroideos. La prevalencia elevada de hipotiroidismo subclínico encontrada en la población estudiada que es mayor a las tasas reportadas en otros países y la falta de asociación estadísticamente significativa entre los factores demográfico y clínicos, son razones para señalar que no es necesario tener un factor de riesgo para desarrollar hipotiroidismo subclínico durante el embarazo, demostrando que el tamizaje universal, sería la estrategia más adecuada para el diagnóstico de hipotiroidismo en pacientes gestantes.

La guía ATA en su última edición toma en cuenta para el diagnóstico de hipotiroidismo durante el embarazo, los mismos valores de referencia usados en mujeres no gestantes (valor de TSH mayor o igual a 4 mU/L), sin embargo sugieren que se deberían realizar estudios en cada población para establecer el valor adecuado en mujeres embarazadas. En el país no existen estudios que demuestren los valores de TSH de referencia en la población gestante.

En Chile observaron que la mediana del valor de TSH fue menor en el primer trimestre, un boletín de la ACOG encontró valores similares entre la semana 9 a la 13 de gestación; estos valores de TSH disminuidos al final del primer trimestre coinciden con el pico más alto de la BHCG que presenta en las mismas semanas de embarazo. El presente estudio no tomó en cuenta valores de BHCG, pero sí observó, al igual que los estudios anteriores, que la mediana de la TSH en la semana 9 de gestación fue el valor más bajo (1,55mU/L), lo que justificaría usar los valores publicados en las anteriores guías de la ATA (TSH mayor o igual a 2,5 mU/L en el primer trimestre y mayor a 2,99 mU/L en el segundo trimestre) para el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico durante la gestación.

En Ecuador un estudio realizado en la maternidad Nueva Aurora del Sur de Quito con 210 gestantes, también encontró que los valores de TSH fueron menores en el primer trimestre (2,36 mU/L) en relación al segundo trimestre (2,82mU/L)

No existen estudios de gran magnitud realizados en gestantes de Sudamérica con hipotiroidismo subclínico en los que se compare las características demográficas entre las embarazadas de los diferentes países, a diferencia de los estudios realizados en Europa en donde las investigaciones en mujeres gestantes revelan que existen diferencias significativas entre las características clínicas y demográficas de las embarazadas de los países bajos ($p < 0,01$), de igual manera sucede con los valores de la TSH que varían de manera significativa

entre las gestantes de estos países ($p < 0,01$). Las diferencias étnicas son un determinante importante en el desarrollo de hipotiroidismo subclínico.

El estudiar la presencia de anticuerpos antitiroideos en población gestante, nos permitiría identificar el real impacto de la enfermedad autoinmune en el hipotiroidismo.

El metabolismo del yodo ejerce un papel fundamental en la patología tiroidea. El país fue zona endémica de déficit de yodo, el cual fue remediado con políticas públicas de yodación de sal, sin embargo en el Ecuador no existen estudios que determine la concentración de yodo urinario en las gestantes, donde se podrían identificar déficits que tendrían repercusión sobre la gestante y su producto, tomando en cuenta que el requerimiento de yodo se incrementa durante el embarazo.

Al realizar el análisis estadístico, se observó que uno de los limitantes del estudio fue que factores de riesgo como irradiación cervical, historia de infertilidad y trastornos autoinmunes pudieron tener un muestreo poco representativo.

Al realizar la recolección de la muestra en las dos casas de salud, en el periodo comprendido del estudio, se encontró historias clínicas con datos incompletos por lo que tuvieron que ser excluidas de nuestro estudio.

Otro limitante del estudio fue que los resultados reportados de TSH, fueron informados en dos casas de salud distintas, que siguen normas de recolección de muestra y procesamiento diferentes.

CAPITULO VI

CONCLUSIONES

- La frecuencia de hipotiroidismo subclínico en mujeres gestantes con y sin factores de riesgo, que acudieron a control prenatal, en el Hospital Carlos Andrade Marín y en la Unidad Metropolitana de Salud Sur, durante Noviembre 2018 hasta Mayo 2019, fue del 33,1%.
- La obesidad pregestacional tiene una asociación estadísticamente significativa como factor de riesgo para hipotiroidismo subclínico en gestantes. Otros factores de riesgo como antecedentes familiares de hipotiroidismo, antecedentes de aborto, trastornos autoinmunes, historia de infertilidad e irradiación cervical, no tuvieron asociación estadísticamente significativa con el hipotiroidismo subclínico.

CAPITULO VII

RECOMENDACIONES

- Después de evidenciar la frecuencia elevada de hipotiroidismo subclínico en la población estudiada y que contrasta con la reportada a nivel mundial, recomendamos realizar estudios con un tamaño de muestra mayor que permita extrapolar los resultados a la población nacional.
- Debido a la baja asociación entre factores de riesgo e hipotiroidismo subclínico durante el embarazo, recomendamos realizar en todas las gestantes mediciones de TSH, para asegurar el diagnóstico y ofrecer un tratamiento oportuno.
- Al observar un valor de TSH más bajo en el primer trimestre, este estudio es un preámbulo para futuras investigaciones en las que se asocie el nivel de TSH con el valor de la BHCG, con la presencia de anticuerpos antitiroideos y con el estado del IMC al inicio de la gestación para determinar los valores de referencia de las hormonas tiroideas en las mujeres embarazadas del Ecuador.
- Exhortamos a las mujeres a mantener un estilo de vida saludable que evite la obesidad, ya que incrementará el riesgo de hipotiroidismo subclínico durante su embarazo.
- Se recomienda realizar estudios que incluyan entre los factores de riesgo el antecedente de fumar, debido a investigaciones que han encontrado esta relación con incremento del hipotiroidismo subclínico gestacional
- Se recomienda realizar estudios a gran escala que indiquen la prevalencia de anticuerpos antitiroideos en las mujeres ecuatorianas en edad reproductiva y así determinar el verdadero impacto de la autoinmunidad en nuestra población.
- Durante el embarazo la secreción urinaria de yodo incrementa, el país requiere estudios que indiquen esta prevalencia para determinar su impacto durante la gestación.

- A nivel nacional, se necesitan estudios que indiquen la dosis ideal de levotiroxina y el verdadero impacto en las gestantes con hipotiroidismo subclínico para prevenir los eventos adversos relacionados de esta patología

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abalovich, M., Alcaraz, G., Ase, E., Bergoglio, L., Cabezon, C., Gutierrez, S., … Silva, C. (2016). Thyroid and pregnancy guidelines, *3*(1), 5–15.

Abalovich, M., Amino, N., Barbour, L. A., Cobin, R. H., De Groot, L. J., Glinoer, D., … Stagnaro-Green, A. (2007). Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *92*(8_supplement), s1–s47. https://doi.org/10.1210/jc.2007-0141

Alex Stagnaro, et all. (2011). Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *THYROID*, *21*(10), 131–148. https://doi.org/10.1089/thy.2011.0087

Alexander E, Elizabeth. Pearce, Gregory. Brent, et all. (2017). Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *THYROID*, *27*(3), 1466–1467. https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.173351

Armando G., Meléndez, G., Betanzos, R. R., Pedraza, V. S., Segovia, A., Francisca, C., … Montaño, S. A. (2010). Hipotiroidismo. *Med Int Mex*, *26*(5), 462–471.

Begum, F. (2016). Thyroid Dysfunction And Pregnancy Outcome. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, *15*(9), 7–10. https://doi.org/10.9790/0853-1509020710

Blumenthal, N. J., & Eastman, C. J. (2016). Beneficial Effects on Pregnancy Outcomes of Thyroid Hormone Replacement for Subclinical Hypothyroidism. *Tyroid Research*, *177*, 77–83. https://doi.org/10.1155/2017/4601365

Campos S, G., & J, G. L. (2016). Association between Subclinical Hypothyroidism and Hypertensive Pregnancy-induced disease. *Ginecol Obstet Mex*, *84*(7), 413–419.

Carty, D. M., Doogan, F., Welsh, P., Dominiczak, A. F., & Delles, C. (2017). Thyroid stimulating hormone (TSH) >2 . 5 mU / l in early pregnancy : Prevalence and subsequent outcomes. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, *210*, 366–369. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.01.048

Casey, B. M., Dashe, J. S., Wells, C. E., Mcintire, D. D., Byrd, W., Leveno, K. J., &

Cunningham, F. G. (2005). Subclinical Hypothyroidism and Pregnancy Outcomes. *The American College of Obstetricians and Gynecologists.*, *105*(2), 239–245. https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000152345.99421.22

Dashe, J. S., Casey, B. M., Wells, C. E., & Mcintire, D. D. (2005). Thyroid-Stimulating Hormone in Singleton and Twin Pregnancy : Importance of Gestational Age – Specific Reference Ranges, *106*(4), 753–757.

Derakhshan Arash, Shu Huan, Broeren Maarten, Poortere Ralph, P. R., & Demeneix Barbara, et al. (2018). Reference Ranges and Determinants of Thyroid Function During Early Pregnancy: The SELMA Study. *J Clin Endocrinol Metab*, *103*(September), 3548–3556. https://doi.org/10.1210/jc.2018-00890

Dieguez Marta, Herrero Ana, Avello Noelia, Suarez Patricio, Delgado Elias, M. E. (2016). Prevalence of thyroid dysfunction in women in early pregnancy : does it increase with maternal age ? *Clinical Endocrinology*, (84), 121–126. https://doi.org/10.1111/cen.12693

Garber JR, Cobin RH, Gharib H. (2012). Diagnosis of and screening for hypothyroidism in nonpregnant adults. *Thyroid*, *22*(12), 1200.

Hidalgo, S. (2013). Thyroid disorders in pregnancy. *REV. MED. CLIN. CONDES*, *24*(5), 761–767. Retrieved from www.minsal.cl

Hinojosa Jesús, Frutos Francisco, Maldonado Juan, et al. (2010). Disfunción tiroidea en las pacientes abortadoras. Existen argumentos para el cribado? *Elsevier- Progresos de Obstetricia y Ginecología*, *53*(11), 439–445. https://doi.org/10.1016/j.pog.2010.07.006

Hollowell, J. G., Staehling, N. W., Flanders, W. D., Hannon, W. H., Gunter, E. W., Spencer, C. A., & Braverman, L. E. (2002). Serum TSH , T4 , and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8182

J Muñoz, S Vorhauer, R Rodríguez, et all. (2019). Hypothyroidism and pregnancy. Mexico: medigraphic.org.mx. Retrieved from www.medigraphic.com/analesmedicos

Lozano, José (2006). Hipotiroidismo. *OFFARM*, *25*(1), 61–65.

Laulu, S. L., & Roberts, W. L. (2007). Second-Trimester Reference Intervals for Thyroid

Tests : The Role of Ethnicity. *Clinical Chemistry*, *53*(9), 1658–1664. https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.089680

Lambert-Messerlian, G., McClain, M., Haddow, J. E., Palomaki, G. E., Canick, J. A., Cleary-Goldman, J., … D'Alton, M. E. (2008). First- and second-trimester thyroid hormone reference data in pregnant women: a FaSTER (First- and Second-Trimester Evaluation of Risk for aneuploidy) Research Consortium study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *199*(1), 1–6. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.12.003

Laurberg, P., Andersen, S. L., Hindersson, P., & Nohr, E. A. (2016). Dynamics and Predictors of Serum TSH and fT 4 Reference Limits in Early Pregnancy : A Study Within the Danish National Birth Cohort. *J Clin Endocrinol Metab*, *101*(June), 2484–2492. https://doi.org/10.1210/jc.2016-1387

Lazarus, J., Brown, R. S., Daumerie, C., Hubalewska-Dydejczyk, A., Negro, R., & Vaidya, B. (2014). 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *European Thyroid Journal*, *3*(2), 76–94. https://doi.org/10.1159/000362597

Liangkun M, Qi H, Chai X, et al. (2015). The effects of screening and intervention of subclinical hypothyroidism on pregnancy outcomes : a prospective multicenter single-blind , randomized , controlled study of thyroid function screening test during pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, *00*(00), 1–4. https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1049150

Lockwood, C. M., Grenache, D. G., & Gronowski, A. M. (2009). Serum Human Chorionic Gonadotropin Concentrations Greater than 400,000 IU = L Are Invariably Associated with Suppressed Serum Thyrotropin Concentrations 1. *Thyroid*, *19*(8). https://doi.org/10.1089=thy.2009.0079 Serum

Machia C, S. J. (2018). Prevalence of thyroid autoimmunity in a population of pregnant women in Santa Marta , Magdalena (Colombia). *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecologia*, *69*(4), 260–269. https://doi.org/10.18597/rcog.3161

Maraka S, Singh Ospina N, O. D. et al. (2016). Effects of Levothyroxine Therapy on Pregnancy Outcomes in Women with Subclinical Hypothyroidism. *THYROID*, *26*(7), 1–24.

Mateo H, Hernandez L, M. M. (2012). Hipotiroidismo e infertilidad femenina. *Rev Mex Reprod*, *5*(1), 3–6.

Medenica, S., Nedeljkovic, O., Radojevic, N., Stojkovic, M., Trbojevic, B., & Pajovic, B. (2015). Thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in euthyroid women in achieving fertility. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, *19*(6), 977–987.

Moreno-reyes, R., Glinoer, D., & Oyen, H. Van. (2013). High Prevalence of Thyroid Disorders in Pregnant Women in a Mildly Iodine-deficient Country : A Population-Based Study. *Endocrine Care*, *98*(September), 3694–3701. https://doi.org/10.1210/jc.2013-2149

Medici, Korevaar, Visser, Visser, & Peeters, (2015). Thyroid function in pregnancy: what is normal?. Clin Chem. 61 (5): 704 - 13

Munyo A, López M, C. R. (2009). Alteracion de la funcion tiroidea en los pacientes en los que se realizo radioterapia cervical. *Elsevier - Acta Otorrinolaringol Esp*, *60*(4), 268–271. https://doi.org/10.1016/j.otorri.2009.01.004

Nazarpour, S., Tehrani, F. R., Simbar, M., & Tohidi, M. (2016). Comparison of universal screening with targeted high-risk case finding for diagnosis of thyroid disorders. *European Journal of Endocrinology*, *174*(3), 77–83. https://doi.org/10.1530/EJE-15-0750

Nazarpour, S., Tehrani, F. R., Simbar, M., Tohidi, M., Minooee, S., Rahmati, M., & Azizi, F. (2018). Effects of levothyroxine on pregnant women with subclinical hypothyroidism, negative for thyroid peroxidase antibodies. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *103*(3), 926–935. https://doi.org/10.1210/jc.2017-01850

Negro, R., Schwartz, A., Gismondi, R., Tinelli, A., Mangieri, T., & Stagnaro-green, A. (2010a). Increased Pregnancy Loss Rate in Thyroid Antibody 5 . 0 in the First Trimester of Pregnancy, *95*(September), 44–48. https://doi.org/10.1210/jc.2010-0340

Negro, R., Schwartz, A., Gismondi, R., Tinelli, A., Mangieri, T., & Stagnaro-green, A. (2010b). Universal Screening Versus Case Finding for Detection and Treatment of Thyroid Hormonal Dysfunction During Pregnancy. *Endocrine Care*, *95*(April), 1699–1707. https://doi.org/10.1210/jc.2009-2009

Negro, R., & Stagnaro-green, A. (2014). Diagnosis and management of subclinical

hypothyroidism in pregnancy. *The BMJ*, (349), 1–10. https://doi.org/10.1136/bmj.g4929

Ntalles, K. (2010). Hypothyroidism - new aspects of an old disease. *HIPPOKRATIA*, 82–87.

Pinto A, M. G. (2002). Management of patients with thyroid disease. *Dentistry and Medicine*, *133*(July), 849–858.

Rivera, J., Vivero, S., Rivera, C., Patajalo, S., Merecí, W., & Maciel, L. M. (2016). Alta prevalencia de hipotiroidismo subclínico en embarazadas del sur de Quito. *Revista de La Facultad de Ciencias Médicas (Quito)*, *41*(1), 39–48.

Santillana-hernández, P. De, Torres-arreola, L. P., Gómez-díaz, R. A., Rivera-moscoso, R., Sosa-caballero, A., & Angélica, R. (2012). Diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo primario en adultos. *Instrumentos Clínicos*, *50*(1), 71–80.

Segni, M. (2017). Disorders of the Thyroid Gland in Infancy , Childhood and Adolescence. *Endotext - NCBI Bookshelf*, 1–79. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279032/

Services, H., Northwest, P., Health, O., Rugge, J. B., Bougatsos, C., & Chou, R. (2007). Screening for and Treatment of Thyroid Dysfunction : An Evidence Review for the U . S . Preventive Services Task Force. *Evidence Synthesis*, (118).

Spong, C. Y. (2005). Subclinical Hypothyroidism : Should All Pregnant Women Be Screened ? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *105*(2), 235–236. https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000153143.89006.ac

Springer, D., Jiskra, J., Limanova, Z., Zima, T., Springer, D., Jiskra, J., … Potlukova, E. (2017). Thyroid in pregnancy : From physiology to screening. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, *0*(0), 000. https://doi.org/10.1080/10408363.2016.1269309

Teng, W., Shan, Z., Patil-sisodia, K., & Cooper, D. S. (2013). Hypothyroidism in pregnancy. *THE LANCET Diabetes & Endocrinology*, *1*(3), 228–237. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70109-8

Thompson, W., Russell, G., Baragwanath, G., Matthews, J., Vaidya, B., & Thompson-Coon, J. (2018). Maternal thyroid hormone insufficiency during pregnancy and risk of neurodevelopmental disorders in offspring: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Endocrinology*, *88*(4), 575–584. https://doi.org/10.1111/cen.13550

TimI.M. Korevaar, M. (2019). Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity With Preterm Birth A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, *322*(7), 632–641. https://doi.org/10.1001/jama.2019.10931

Usadi, R. S., & Merriam, K. S. (2016). Subclinical Hypothyroidism: Impact on Fertility, Obstetric and Neonatal Outcomes. *Seminars in Reproductive Medicine*, *34*(6), 337–342. https://doi.org/10.1055/s-0036-1593486

Vaidya B, Anthony S, Bilous M, et al. (2007). Detection of Thyroid Dysfunction in Early Pregnancy : Universal Screening or Targeted High-Risk Case Finding ? *Clinical Endocrinology & Metabolism*, *92*(1), 203–207. https://doi.org/10.1210/jc.2006-1748

Vila, L., Velasco, I., González, S., Morales, F., Sánchez, E., Lailla, J. M., … Wengrowicz, S. (2012). Detection of thyroid dysfunction in pregnant women: Universal screening is justified. *Endocrinologia y Nutricion*, *59*(9), 547–560. https://doi.org/10.1016/j.endonu.2012.06.014

Wang, W., Teng, W., Shan, Z., Wang, S., Li, J., Zhu, L., … Li, C. (2011). The prevalence of thyroid disorders during early pregnancy in China : the benefits of universal screening in the first trimester of pregnancy. *European Journal of Endocrinology*, *164*, 263–268. https://doi.org/10.1530/EJE-10-0660

Zhang, Y., Wang, H., Pan, X., Teng, W., & Shan, Z. (2017). Patients with subclinical hypothyroidism before 20 weeks of pregnancy have a higher risk of miscarriage : A systematic review and meta-analysis. *Plos One*, 1–13.

ANEXOS

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR

FRECUENCIA DE HIPOTIROIDISMO EN MUJERES GESTANTES CON Y SIN FACTORES DE RIESGO, QUE ACUDEN A CONTROL PRENATAL, EN EL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARIN Y EN LA UNIDAD METROPOLITANA DE SALUD SUR DURANTE NOVIEMBRE 2018 HASTA MAYO 2019

FORMULARIO DE RECOLECCION DE DATOS

NUMERO DE HISTORIA …….. EDAD ……

PESO ACTUAL: …….. TALLA: ……..

PESO PREGESTACIONAL IMC: ……..

FECHA DE ULTIMA MENSTRUACION: …… SEMANAS DE GESTACIÓN POR ECO: ……

ANTECEDENTES:

	SI	NO
Antecedentes familiares de Hipotiroidismo		
Historia de Infertilidad previa		
Antecedentes de Abortos previos		
Trastornos autoinmunes (SAF, LES, AR)		
Antecedente de Irradiación a Cuello o Cabeza		
Obesidad		

VALORES DE TSH: ……..

HIPOTIROIDISMO

SI: …….

No: ……..