



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de Ginecología y Obstetricia

**“Asociación de los niveles de TSH, con factores de riesgo obstétrico y perinatal, en el último trimestre del embarazo”**

**Karla Krebs Lárraga**

No. de CVU del CONAHCYT 1267556; Identificador de ORCID 0009-0000-8068-1325

**DIRECTOR CLÍNICO**

**Dr. Manuel Mendoza Huerta**

Médico Ginecólogo y Obstetra, Subespecialista en Medicina Materno Fetal

No. de CVU del CONAHCYT 299313; Identificador de ORCID: 0000-0002-4159-8796

**DIRECTOR METODOLÓGICO**

**Dra. Úrsula Fabiola Medina Moreno**

Doctora en Ciencias con Orientación en Farmacología

No. de CVU del CONAHCYT 308929; Identificador de ORCID: 0000-0003-4906-223X

Noviembre 2024.



Asociación de los niveles de TSH, con factores de riesgo obstétrico y perinatal, en el último trimestre del embarazo © 2024. Por Karla Krebs Lárraga. Se distribuye bajo [Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de Ginecología y Obstetricia

**“Asociación de los niveles de TSH, con factores de riesgo obstétrico y perinatal, en el último trimestre del embarazo”**

**Karla Krebs Lárraga**

No. de CVU del CONAHCYT 1267556; Identificador de ORCID 0009-0000-8068-1325

**DIRECTOR CLÍNICO**

**Dr. Manuel Mendoza Huerta**

Médico Ginecólogo y Obstetra, Subespecialista en Medicina Materno Fetal

No. de CVU del CONAHCYT 299313; Identificador de ORCID: 0000-0002-4159-8796

**DIRECTOR METODOLÓGICO**

**Dra. Úrsula Fabiola Medina Moreno**

Doctora en Ciencias con Orientación en Farmacología

No. de CVU del CONAHCYT 308929; Identificador de ORCID: 0000-0003-4906-223X

**SINODALES**

Dr. José Pablo Ling García

**Presidente**

\_\_\_\_\_

Dr. César Osiel Quintero Martínez

**Sinodal**

\_\_\_\_\_

Dra. Cristina Garza Hernández

**Sinodal**

\_\_\_\_\_

Dr. Josué Sidonio Rodríguez Cuevas

**Sinodal suplente**

\_\_\_\_\_

Noviembre 2024.

## RESUMEN

La incidencia a nivel mundial de hipotiroidismo subclínico se reporta de 3 a 9% en la población general. En embarazadas a nivel mundial se reporta una prevalencia de 2 a 2.5%. La disfunción tiroidea puede tener efectos adversos en los resultados obstétricos y perinatales (preeclampsia, parto pretérmino, síndrome de distrés respiratorio), según la gravedad de las alteraciones bioquímicas. Actualmente no se realiza tamizaje universal de enfermedad tiroidea debido a que no existen datos entre la asociación de los niveles de TSH, con factores de riesgo obstétrico y perinatal.

**Objetivo principal:** determinar la asociación de los niveles de TSH, con factores de riesgo obstétrico y perinatal, en el último trimestre del embarazo. **Sujetos y métodos:** Se realizó un estudio de cohorte prospectivo, con seguimiento desde la inclusión en el protocolo hasta las primeras 24 horas posparto. Se incluyeron 75 pacientes embarazadas, con signos y síntomas sugestivos de disfunción tiroidea, a las cuales se les realizó medición sérica de TSH, T4 libre y vitamina D en busca de enfermedad tiroidea. **Resultados:** La edad gestacional promedio fue de 39.1 semanas, la edad materna promedio de 23 años, de los antecedentes ginecoobstétricos de riesgo, 44% tenían antecedente de parto pretérmino, y sólo 18.2% antecedente de algún aborto espontáneo; no se encontró diferencia estadística significativa ni en edad materna, edad gestacional, antecedente de parto pretérmino, ó antecedente de aborto espontáneo. No se incluyó ninguna paciente con antecedente de enfermedad autoinmune. De los signos y síntomas sugestivos de disfunción tiroidea los que más se presentaron fueron astenia y somnolencia. Del grupo de pacientes con hipotiroidismo subclínico 44% tuvieron productos con complicaciones respiratorias, ninguna paciente desarrolló preeclampsia, y parto pretérmino. **Conclusión:** No hubo asociación entre los niveles de TSH con factores de riesgo obstétrico y perinatal. Los niveles de vitamina D para los grupos de estudio se encuentran por debajo de lo recomendado.

**Palabras clave:** mujer embarazada, hormona estimulante de la tiroides, complicaciones del embarazo, tercer trimestre del embarazo.

# ÍNDICE

<b>RESUMEN.....</b>	<b>4</b>
<b>ÍNDICE.....</b>	<b>5</b>
<b>LISTA DE FIGURAS .....</b>	<b>7</b>
<b>LISTA DE TABLAS .....</b>	<b>9</b>
<b>LISTA DE ANEXOS.....</b>	<b>10</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS.....</b>	<b>11</b>
<b>LISTA DE DEFINICIONES.....</b>	<b>12</b>
<b>DEDICATORIAS. ....</b>	<b>13</b>
<b>RECONOCIMIENTOS.....</b>	<b>14</b>
<b>ANTECEDENTES. ....</b>	<b>16</b>
<b>JUSTIFICACIÓN. ....</b>	<b>25</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN. ....</b>	<b>25</b>
<b>HIPÓTESIS. ....</b>	<b>26</b>
<b>OBJETIVOS. ....</b>	<b>26</b>
<b>SUJETOS Y METODOS.....</b>	<b>27</b>
<b>PLAN DE TRABAJO. ....</b>	<b>29</b>
<b>RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES. ....</b>	<b>30</b>
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....</b>	<b>31</b>
<b>ÁSPECTOS ÉTICOS.....</b>	<b>31</b>

<b>RESULTADOS .....</b>	<b>33</b>
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>53</b>
<b>LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>57</b>
<b>CONCLUSIÓN.....</b>	<b>57</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>58</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>63</b>

## LISTA DE FIGURAS.

FIGURA 1. FLUJOGRAMA DE PACIENTES DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN .....	33
FIGURA 2. COMPARATIVO DE EDAD ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO. ....	34
FIGURA 3. COMPARATIVO DEL IMC ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO .....	35
FIGURA 4. COMPARATIVO DEL NÚMERO DE GESTAS ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO. ....	36
FIGURA 5. COMPARATIVO DEL TIPO DE RESOLUCIÓN ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO. ....	36
FIGURA 6. COMPARATIVO DEL NÚMERO DE ABORTOS PREVIOS ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO.	37
FIGURA 7. COMPARATIVO DE LA EDAD GESTACIONAL ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO. ....	37
FIGURA 8. COMPARATIVO DE LOS SÍNTOMAS DE DISFUNCIÓN ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO. .	40
FIGURA 9. COMPARATIVO DE LA INTOLERANCIA AL FRÍO Y ASTENIA, ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO.....	40
FIGURA 10. COMPARATIVO DE LA SOMNOLENCIA Y BRADIPSQUIA, ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO.....	41
FIGURA 11. COMPARATIVO DE LOS NIVELES DE TSH ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO. ....	42
FIGURA 12. COMPARATIVO DE LOS NIVELES DE T4 LIBRE ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO. ....	42
FIGURA 13. COMPARATIVO DE LOS NIVELES DE VITAMINA D ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO.....	43
FIGURA 14. COMPARATIVO DE LA PUNTUACIÓN DE SILVERMAN INICIAL ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO.....	44
FIGURA 15. COMPARATIVO DE LA PUNTUACIÓN DE SILVERMAN FINAL ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO.....	44
FIGURA 16. COMPARATIVO DE LAS COMPLICACIONES MATERNAS ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO .....	45
FIGURA 17. COMPARATIVO DE LAS COMPLICACIONES DEL RECIÉN NACIDO ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO.....	46
FIGURA 18. COMPARATIVO DE LAS COMPLICACIONES RESPIRATORIAS ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO.....	46
FIGURA 19. COMPARATIVO DE LAS COMPLICACIONES DE CRECIMIENTO ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO.....	47
FIGURA 20. COMPARATIVO DE LAS COMPLICACIONES INFECCIOSAS ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO.....	47

<b>FIGURA 21. COMPARATIVO DE LAS COMPLICACIONES DE ABSTINENCIA ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO.....</b>	<b>47</b>
<b>FIGURA 22. COMPARATIVO DE VÍA DE RESOLUCIÓN ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO.....</b>	<b>49</b>
<b>FIGURA 23. COMPARATIVO DE LOS ANTECEDENTES GO DE RIESGO ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO .....</b>	<b>49</b>
<b>FIGURA 24. COMPARATIVO DE LOS FACTORES DE RIESGO PERINATAL ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO.....</b>	<b>50</b>

## LISTA DE TABLAS.

TABLA 1. CUADRO DE VARIABLES INVESTIGADAS EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN. ....	28
TABLA 2. COMPARATIVA DE LOS DATOS DESCRIPTIVOS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO ENTRE GRUPOS CON Y SIN HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO. ....	35
TABLA 3. COMPARATIVA DE LOS DATOS DESCRIPTIVOS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO ENTRE GRUPOS CON Y SIN HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO. ....	38
TABLA 4. COMPARATIVA DE LOS DATOS DESCRIPTIVOS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO ENTRE GRUPOS CON Y SIN HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO. ....	39
TABLA 5. COMPARATIVA DE LOS DATOS DESCRIPTIVOS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO ENTRE GRUPOS CON Y SIN HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO. ....	40
TABLA 6. COMPARATIVA DE LOS DATOS DESCRIPTIVOS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO ENTRE GRUPOS CON Y SIN HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO. ....	41
TABLA 7. COMPARATIVA DE LOS NIVELES DE TSH, T4 LIBRE Y VITAMINA D DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO ENTRE GRUPOS CON Y SIN HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO .....	43
TABLA 8. COMPARATIVA DE LOS VALORES DE APGAR Y SILVERMAN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO ENTRE GRUPOS CON Y SIN HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO .....	44
TABLA 9. COMPARATIVA DE LAS COMPLICACIONES MATERNAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO ENTRE GRUPOS CON Y SIN HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO .....	45
TABLA 10. COMPARATIVA DE LAS COMPLICACIONES DEL RECIÉN NACIDO DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO ENTRE GRUPOS CON Y SIN HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO .....	48
TABLA 11. COMPARATIVA DE LOS DATOS DESCRIPTIVOS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO ENTRE GRUPOS CON Y SIN HIPOTIROIDISMO .....	50
TABLA 12. TABLA DE MÓDELOS DE REGRESÓN ANALIZADOSPOR EL MÉTODO DE SELECCIÓN ESCALONADA .....	51

## **LISTA DE ANEXOS.**

<b>ANEXO 1. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE NORMALIDAD DE LAS VARIABLES. ....</b>	<b>63</b>
<b>ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PACIENTE ADULTO.....</b>	<b>65</b>
<b>ANEXO 3. CARTA DE COMITÉ DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>66</b>
<b>ANEXO 4. CARTA DE COMITÉ DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA .....</b>	<b>67</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS.

- **TSH:** Hormona estimulante de la tiroides
- **T4:** Tiroxina
- **T3:** Triyodotironina
- **TBG:** Globulina fijadora de tiroxina
- **hCG:** Gonadotropina coriónica humana
- **APO:** Anticuerpos antitiroideos
- **IMC:** Índice de masa corporal
- **DM:** Diabetes mellitus
- **TA:** Tensión arterial
- **HTRSC:** Hipotiroidismo subclínico
- **FPRR:** Factores de riesgo perinatal
- **CPP:** Complicaciones maternas
- **ED:** Edad materna
- **SDT:** Síntomas de disfunción tiroidea
- **GES:** Número de gestas
- **EDGEST:** Edad gestacional
- **COMM:** Comorbilidades maternas
- **TOX:** Toxicomanías
- **DMG:** Diabetes gestacional
- **SIF:** Sífilis
- **VRES:** Alteraciones respiratorias
- **AGOR:** Antecedentes ginecoobstétricos de riesgo

- **VTD:** Vitamina D

## **LISTA DE DEFINICIONES.**

- **Factores de riesgo obstétrico:** para este estudio, se considerará el antecedente de parto pretérmino o aborto espontáneo recurrente en embarazos previos.
- **Factores de riesgo perinatal:** para este estudio, se considerará que la paciente presente durante el embarazo preeclampsia o durante la resolución parto pretérmino o recién nacido con síndrome de distrés respiratorio neonatal.
- **Hipotiroidismo subclínico:** para este estudio, se considerará hipotiroidismo subclínico a aquella paciente en tercer trimestre con valores de TSH  $\geq 4.91$  mUI/L y T4 libre entre 11.38 – 19.21 pmol/L.

## **DEDICATORIAS.**

A Dios que nunca me dejó sola y siempre tuvo su mano sobre mí.

A mis padres, mi hermano, mi novio, las personas que más amo, son la mayor bendición en mi vida.

A mis amigos, mi familia por elección, que siempre estuvieron presentes y nunca me dejaron caer.

## **RECONOCIMIENTOS.**

Toda meta y proyecto se centra en Dios, quien es la única fuente para alcanzar nuestras aspiraciones, ya que solo en Él se encuentran posibles todos nuestros sueños. Por eso, agradezco a Dios por haberme permitido recorrer este camino, darme la sabiduría, fuerza y resiliencia necesaria para no desistir de él.

Dedico con todo mi corazón esta tesis a mis padres, Carlos y Alma Delia, quienes fueron, son y serán mi principal soporte, brindándome apoyo, seguridad, amor incondicional desde el día 1, y por creer en mí en todo momento. Ojalá me duren una eternidad, los amo y admiro mucho, y quiero que sepan que estoy aquí gracias a ustedes.

A mi hermano, Carlos, por tu constante apoyo y motivación durante todo este proceso, por cuidarme todos los días, por mantenerme distraída siempre que lo necesite, y por escuchar pacientemente situaciones que eran difíciles de entender para una persona que tiene tanto amor en su corazón.

A mi mejor amigo, novio y compañero de vida, Hugo, por ser ese pilar fundamental en cada desafío y adversidad que se presentó, por llenarme de amor todos los días, entenderme en cada paso, y por ser mi inspiración a lo largo de este camino, no pude elegir mejor persona en el universo entero.

Todos ellos forman el motor más grande en mi vida, y sin ellos no lo habría logrado. Son la mayor bendición en mi vida.

A mi familia y amigos, por estar siempre, aunque yo muchas veces estuve ausente, gracias infinitas.

A mis asesores, el Dr. Manuel Mendoza y la Dra Úrsula Medina, por apoyarme en este y otros proyectos que desarrolle a lo largo de la residencia, guiarme siempre con conocimiento, y tenerme toda la paciencia del mundo hasta lograrlo, les estoy profunda

e infinitamente agradecida. A mis maestros, quiero expresar mi más grande gratitud por su inspiración, conocimientos compartidos, y por motivarme a seguir explorando este bello mundo de la Ginecología y Obstetricia.

A mi colaborador, el QFB. Guillermo Castro, y a Castro Patton Laboratorios, por costear el financiamiento total de los recursos para el desarrollo de esta tesis, apoyar la investigación, y porque sin ellos este proyecto no sería posible.

Al Hospital Central, por permitirme lograr mi más grande sueño, ser ginecóloga, y a mi querida Facultad de Medicina, es un orgullo su ser egresada.

*Josue 1:9*

*Mira que te mando que te esfuerces y seas valiente; no temas ni desmayes, porque Jehová tu Dios estará contigo en dondequiera que vayas.*

## ANTECEDENTES.

### Generalidades.

La disfunción tiroidea es común, fácilmente identificable y tratable, sin embargo, si no se diagnóstica o no se da manejo, puede tener numerosas complicaciones. Entre el **2-20%** de las mujeres podrían tener **disfunción tiroidea** durante el **embarazo**. La enfermedad tiroidea más común durante el embarazo es el **hipotiroidismo subclínico**. Otra disfunción tiroidea en mujeres embarazadas es la hipotiroxinemia materna aislada (1).

El hipotiroidismo es una enfermedad generada por la disminución de hormonas tiroideas y sus efectos a nivel tisular. Puede haber **alteraciones** en cualquier nivel del

**eje Hipotálamo – Hipófisis – Tiroides.**  
Se puede clasificar como:

- Hipotiroidismo primario: alteraciones de la glándula tiroidea, y representa el 95% de todos los casos.
  - Hipotiroidismo secundario y terciario: alteraciones hipofisarias (secundario) o hipotalámicas (terciario), representan el 5% de los casos.
- A su vez, el hipotiroidismo primario se clasifica en hipotiroidismo primario manifiesto ó clínico, y en hipotiroidismo subclínico.

La hipotiroxinemia materna aislada es una patología generada por bajos niveles de tiroxina libre con niveles normales de hormona estimulante de la tiroides.

### Epidemiología.

El hipotiroidismo primario manifiesto o clínico, es la segunda enfermedad endocrina más frecuente. (2) La prevalencia de hipotiroidismo clínico a nivel **mundial** varía entre 0.1 a 2%, es 10 veces más frecuente en mujeres que en hombres. La incidencia media anual se reporta de 3.5 por 1000 en mujeres y de 0.6 por 1000 en hombres, en la cohorte de Whickham del Reino Unido. La incidencia a nivel mundial de hipotiroidismo subclínico se reporta de 3 a 9%, aumentando un 10% en mujeres mayores de 55 años y hasta un 20% en mayores de 65 años. A nivel **mundial en mujeres embarazadas** se reporta una prevalencia de 0.2 a 0.5% en hipotiroidismo clínico y de 2 a 2.5% en

hipotiroidismo subclínico. En **México** se reporta una prevalencia de 1% para hipotiroidismo clínico, y de 3 a 8% para hipotiroidismo subclínico. (3) La **hipotiroxinemia materna aislada**, que tiene una prevalencia de hasta el 64.1%.

### **Fisiopatología.**

Existen cambios en la fisiología tiroidea para poder satisfacer las necesidades metabólicas durante el embarazo, que en ocasiones ocasionan alteración en las pruebas de función tiroidea. (4)

Los principales cambios son:

- La globulina fijadora de tiroxina (TBG) se duplica debido a que el estrógeno aumenta la producción y la sialilación de TBG, lo que resulta en una disminución del aclaramiento de TBG. Para mantener concentraciones adecuadas de hormona tiroidea libre debe de aumentar la producción de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3). El exceso de TBG genera aumento de las concentraciones de T4 y T3 total aproximadamente en un 50% durante la primera mitad del embarazo, estas se estabilizan a las 20 semanas de gestación, momento en el que la tasa general de producción de hormonas tiroideas vuelve a las tasas previas al embarazo.
- La gonadotropina coriónica humana (hCG) estimula el receptor de tirotropina (TSH) debido a que existe una homología considerable entre las subunidades beta. Las concentraciones de hCG alcanzan su punto máximo entre las 10 y 12 semanas, y durante este pico, aumentan ligeramente las concentraciones totales de T4 y T3, y las concentraciones de TSH se reducen adecuadamente. Sin embargo, en el 10 al 20 por ciento de las mujeres normales, las concentraciones séricas de TSH son transitoriamente bajas o indetectables.

Las hormonas tiroideas maternas son cruciales para el crecimiento y desarrollo fetal. La glándula tiroidea fetal puede alcanzar su madurez al final del primer trimestre y comienza a secretar hormonas tiroideas a mediados del segundo trimestre (aproximadamente 20 sdg), por lo que el requerimiento fetal de hormonas tiroideas depende del suministro materno en la primera mitad del embarazo. Por lo anterior, se

creía que las hormonas tiroideas eran más importantes para el feto durante etapas tempranas del embarazo, y debido a esto, los estudios previos se centran en niveles bajos de hormonas tiroideas en el primer o segundo trimestre, o en mujeres con enfermedades tiroideas preexistentes. Sin embargo, un gran número de estudios ha demostrado que los resultados adversos del embarazo podrían ser causados por disfunción tiroidea durante el tercer trimestre. Por lo que se requieren más estudios para demostrar la asociación entre la función tiroidea anormal en el tercer trimestre y los resultados del embarazo (5).

### **Factores de riesgo y detección.**

Actualmente se realiza **detección dirigida** de niveles de TSH a mujeres con alto riesgo de padecer disfunción tiroidea u otras patologías autoinmunes. Es candidata para medición la mujer embarazada que presente cualquiera de los siguientes: (6, 7)

Residente de áreas deficientes de yodo (moderada ó grave - las de mayor riesgo son el sudeste de Asia, América del Sur y África Central -)

Síntomas de hipotiroidismo (baja especificidad): intolerancia al frío, astenia, somnolencia, bradipsiquia, mialgias, constipación, hipermenorrea, aumento de peso, depresión.

Antecedentes familiares o personales de enfermedad tiroidea

Historia personal de: presencia de anticuerpos antitiroideos (APO), bocio, >30 años, DM1 u otras enfermedades autoinmunes, antecedente radiación a cabeza o cuello, aborto espontáneo recurrente o parto pretérmino, embarazos múltiples previos, IMC >40 kg/m<sup>2</sup>, infertilidad, cirugía tiroidea previa, uso crónico de amiodarona ó litio, administración reciente de contraste radiológico yodado.

Sin embargo, esta detección dirigida, no detectará hasta un tercio de las mujeres con hipotiroidismo manifiesto o subclínico. (8)

### **Diagnóstico.**

En mujeres que cumplen con los criterios antes mencionados, medimos la TSH sérica durante el primer trimestre como prueba de detección de hipotiroidismo.

En caso de que los niveles de TSH se reporten por encima de 2,5 mU/L, se realiza medición de anticuerpos antiperoxidasa. Y si la TSH se encuentra por encima del límite superior normal de la población y específico del trimestre (ó >4 mU/L si el rango de referencia local no está disponible), también se realiza medición de la libre para determinar el grado de hipotiroidismo.

El diagnóstico de hipotiroidismo primario manifiesto o clínico en el embarazo se basa en concentraciones séricas de TSH por encima de los rangos de referencia específicos de la población y del trimestre que cursen, o por encima de 4.0 mU/L (cuando los rangos de referencia locales no están disponibles), y en concentraciones séricas de T4 libre por debajo de los valores de referencia (o T4 total, si el rango de referencia específico del trimestre para T4 libre no se proporciona, o si las mediciones de T4 libre parecen discordantes con las mediciones de TSH). (9)

El diagnóstico de hipotiroidismo subclínico en el embarazo se basa en niveles de TSH elevados (de acuerdo al trimestre que cursen) y niveles de T4 libre dentro del rango de referencia. (9)

Las mujeres con hipotiroidismo central debido a enfermedades hipofisarias e hipotalámicas no tendrán concentraciones elevadas de TSH durante el embarazo.

### **Rangos de referencia específicos de cada trimestre.**

Debido a los cambios en la fisiología de la tiroides durante el embarazo, la Asociación Estadounidense de Tiroides para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tiroidea durante el embarazo y el posparto recomiendan utilizar rangos de referencia específicos de cada trimestre basados en la población.

La hormona tiroidea para el crecimiento y desarrollo fetal depende principalmente de la etapa del embarazo, especialmente en el primer trimestre. La deficiencia de hormonas tiroideas maternas puede causar resultados perinatales adversos, como alteraciones en el desarrollo fetal, abortos espontáneos y muerte fetal. (10)

Debido a una variedad de factores, como el aporte de yodo en la dieta, la raza, la secreción de gonadotropina coriónica humana y los anticuerpos tiroideos, la hormona tiroidea en el embarazo cambia continuamente.

Los rangos de referencia de TSH sérica específicos para cada trimestre basados en la población deben definirse mediante la evaluación de datos de la población local representativos.

En un estudio en Nanjing, que incluyó 805 embarazadas (de ellas 70 con disfunción tiroidea), se estableció un rango de referencia específico por trimestre:

1.- Primer trimestre:

- TSH: 0.02 – 3.78 mUI/L
- T4 libre: 13.93 – 26.49 pmol/L
- T4 total: 103.39 – 319.43 nmol/L

2.- Segundo trimestre:

- TSH: 0.47 – 3.89 mUI/L
- T4 libre: 12.33 – 19.33 pmol/L
- T4 total: 92.28 – 234.88 nmol/L

3.- Tercer trimestre:

- TSH: 0.55 - 4.91 mUI/L
- T4 libre: 11.38 – 19.21 pmol/L
- T4 total: 83.54 – 258.12 nmol/L

Según el rango de referencia de TSH recomendado por la Asociación Americana de Tiroides, la prevalencia de hipotiroidismo subclínico, hipertiroidismo subclínico, hipertiroidismo, hipotiroxinemia y anticuerpos antiperoxidasa positivos fueron del 12.42%, 0.50%, 0.99%, 1.61% y 11.80%, respectivamente. (11)

### **Complicaciones.**

El hipotiroidismo manifiesto o subclínico se asocia con alto riesgo de resultados adversos perinatales. (12)

El hipotiroidismo puede tener efectos adversos en los resultados perinatales, según la gravedad de las alteraciones bioquímicas:

**Hipotiroidismo primario manifiesto o clínico:** es inusual que complique el embarazo, las complicaciones se reportan en 0.3 a 0.5%. Lo anterior, debido a que algunas mujeres hipotiroideas son anovulatorias (13), y en mujeres con hipotiroidismo nuevo o tratado inadecuadamente el embarazo se asocia con una tasa más alta de abortos espontáneos durante el primer trimestre. (14, 15)

**Hipotiroidismo subclínico:** el riesgo de complicaciones es menor que con hipotiroidismo manifiesto. Sin embargo, existen estudios que demuestran que pacientes con hipotiroidismo subclínico tienen mayor riesgo de preeclampsia grave, parto pretérmino, síndrome de distrés respiratorio y/o pérdida fetal, en comparación con mujeres eutiroideas. (16, 17, 18, 19, 20)

La **hipotiroxinemia materna aislada**, durante el primer trimestre podría provocar: diabetes gestacional e hipertensión, sufrimiento fetal, parto pretérmino, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta y aborto espontáneo. Durante el segundo trimestre, se ha asociado con una mayor incidencia de macrosomía e hipertensión gestacional. Sin embargo, existe un número limitado de estudios realizados en el tercer trimestre, que no permite determinar si provoca resultados adversos en el embarazo (1).

En un estudio de cohorte retrospectivo en China, entre febrero de 2009 y junio de 2012, que incluyó 3945 embarazadas, se dividió en 2 grupos, uno con hipotiroxinemia aislada en el tercer trimestre (T4 libre menor a percentil 2.5 a 5 - <5.1 ng%L -, con TSH normal -0.8 a 6.1 mUI/L-, y Ac antitiroideos negativos) en 196 pacientes, y un grupo control en 3750 pacientes (eutiroideas). Se compararon los resultados del embarazo, que incluyen el parto pretérmino (antes de las 37 sdg), sufrimiento fetal (FCF <120 o >160 lpm, con meconio, movimientos fetales anormales y pH cuero cabelludo fetal <7.2), peso al nacer (macrosomía: > ó igual 4000 g), ruptura de membranas (ruptura de corion antes del inicio del trabajo de parto), y puntuación de Apgar al minuto del nacimiento baja (<7 puntos). La hipotiroxinemia materna aislada en el tercer trimestre se asoció con resultados perinatales adversos, mayor incidencia de ruptura de membranas y puntuación de APGAR baja al minuto del nacimiento. El análisis de regresión logística multivariado mostró que el nivel bajo de tiroxina en el tercer

trimestre fue el factor de riesgo independiente. El nivel de tiroxina debe controlarse durante la última etapa del embarazo y se debe dar manejo, esto para mejorar los resultados (5).

En un estudio de cohorte retrospectivo en China, entre abril 2016 y marzo 2017, que incluyó 11564 mujeres embarazadas, se evaluó el impacto de la disfunción tiroidea materna al final del embarazo en los resultados perinatales. El **hipertiroidismo** se asoció con mayor riesgo de parto pretérmino (OR 2.41), y una mayor incidencia de diabetes gestacional (11.05%); el **hipotiroidismo** se asoció con aumento de parto pretérmino (OR 1.56) y con una mayor incidencia de preeclampsia (5.21%), colestasis intrahepática del embarazo (9.87%), y pequeño para edad gestacional (IC 95%); la **hipotiroxinemia** con mayor incidencia de preeclampsia (8.71%). Se reportó que un aumento de 1 mUI/L en los niveles de TSH al final del embarazo se asoció con disminución de 11.71 gramos en peso al nacer (IC 95%), y que los niveles de T3 y T4 libre están inversamente asociados con la edad gestacional. Este estudio respalda la asociación entre múltiples tipos de disfunción tiroidea al final del embarazo y resultados perinatales adversos (21)

Los trastornos hipertensivos del embarazo tienen una incidencia de 2-8%. Los estudios sugieren que la obesidad y la disfunción tiroidea son factores de riesgo para su desarrollo (22, 23). Las alteraciones hemodinámicas maternas ocurren en mujeres embarazadas con trastornos hipertensivos del embarazo. Como parte del proceso de adaptación al embarazo, el gasto cardíaco aumenta y la resistencia vascular disminuye en mujeres normotensas. Por el contrario, las mujeres con trastornos hipertensivos del embarazo no logran esta adaptación hemodinámica, lo que lleva a un aumento significativo de la resistencia vascular (24).

Se considera que la disfunción tiroidea está correlacionada con trastornos hipertensivos del embarazo. En la población general, la función tiroidea afecta al sistema cardiovascular. Se ha reportado que la gravedad de la preeclampsia se correlaciona positivamente con el nivel de TSH. Sin embargo, el papel de la disfunción tiroidea aún no está bien establecido (25).

En un estudio prospectivo, entre enero de 2016 a enero de 2018, que incluyó 163 embarazadas en tercer trimestre con trastornos hipertensivos del embarazo (TA >140/90 después de las 20 semanas de gestación, al menos dos mediciones con intervalo de 4-6 hrs). Los niveles de TSH se correlacionaron con el gasto cardíaco (determinado mediante cardiografía de impedancia). Los niveles elevados de TSH (normal en tercer trimestre 0.3-3-5 mUI/L) se asocian con gasto cardíaco disminuido (<3.5 l/min), y las resistencias vasculares aumentaron (altas se definen como >1600 dinas/seg/cm<sup>5</sup>). Se concluyó que en embarazadas con niveles de TSH elevados y gasto cardíaco disminuidos hay tasas más altas de productos con bajo peso al nacer (26)

La ferritina es una proteína intracelular universal que actúa como transportador de hierro. Varios estudios han indicado que la deficiencia de hierro afecta la función tiroidea en mujeres no embarazadas.

La disfunción tiroidea materna se ha asociado con hipertensión gestacional, diabetes gestacional, aborto espontáneo, pérdida fetal, displasia y desarrollo neuropsicológico inadecuado en los niños (27). La tiroiditis autoinmune crónica es la principal causa de hipotiroidismo durante el embarazo (28, 29).

La deficiencia de hierro es la deficiencia nutricional más común en el mundo. La ferritina es una proteína intracelular universal que almacena hierro en la mayoría de los tejidos. Sin embargo, se secretan pequeñas cantidades al suero, donde funciona como portador de hierro. (30). Algunos estudios clínicos han indicado que la deficiencia de hierro afecta la función tiroidea durante el embarazo.

Las mujeres embarazadas son muy vulnerables a la deficiencia de hierro debido al aumento de las necesidades de hierro durante el embarazo. La deficiencia de hierro disminuye las concentraciones circulantes de hormona tiroidea probablemente debido a la alteración de la peroxidasa tiroidea dependiente de hierro.

En un estudio de cohorte retrospectiva en China, incluyó 723 mujeres embarazadas, incluidas 675 y 309 mujeres en el segundo y tercer trimestre, respectivamente. La hipotiroxinemia trimestral específica se definió como niveles de tiroxina libre debajo del percentil 2.5 del rango de referencia con TSH normal o superior al percentil 97.5 del rango de referencia en cada trimestre del embarazo. El análisis de regresión lineal múltiple transversal mostró que el nivel de hierro se asoció positivamente con los niveles séricos de T4 libre en el primer y segundo trimestre del embarazo, pero no en el tercer trimestre. El análisis de regresión logística mostró que la deficiencia de hierro era un factor de riesgo independiente para hipotiroxinemia (OR 14.86).

La deficiencia de hierro parece ser un factor de riesgo para predecir hipotiroxinemia en el primer y segundo trimestre del embarazo, pero no en el tercer trimestre. Por lo tanto, las mujeres embarazadas con deficiencia de hierro en el primer y segundo trimestre deben considerarse como un grupo de alto riesgo de hipotiroxinemia materna. (31)

## **JUSTIFICACIÓN.**

El hipotiroidismo primario manifiesto y subclínico se asocia con alto riesgo de complicaciones durante el embarazo y altas tasas de morbilidad perinatal. Las recomendaciones actuales favorecen a la búsqueda selectiva de disfunción tiroidea durante el embarazo en pacientes de riesgo. Sin embargo, como ya se ha comentado, esta detección no se realiza de rutina y no se evalúa la presencia de estos signos y síntomas que pudieran encaminar a la sospecha de alguna alteración en los niveles de TSH.

Las pruebas de función tiroidea son de fácil acceso y se encuentran disponibles en nuestro medio. Por lo anterior, existe interés en la detección de los niveles de TSH y evaluar la presencia de disfunción tiroidea en mujeres embarazadas asintomáticas para poder realizar un seguimiento más estrecho que coadyuve a mejorar el desenlace del embarazo. Es importante mencionar que la detección de los niveles de TSH sugerida a nivel internacional se debe realizar durante el primer trimestre, pero esta es controvertida, ya que no se ha estandarizado en los protocolos de riesgo. En nuestro medio, sólo existen datos de disfunción tiroidea en población general, pero no se ha evidenciado que tanta repercusión pudiese observarse en poblaciones gestantes o en su desenlace.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿En el último trimestre del embarazo, los niveles de TSH se asocian con factores de riesgo obstétrico y perinatal?

## **HIPÓTESIS.**

Existe asociación entre los niveles de TSH y los factores de riesgo obstétrico y perinatal, en el último trimestre del embarazo.

## **OBJETIVOS.**

### **Objetivo general:**

Determinar la asociación de los niveles de TSH, con factores de riesgo obstétrico y perinatal, en el último trimestre del embarazo.

### **Objetivos específicos:**

- Analizar la presencia de signos y síntomas sugerentes de disfunción tiroidea, a lo largo del embarazo.
- Determinar los valores de TSH en las pacientes durante el último trimestre del embarazo.
- Analizar la presencia de síndrome de distrés respiratorio o preeclampsia o parto pretérmino, al momento de la resolución o durante las primeras 24 horas posteriores a la resolución.
- Analizar la asociación de los factores de riesgo obstétrico y perinatal con los niveles de TSH en el grupo de estudio.

### **Objetivos secundarios:**

Determinar los valores de Vitamina D en las pacientes durante el último trimestre del embarazo.

## **SUJETOS Y MÉTODOS.**

**Diseño del estudio:** Estudio tipo cohorte, prospectivo, desde la inclusión en el protocolo hasta las primeras 24 horas del posparto.

### **Metodología.**

**Lugar de realización:** Consulta externa y área de urgencias ginecoobstétricas del Hospital Central "Dr Ignacio Morones Prieto".

**Universo de estudio:** embarazadas en el último trimestre del embarazo, del servicio de consulta externa y área de urgencias ginecoobstétricas del Hospital Central "Dr Ignacio Morones Prieto".

### **Criterios de selección:**

#### **Inclusión:**

- Pacientes embarazadas durante el último trimestre del embarazo.
- Pacientes de 14 - 45 años de edad.
- Pacientes que durante el embarazo hayan presentado o presenten, signos y síntomas sugerentes de disfunción tiroidea: intolerancia al frío, astenia, somnolencia, bradipsiquia, mialgias.
- Que acepten participar mediante firma de consentimiento informado.

#### **Exclusión:**

- Pacientes con diagnóstico previo de hipotiroidismo en tratamiento o hipotiroidismo subclínico.
- Causas que dificulten la toma de muestra sanguínea.

#### **Eliminación:**

- Pacientes en quien no se logre cuantificar la TSH.
- Pacientes que revoquen el consentimiento informado.

## VARIABLES EN EL ESTUDIO.

Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
<b>Edad gestacional</b>	Número de semanas completadas desde la fecha de última menstruación de la madre hasta el nacimiento o calculada por fetometría en ultrasonido obstétrico	28 - 41	semanas	Continua
<b>Edad materna</b>	Periodo referido en años por la paciente al momento del estudio	14 - 45	años	Continua
<b>Antecedentes ginecoobstétricos de riesgo</b>	Paciente que cuente con el antecedente de parto pretérmino o aborto espontáneo recurrente en embarazos previos.	1= Antecedente de parto pretérmino 2= aborto espontáneo recurrente	Conteos	Categórica
<b>Antecedente de enfermedades autoinmunes</b>	Paciente que cuente con antecedente de diabetes mellitus tipo 1, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.	0 = Ausente 1 = Presente	Conteos	Dicotómica
<b>Niveles TSH</b>	Niveles de TSH determinados en IMMULITE e IMMULITE 1000 systems.	0.4 y 4.0 $\mu$ UI/ml	$\mu$ UI/ml	Continua
<b>Factores perinatales de riesgo</b>	Paciente que desarrolle o presente síndrome de distrés respiratorio, preeclampsia o parto pretérmino durante la resolución del embarazo.	1 = Síndrome de distrés respiratoria 2 = Preeclampsia 3 = Parto pretérmino	Conteos	Categórica
<b>Signos y síntomas sugestivos de disfunción tiroidea</b>	Paciente que presente durante el embarazo intolerancia al frío, astenia, somnolencia, bradipsiquia, mialgias constipación, aumento de peso, depresión.	0 = Ausente 1 = Presente	Conteos	Dicotómica

Tabla 1. Cuadro de variables investigadas en el protocolo de investigación.

## Tipo de muestreo.

No probabilístico por conveniencia, hasta alcanzar el tamaño de la muestra estimado.

## **CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.**

Dado que se analizará la asociación de los valores de TSH con los factores de riesgo, se determinará el número de sujetos, a partir de las variables: edad gestacional (VC) + edad materna (VC) + antecedentes ginecoobstétricos de riesgo (VCAT: antecedente de parto pretérmino, aborto espontáneo recurrente) + antecedente de enfermedades autoinmunes (VC) + factores perinatales de riesgo (VCAT: síndrome de distrés respiratorio, preeclampsia, parto pretérmino) + presencia de signos y síntomas sugestivos de disfunción tiroidea. Por lo anterior y de acuerdo a lo propuesto por Riley RD y cols (32), se estima un mínimo de 70 pacientes a incluir.

**Método de aleatorización:** No aplica

## **PLAN DE TRABAJO.**

- Se invitó a participar a todas las pacientes que cumplan con los criterios de inclusión del protocolo de investigación
- Se firmó consentimiento informado, previa explicación del mismo
- Se aplicó a todas las pacientes un cuestionario que contenía los signos ó síntomas de disfunción tiroidea, y se incluyeron a las que presentaron 2 ó más de estos
- Se sentó a la paciente con la espalda apoyada, colocando el antebrazo supinado en una superficie cómoda, se realizó una inspección preliminar para identificar una vena adecuada, se aplicó un torniquete, se pidió a la paciente que cierre la mano en puño, se palpó la vena con el dedo índice, para corroborar que fuera adecuada (adecuado diámetro, que no sea móvil), se retiró el torniquete, se realizó antisepsia de zona a puncionar con una torunda con alcohol, comenzando en el sitio de inserción de la aguja y haciendo varios círculos hacia afuera. Se aplicó nuevamente el torniquete proximal al sitio de inserción seleccionado, se insertó la aguja de una jeringa de 10 ml en dirección proximal, con el bisel hacia arriba, a lo largo de la línea media de la vena en un ángulo superficial (10 a 30 grados) respecto de la piel, se mantuvo la aguja inmóvil, y se comenzó a extraer la muestra de sangre, se sostuvo suavemente

una torunda con alcohol sobre el sitio de la punción, y en un solo movimiento se retiró la aguja, para inmediatamente aplicar presión sobre el sitio de punción, se retiró el torniquete, y se transfirió las muestras a los tubos.

- Se envió la muestra a Laboratorios Castro Patton para procesarlas.
- Se recabó resultado de estudio de TSH.
- Se siguió a la paciente hasta la finalización del embarazo.
- Se recabaron complicaciones obstétricas y/o perinatales que se presentaron durante la resolución o 24 horas posteriores.
- Se preparó la base de datos, análisis estadístico y se redactó el reporte final.

## **RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES.**

### **Recursos humanos:**

- Médico adscrito al servicio de ginecología y obstetricia y residente a su cargo realizaron la valoración de la paciente. Médicos adscritos o residentes fueron los encargados de la toma de muestra sanguínea.

### **Recursos materiales:**

- La determinación de los niveles de TSH se realizó a cargo del Laboratorio Castro Patton, sin que intervinieran en el análisis o resultado final del presente protocolo.

### **Financiamiento:**

**Interno:** No se generaron gastos adicionales al Hospital ni al paciente que aceptó participar en el estudio.

### **Externo:**

- Los niveles de TSH se realizaron a cargo del Laboratorio Castro Patton, y los gastos fueron cubiertos en su totalidad por Castro Patton Laboratorios.
- El material para la toma de muestras – torundas, jeringas, guantes, loigadura para antebrazo y tubos para la recolección de muestra sanguínea – fue cubierto por parte del investigador principal.

**Monto:** \$52,700.00

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó análisis descriptivo de las variables clínicas y demográficas.

Se realizó análisis univariado de las variables para conocer su distribución por prueba de Shapiro-wilk y qqPlot.

- Las variables cuantitativas se describieron con su medida de tendencia central y de dispersión de acuerdo con su distribución.
- Se reportó la media y desviación estándar o su contraparte no paramétrico.
- Las variables cualitativas se describieron en número y porcentaje.

Para el análisis inferencial se determinará el mejor modelo de asociación mediante regresión lineal y stepwise. El análisis se realizará en la plataforma Rstudio en su última versión.

## ÁSPECTOS ÉTICOS.

El presente protocolo se realizó de acuerdo con los lineamientos del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación. También se consideró lo establecido en la Declaración de Helsinki de la Asamblea Médica Mundial, así como los principios éticos de no maleficencia, beneficencia, autonomía y justicia.

Con respecto al grado de riesgo, de acuerdo con el artículo 17 del Reglamento, el presente estudio se clasifica dentro de la categoría de **investigación con riesgo mayor al mínimo**, ya que se busca la asociación de niveles séricos de TSH con factores de riesgo obstétrico y perinatal, durante el tercer trimestre del embarazo.

Se considera con este riesgo (mayor al mínimo) ya que la toma de muestra sanguínea es necesaria para la medición de niveles de TSH, y es un procedimiento invasivo, sin embargo, la toma de muestras en un procedimiento que se realiza de rutina durante el embarazo, como parte del control prenatal.

Se protegió la confidencialidad y privacidad de la información sensible. Por lo anterior, se solicitó autorización a los participantes bajo la firma del consentimiento informado, cumpliendo con lo establecido en el artículo 21 del Reglamento de la LGS en materia

de Investigación, previa explicación de los riesgos y beneficios del mismo. Además se realizó seguimiento para determinar los niveles séricos de TSH y T4 libre para determinar si padecen alguna enfermedad tiroideo, y los resultados maternos y perinatales para buscar su asociación.

La información obtenida de las pacientes en este protocolo de estudio es de carácter confidencial y fue utilizada únicamente por el equipo de investigación de este proyecto para analizar y complementar los resultados obtenidos y no estuvo disponible para ningún otro propósito.

## RESULTADOS.

En este estudio se incluyó un grupo de 75 pacientes en total. De estas, 9 pacientes con hipotiroidismo subclínico y 66 pacientes sanas (ver figura 1). Es importante destacar que todas las pacientes a quienes se invitó a participar, manifestaron su interés en participar y aceptaron mediante firma de consentimiento informado. Las variables utilizadas incluyen edad gestacional, edad materna, antecedentes ginecoobstétricos de riesgo, antecedente de enfermedades autoinmunes, niveles de TSH, factores perinatales de riesgo, signos y síntomas sugestivos de disfunción tiroidea.

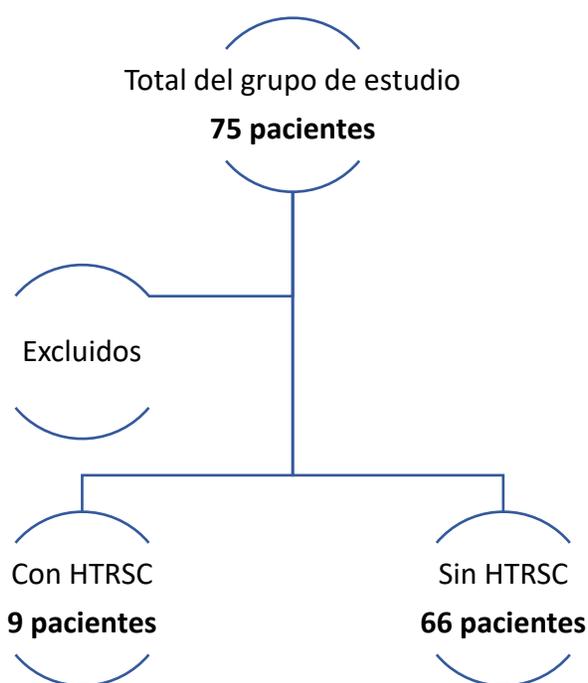


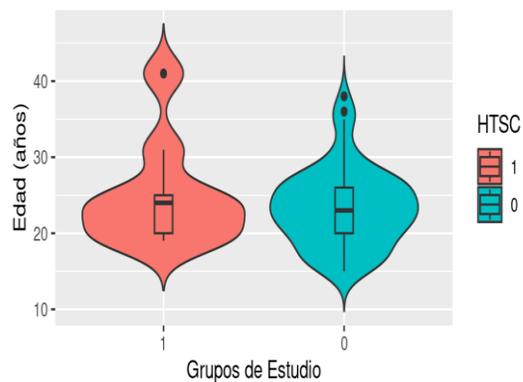
Figura 1. Flujograma de pacientes del protocolo de investigación

Primero se realizó la evaluación de la normalidad de las variables con el test de normalidad de Shapiro-Wilk, así como su representación gráfica en QQ-plot (ver anexo 1). Donde las variables con  $p > 0.05$  se consideraron normales y se realizó análisis con bivariado con T student y con  $p < 0.05$ , no normales y se realizó análisis de wilcoxon test.

A continuación, se dividió a la población en aquellas que presentaron datos de hipotiroidismo subclínico y que posteriormente se corroboró por determinación de TSH y T4 libre (9 HTRSC vs 66 pacientes sanas). Se realizó el análisis correspondiente de cada variable, entre los grupos de estudio.

### **Características generales del grupo de estudio.**

El rango de edad observada fue de los 15 a los 41 años. Para las pacientes sanas la mediana de edad fue de 23 años, y para las pacientes con hipotiroidismo subclínico fue de 24 años. No observamos diferencias significativas estadísticas entre grupo con/sin hipotiroidismo subclínico (ver cuadro 1 y figura 2).



*Figura 2. Comparativo de edad entre los grupos de estudio.*

El índice de masa corporal promedio del grupo total fue 29.9 kg/m<sup>2</sup>. No se observaron diferencias entre las pacientes sanas cuyo IMC promedio fue de 29.6 kg/m<sup>2</sup>, y para las pacientes con hipotiroidismo subclínico 32.1 kg/m<sup>2</sup>. El rango de índice de masa corporal abarcó mayor variabilidad en el grupo de pacientes con hipotiroidismo subclínico. (ver tabla 2 y figura 3).

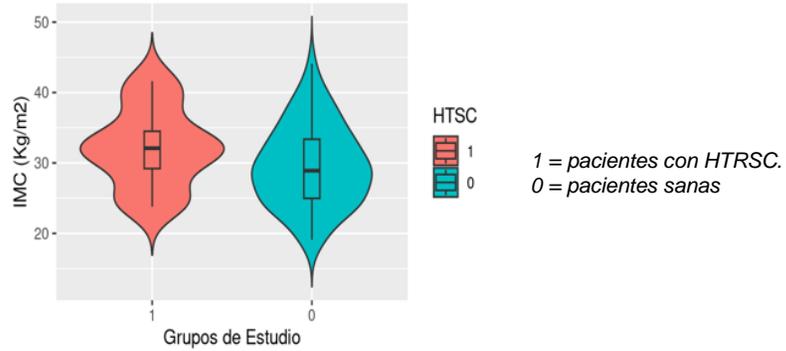


Figura 3. Comparativo del IMC entre los grupos de estudio

	Sin HTRSC (n=66)	Con HTRSC (n=9)	Total (n=75)	p - valor	Análisis normalidad
<b>Edad</b>					
Mediana [Min, Max]	23.0 [15.0, 38.0]	24.0 [19.0, 41.0]	23.0 [15.0, 41.0]	0.7562	Wilcoxon rank sum test
<b>IMC</b>					
Media (SD)	29.6 (5.72)	32.1 (5.75)	29.9 (5.74)	0.2401	Welch Two Sample t-test

Tabla 2. Comparativa de los datos descriptivos de la población de estudio entre grupos con y sin hipotiroidismo subclínico.

### Antecedentes gineco-obstétricos de riesgo.

En el grupo de antecedentes ginecoobstétricos de riesgo se incluyó a pacientes con el antecedente de parto pretérmino o aborto espontáneo recurrente en embarazos previos.

Del grupo total las pacientes tenían un promedio de 2 gestas. Para las pacientes sanas el número de gestas promedio fue de 2, y para las pacientes con hipotiroidismo subclínico fue de 1. No se observaron diferencias significativas estadísticas entre ambos grupos. El mayor número de gestas se observó en el grupo de pacientes sanas (ver figura 4, tabla 3).

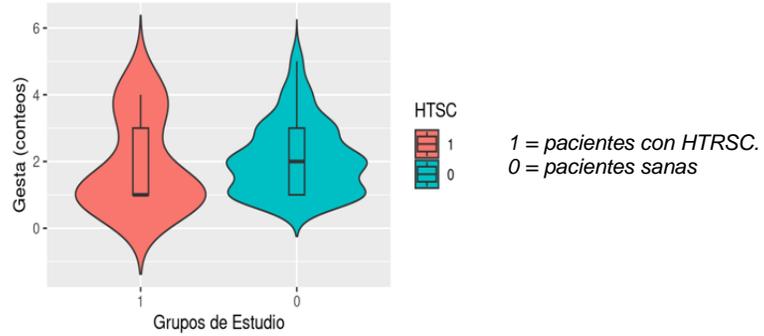


Figura 4. Comparativo del número de gestas entre los grupos de estudio.

Se observó que 2.7% de las pacientes tenían antecedente de nacimientos pretérmino, y 4% antecedente de nacimientos de término y pretérmino, todas del grupo de pacientes sanas. En las pacientes con hipotiroidismo subclínico no se reportó antecedente de nacimientos pretérmino. No se observaron diferencias significativas estadísticas entre ambos grupos. (ver figura 5, tabla 3).

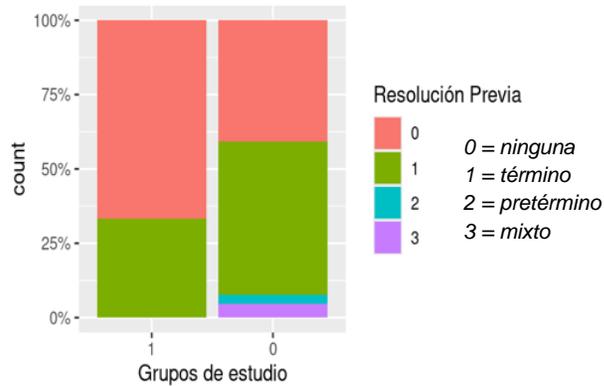


Figura 5. Comparativo del tipo de resolución entre los grupos de estudio.

Del grupo total 20% de las pacientes contaban en promedio con 1 o 2 abortos previos. Respecto a este número de abortos previos las pacientes sanas contaban con 18.2% y las pacientes con hipotiroidismo subclínico con 33.3%. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos. (ver figura 6, tabla 3).

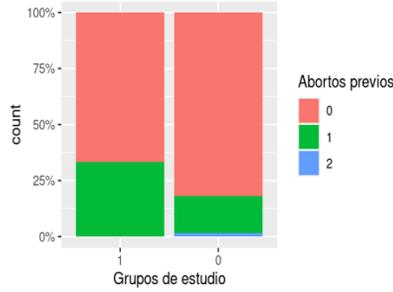


Figura 6. Comparativo del número de abortos previos entre los grupos de estudio.

La edad gestacional promedio del grupo total fue 39.1 semanas de gestación. Para las pacientes sanas fue de 33.6 a 41.1 semanas de gestación, y para las pacientes con hipotiroidismo subclínico de 28.3 a 41.2 semanas de gestación. No se observaron diferencias significativas estadísticas (ver tabla 3 y figura 7).

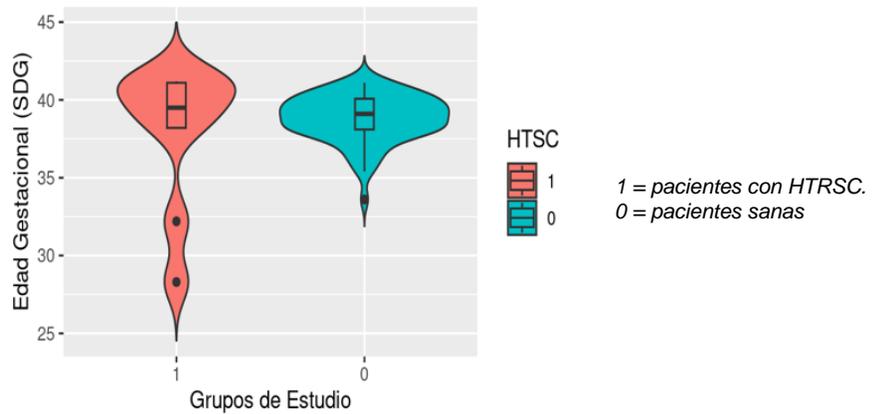


Figura 7. Comparativo de la edad gestacional entre los grupos de estudio.

	Sin HTRSC (n=66)	Con HTRSC (n=9)	Total (n=75)	p - valo	Análisis normalidad
<b>Gestas</b>					
Mediana [Min, Max]	2.00 [1.00, 5.00]	1.00 [1.00, 4.00]	2.00 [1.00, 5.00]	0.3731	Wilcoxon rank sum test
<b>Antecedente resolución</b>					
Ninguna (0)	27 (40.9%)	6 (66.7%)	33 (44.0%)	0.4924	Pearson's Chi- squared test
Término (1)	34 (51.5%)	3 (33.3%)	37 (49.3%)		
Pretérmino (2)	2 (3.0%)	0 (0%)	2 (2.7%)		
Mixto (3)	3 (4.5%)	0 (0%)	3 (4.0%)		
<b>Número de Abortos</b>					

0	54 (81.8%)	6 (66.7%)	60 (80.0%)	0.462	Pearson's Chi-squared test
1	11 (16.7%)	3 (33.3%)	14 (18.7%)		
2	1 (1.5%)	0 (0%)	1 (1.3%)		
<b>Edad Gestacional</b>					
Mediana [Min, Max]	39.1 [33.6, 41.1]	39.5 [28.3, 41.2]	39.1 [28.3, 41.2]	0.3523	Wilcoxon rank sum test

Tabla 3. Comparativa de los datos descriptivos de la población de estudio entre grupos con y sin hipotiroidismo subclínico.

### Comorbilidades maternas.

Dentro de las **comorbilidades maternas** se incluyeron: diabetes gestacional, obesidad, patologías hipertensivas, toxicomanías, sífilis, artritis, epilepsia y asma. Las pacientes en promedio presentaron entre 1-2 comorbilidades. Tampoco se observaron diferencias significativas entre grupo con/sin hipotiroidismo subclínico. (ver tabla 4).

Del grupo total 6 pacientes cursaban con diabetes gestacional, 34 con obesidad, 8 con alguna patología hipertensiva, y 3 con otras comorbilidades (artritis, epilepsia o asma). De las pacientes sanas, 3 cursaban con diabetes gestacional, 28 con obesidad, 7 con alguna patología hipertensiva, 3 con otras comorbilidades; y de las pacientes con hipotiroidismo subclínico, 3 contaban con diabetes gestacional, 6 con obesidad, 1 cursaba con patología hipertensiva, y no se incluyeron pacientes con antecedente de otras comorbilidades. En el grupo de diabetes gestacional sí se observó diferencia significativa estadística. Sin embargo, en el resto de los grupos no se observaron diferencias estadísticas significativas (ver tabla 4).

	Sin HTRSC (n=66)	Con HTRSC (n=9)	Total (n=75)	p - valo	Análisis normalidad
<b>Comorbilidades</b>					
Ninguna	27 (40.9%)	2 (22.2%)	29 (38.7%)	0.2064	Pearson's Chi-squared test
1	31 (47.0%)	4 (44.4%)	35 (46.7%)		
2	8 (12.1%)	3 (33.3%)	11 (14.7%)		
<b>Diabetes Gestacional</b>					
No	63 (95.5%)	6 (66.7%)	69 (92.0%)	<b>0.01973</b>	Pearson's Chi-squared test with Yates
Si	3 (4.5%)	3 (33.3%)	6 (8.0%)		

<b>Obesidad</b>					
No	38 (57.6%)	3 (33.3%)	41 (54.7%)	0.3108	Pearson's Chi-squared test with Yates
Si	28 (42.4%)	6 (66.7%)	34 (45.3%)		
<b>Patologías hipertensivas</b>					
No	59 (89.4%)	8 (88.9%)	67 (89.3%)	NS	Pearson's Chi-squared test with Yates
Si	7 (10.6%)	1 (11.1%)	8 (10.7%)		
<b>Toxicomanías</b>					
No	62 (93.9%)	9 (100%)	71 (94.7%)	NS	Pearson's Chi-squared test with Yates
Si	4 (6.1%)	0 (0%)	4 (5.3%)		
<b>Sífilis</b>					
No	64 (97.0%)	9 (100%)	73 (97.3%)	NS	Pearson's Chi-squared test with Yates
Si	2 (3.0%)	0 (0%)	2 (2.7%)		
<b>Otras</b>					
No	63 (95.5%)	9 (100%)	72 (96.0%)	NS	Pearson's Chi-squared test with Yates
Si	3 (4.5%)	0 (0%)	3 (4.0%)		

Tabla 4. Comparativa de los datos descriptivos de la población de estudio entre grupos con y sin hipotiroidismo subclínico.

### **Análisis de objetivos.**

Respecto al **objetivo específico 1**: “Analizar la **presencia de signos y síntomas** sugerentes de **disfunción tiroidea** a lo largo del embarazo”, no observamos diferencias, ya que en ambos grupos se observaron dos síntomas presentes en más de 90% (ver tabla 5 y figura 8).

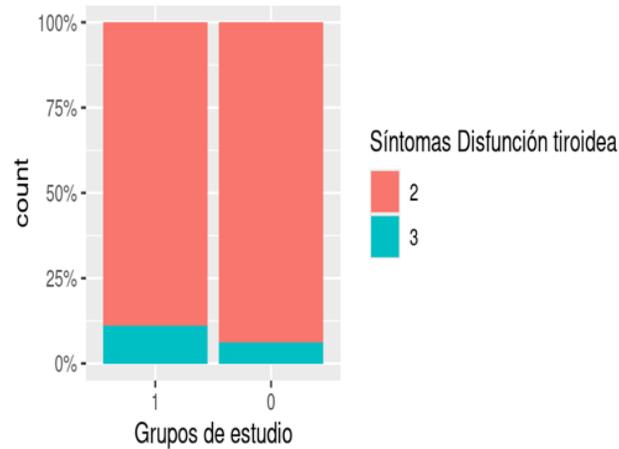


Figura 8. Comparativo de los síntomas de disfunción entre los grupos de estudio.

	Sin HTRSC (n=66)	Con HTRSC (n=9)	Total (n=75)	p - valo	Analisis normalidad
<b>Número de síntomas disfunción tiroidea</b>					
Dos	62 (93.9%)	8 (88.9%)	70 (93.3%)	NS	Pearson's Chi-squared test with Yates
Tres	4 (6.1%)	1 (11.1%)	5 (6.7%)		

Tabla 5. Comparativa de los datos descriptivos de la población de estudio entre grupos con y sin hipotiroidismo subclínico.

Del grupo total, 22 pacientes presentaron intolerancia al frío, de estas, sólo 33.3% presentaban hipotiroidismo subclínico. 62 pacientes presentaron astenia, de las cuales sólo 77.8% cursaban con hipotiroidismo subclínico. (ver tabla 6 y figura 9).

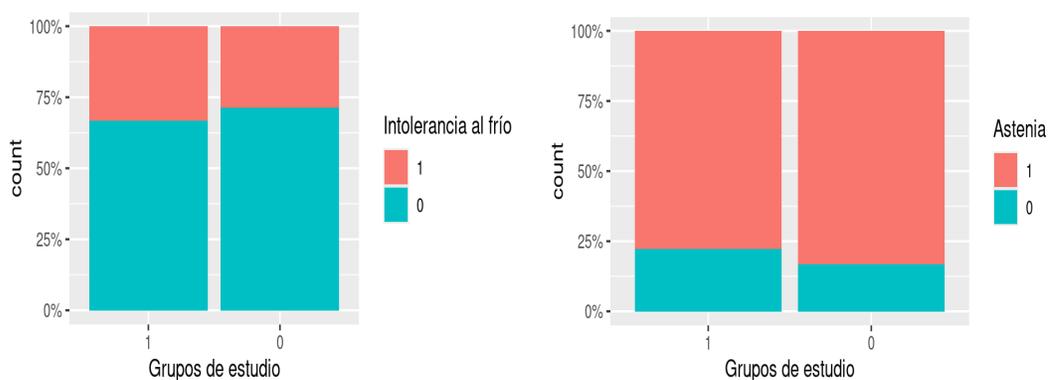


Figura 9. Comparativo de la intolerancia al frío y astenia, entre los grupos de estudio.

Del grupo total, 71 pacientes presentaron somnolencia, el 100% de las pacientes con hipotiroidismo subclínico se incluyó en este grupo. Ninguna paciente presentó bradipsiquia ni mialgias. (ver tabla 6 y figura 10).

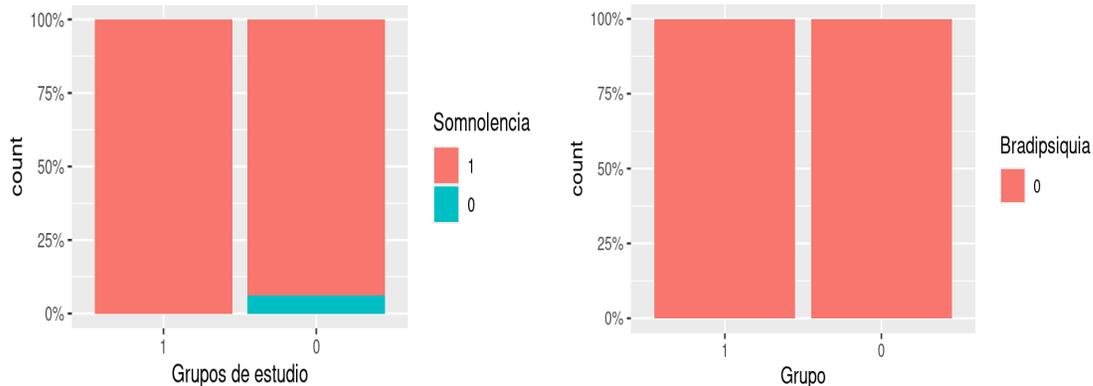


Figura 10. Comparativo de la somnolencia y bradipsiquia, entre los grupos de estudio.

	Sin HTRSC (n=66)	Con HTRSC (n=9)	Total (n=75)	p - valo	Análisis normalidad
<b>Intolerancia al frío</b>					
Ausente	47 (71.2%)	6 (66.7%)	53 (70.7%)	NS	Pearson's Chi-squared test with Yates
Presente	19 (28.8%)	3 (33.3%)	22 (29.3%)		
<b>Astenia</b>					
Ausente	11 (16.7%)	2 (22.2%)	13 (17.3%)	NS	Pearson's Chi-squared test with Yates
Presente	55 (83.3%)	7 (77.8%)	62 (82.7%)		
<b>Somnolencia</b>					
Ausente	4 (6.1%)	0 (0%)	4 (5.3%)	NS	Pearson's Chi-squared test with Yates
Presente	62 (93.9%)	9 (100%)	71 (94.7%)		
<b>Bradipsiquia</b>					
Ausente	66 (100%)	9 (100%)	75 (100%)	NS	Pearson's Chi-squared test
Presente	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		
<b>Mialgias</b>					
Ausente	66 (100%)	9 (100%)	75 (100%)	NS	Pearson's Chi-squared test
Presente	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		

Tabla 6. Comparativa de los datos descriptivos de la población de estudio entre grupos con y sin hipotiroidismo subclínico.

Respecto al **objetivo específico 2**: “Determinar los valores de TSH en las pacientes durante el último trimestre del embarazo”, observamos que:

Con respecto a la TSH la mediana del grupo total fue 2.49 uUI/mL. Para las pacientes sanas fue de 2.35 uUI/mL, y para las pacientes con hipotiroidismo subclínico de 4.94 uUI/mL. La división de la población se basa en las diferencias significativas observadas en los niveles de TSH que permitieron clasificar al grupo con/sin hipotiroidismo subclínico. (ver tabla 7 y figura 11).

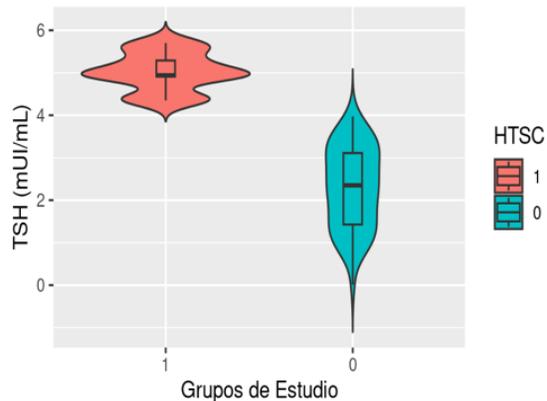


Figura 11. Comparativo de los niveles de TSH entre los grupos de estudio.

La mediana del grupo total de T4 libre fue 11.8 pmol/L. Para las pacientes sanas fue de 11.8 pmol/L, y para las pacientes con hipotiroidismo subclínico de 11.9 pmol/L. Sin diferencias significativas estadísticas entre los grupos. (ver tabla 7 y figura 12).

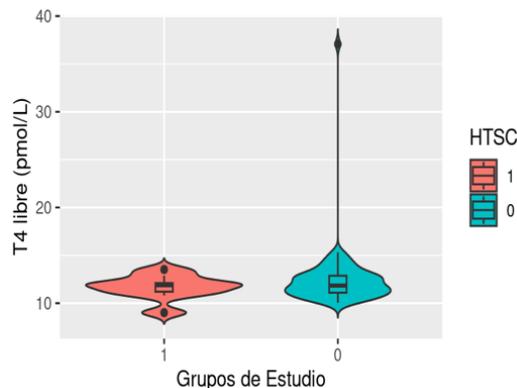


Figura 12. Comparativo de los niveles de T4 libre entre los grupos de estudio.

Para la vitamina D, la mediana del grupo total fue 24.6 ng/mL. En las pacientes sanas la mediana fue de 24.6 ng/mL, y en las pacientes con hipotiroidismo subclínico fue de 23.4 ng/mL. No hubo diferencias significativas estadísticas entre los grupos. (ver tabla 7 y figura 13).

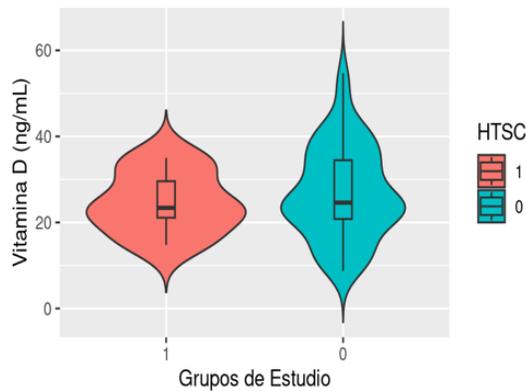


Figura 13. Comparativo de los niveles de vitamina D entre los grupos de estudio.

	Sin HTRSC (n=66)	Con HTRSC (n=9)	Total (n=75)	p - valo	Analisis normalidad
<b>TSH (uUI/mL)</b>					
Median [Min, Max]	2.35 [0.0100, 3.97]	4.94 [4.35, 5.70]	2.49 [0.0100, 5.70]	<b>&lt;0.0001</b>	Wilcoxon rank sum test
<b>T4 libre (pmol/L)</b>					
Median [Min, Max]	11.8 [10.0, 37.1]	11.9 [9.01, 13.5]	11.8 [9.01, 37.1]	0.5847	Wilcoxon rank sum test
<b>Vit D (ng/mL)</b>					
Median [Min, Max]	24.6 [8.71, 54.7]	23.4 [14.8, 35.0]	24.6 [8.71, 54.7]	0.5793	Wilcoxon rank sum test

Tabla 7. Comparativa de los niveles de TSH, T4 libre y vitamina D de la población de estudio entre grupos con y sin hipotiroidismo subclínico

Respecto al **objetivo específico 3**: “Analizar la **presencia de síndrome de distrés respiratorio o preeclampsia o parto pretérmino**, al momento de la resolución o durante las primeras 24 horas posteriores a la resolución”, observamos:

### **Presencia de síndrome de distrés respiratorio.**

Para evaluar la presencia de distrés respiratorio se empleó la clasificación de Silverman-Anderson, observando de forma inicial que sólo 4 pacientes del grupo total presentaron signos de dificultad respiratoria moderada a severa. No se observaron diferencias entre los grupos con/sin HTSC (ver figura 14 y tabla 8).

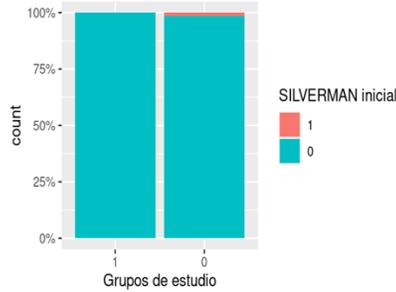


Figura 14. Comparativo de la puntuación de Silverman inicial entre los grupos de estudio

Sin embargo, al analizar esta variable a los 5 minutos, observamos diferencias entre los grupos, ya que en esta insuficiencia respiratoria se observó solo en el grupo de HTSC (2 pacientes) (ver figura 15 y tabla 8).

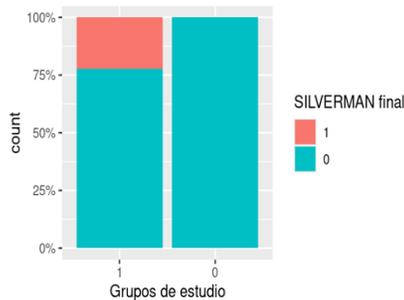


Figura 15. Comparativo de la puntuación de Silverman final entre los grupos de estudio

	Sin HTRSC (n=66)	Con HTRSC (n=9)	Total (n=75)	p - valo	Análisis normalidad
<b>Silverman Inicial</b>					
0	65 (98.5%)	9 (100%)	74 (98.7%)	NS	Pearson's Chi-squared test with Yates
1	1 (1.5%)	0 (0%)	1 (1.3%)		
<b>Silverman Final</b>					
0	66 (100%)	7 (77.8%)	73 (97.3%)	<b>0.0054</b>	Pearson's Chi-squared test with Yates
1	0 (0%)	2 (22.2%)	2 (2.7%)		

Tabla 8. Comparativa de los valores de APGAR y Silverman de la población de estudio entre grupos con y sin hipotiroidismo subclínico

## Presencia de complicaciones maternas.

Dentro de las **complicaciones maternas** se incluyó preeclampsia, preeclampsia severa y hemorragia obstétrica. Sólo 8 pacientes presentaron alguna complicación, todas del grupo de sanas (1 cursó con preeclampsia, 2 con preeclampsia severa y 5 con hemorragia obstétrica). No observamos diferencias significativas estadísticas entre grupo con/sin hipotiroidismo subclínico. (ver tabla 9 y figura 16).

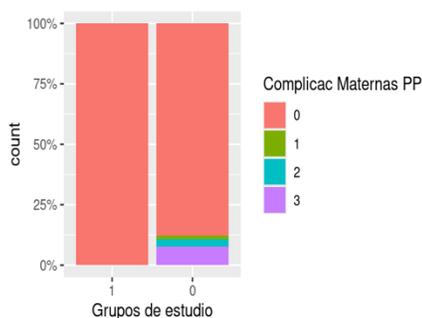


Figura 16. Comparativo de las complicaciones maternas entre los grupos de estudio

	Sin HTRSC (n=66)	Con HTRSC (n=9)	Total (n=75)	p - valo	Analisis normalidad
<b>Complicaciones Maternas</b>					
<b>Ninguna (0)</b>	58 (87.9%)	9 (100%)	67 (89.3%)	0.7479	Pearson's Chi-squared test
<b>Preeclampsia (1)</b>	1 (1.5%)	0 (0%)	1 (1.3%)		
<b>Preeclampsia severa (2)</b>	2 (3.0%)	0 (0%)	2 (2.7%)		
<b>Hemorragia Obstétrica (3)</b>	5 (7.6%)	0 (0%)	5 (6.7%)		

Tabla 9. Comparativa de las complicaciones maternas de la población de estudio entre grupos con y sin hipotiroidismo subclínico

## Presencia de complicaciones del recién nacido.

Dentro de las **complicaciones del recién nacido** se incluyó complicaciones respiratorias, del crecimiento, infecciosas, y de abstinencia. Del grupo que presentó complicaciones 28 pacientes eran sanas, y 7 pacientes cursaban con hipotiroidismo subclínico. Sin embargo, no observamos diferencias significativas estadísticas (P=0.1014) entre grupo con/sin hipotiroidismo subclínico. (ver tabla 10 y figura 17).

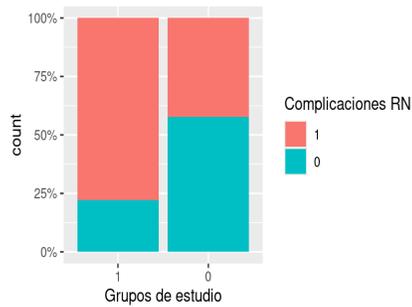


Figura 17. Comparativo de las complicaciones del recién nacido entre los grupos de estudio

Del grupo total, 16 pacientes contaban con productos con **complicaciones respiratorias** (síndrome de distrés respiratorio y taquipnea transitoria del recién nacido). De las pacientes con hipotiroidismo subclínico 4 contaban con productos con complicaciones respiratorias. No se observaron diferencias significativas estadísticas entre ambos grupos. (ver tabla 10 y figura 18).

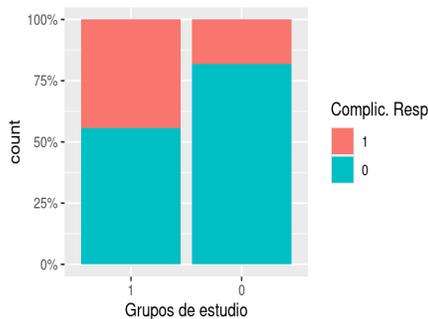


Figura 18. Comparativo de las complicaciones respiratorias entre los grupos de estudio

De las **complicaciones en el crecimiento** se evaluaron restricción de crecimiento fetal y producto pequeño para la edad gestacional. De las pacientes sanas 20 contaban con productos con complicaciones en el crecimiento, y de las pacientes con hipotiroidismo subclínico 4 contaban con productos con complicaciones en el crecimiento. No observamos diferencias significativas estadísticas entre grupo con/sin hipotiroidismo subclínico. (ver tabla 10 y figura 19).

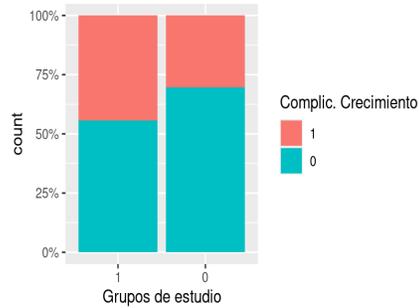


Figura 19. Comparativo de las complicaciones de crecimiento entre los grupos de estudio

Dentro de las **complicaciones infecciosas** se incluyó a productos con alto riesgo de infección. De las pacientes sanas 1 contaba con productos con complicaciones infecciosas, y de las pacientes con hipotiroidismo subclínico 2 contaban con productos con complicaciones infecciosas. En este grupo sí se observó diferencia significativa estadística. (ver tabla 10 y figura 20).

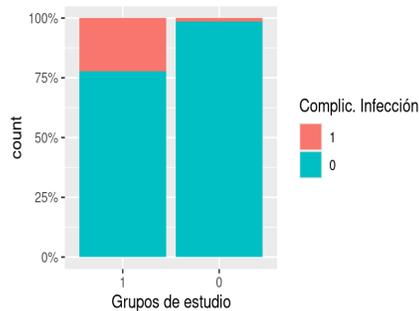


Figura 20. Comparativo de las complicaciones infecciosas entre los grupos de estudio

Del grupo total 1 paciente contaba con producto con **complicaciones de abstinencia**. Esta paciente era del grupo de pacientes sanas, pero con atecendete de toxicomanías. (ver tabla 10 y figura 21).

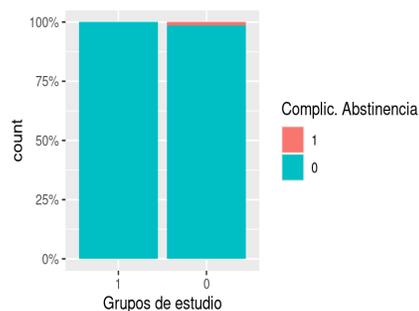


Figura 21. Comparativo de las complicaciones de abstinencia entre los grupos de estudio

	Sin HTRSC (n=66)	Con HTRSC (n=9)	Total (n=75)	p - valo	Análisis normalidad
<b>Complicaciones</b>					
Ausente	38 (57.6%)	2 (22.2%)	40 (53.3%)	<b>0.1014</b>	Pearson's Chi-squared test with Yates
Presente	28 (42.4%)	7 (77.8%)	35 (46.7%)		
<b>C. Respiratorias</b>					
Ausente	54 (81.8%)	5 (55.6%)	59 (78.7%)	0.1705	Pearson's Chi-squared test with Yates
Presente	12 (18.2%)	4 (44.4%)	16 (21.3%)		
<b>C. Crecimiento</b>					
Ausente	46 (69.7%)	5 (55.6%)	51 (68.0%)	0.6367	Pearson's Chi-squared test with Yates
Presente	20 (30.3%)	4 (44.4%)	24 (32.0%)		
<b>C. Infecciosas</b>					
Ausente	65 (98.5%)	7 (77.8%)	72 (96.0%)	<b>0.03872</b>	Pearson's Chi-squared test with Yates
Presente	1 (1.5%)	2 (22.2%)	3 (4.0%)		
<b>C. Abstinencia</b>					
Ausente	65 (98.5%)	9 (100%)	74 (98.7%)	NS	Pearson's Chi-squared test with Yates
Presente	1 (1.5%)	0 (0%)	1 (1.3%)		

Tabla 10. Comparativa de las complicaciones del recién nacido de la población de estudio entre grupos con y sin hipotiroidismo subclínico

Respecto al **objetivo específico 4**: “Analizar la asociación de los **factores de riesgo obstétrico y perinatal** con los niveles de TSH en el grupo de estudio”, observamos:

Dentro de los **factores de riesgo obstétrico** se incluyeron la vía de resolución, antecedentes ginecoobstétricos de riesgo, y antecedente de enfermedad autoinmune, los cuales se describen a continuación.

De las pacientes sanas 43 finalizaron su embarazo por vía vaginal, y 23 por cesárea y de las pacientes con hipotiroidismo subclínico 3 finalizaron su embarazo por vía vaginal, y 6 por cesárea. Sin embargo, no observamos diferencias significativas estadísticas entre grupo con/sin hipotiroidismo subclínico. (ver tabla 11 y figura 22).

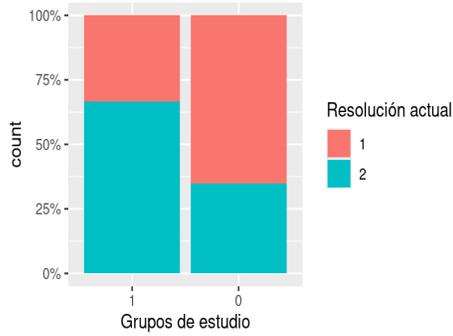


Figura 22. Comparativo de vía de resolución entre los grupos de estudio

De las pacientes sanas 5 contaban antecedentes ginecoobstétricos de riesgo (antecedente de parto pretérmino o aborto espontáneo recurrente en embarazos previos) y de las pacientes con hipotiroidismo subclínico ninguna los tenía. No hubo diferencias significativas estadísticas entre grupo con/sin hipotiroidismo subclínico. (ver tabla 11 y figura 23).

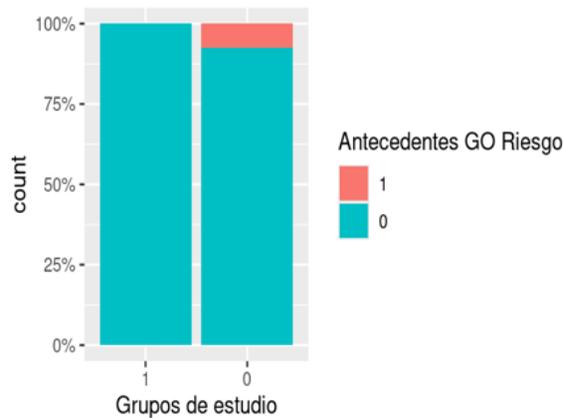


Figura 23. Comparativo de los antecedentes GO de riesgo entre los grupos de estudio

Del grupo total ninguna paciente tenía antecedente de enfermedad autoinmune. (ver tabla 11).

De las pacientes sanas 16 presentaron factores de riesgo perinatal (presencia durante el embarazo de preeclampsia o durante la resolución parto pretérmino o recién nacido con síndrome de distrés respiratorio neonatal), y de las pacientes con hipotiroidismo subclínico 2 tenían factores de riesgo perinatal. (ver tabla 11 y figura 24).

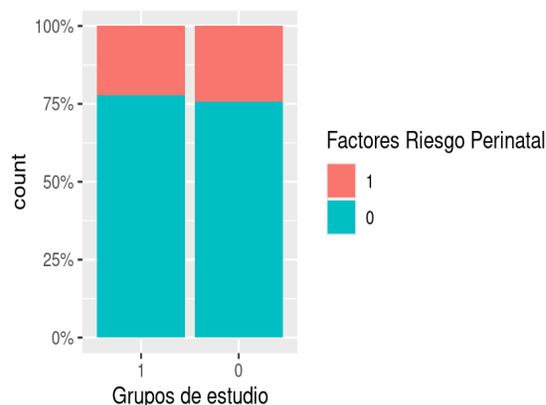


Figura 24. Comparativo de los factores de riesgo perinatal entre los grupos de estudio

	Sin HTRSC (n=66)	Con HTRSC (n=9)	Total (n=75)	p - valo	Analisis nor malidad
<b>Vía de Resolución</b>					
Vaginal	43 (65.2%)	3 (33.3%)	46 (61.3%)	0.1405	Pearson's Chi-squared test with Yates
Cesárea	23 (34.8%)	6 (66.7%)	29 (38.7%)		
<b>Antecedentes GO de riesgo</b>					
0	61 (92.4%)	9 (100%)	70 (93.3%)	0.8867	Pearson's Chi-squared test with Yates
1	5 (7.6%)	0 (0%)	5 (6.7%)		
<b>Antecedentes Enfermedad Autoinmune</b>					
0	66 (100%)	9 (100%)	75 (100%)	NS	Pearson's Chi-squared test
1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		
<b>Factores Perinatales De Riesgo</b>					
Ausente	50 (75.8%)	7 (77.8%)	57 (76.0%)	NS	Pearson's Chi-squared test with Yates
Presente	16 (24.2%)	2 (22.2%)	18 (24.0%)		

Tabla 11. Comparativa de los datos descriptivos de la población de estudio entre grupos con y sin hipotiroidismo

Finalmente, para responder al **objetivo general** del presente estudio: **“Determinar la asociación de los niveles de TSH, con factores de riesgo obstétrico y perinatal, en el último trimestre del embarazo”**, se evaluó el modelo propuesto inicialmente y mediante selección escalonada, se determinó que no hay una asociación significativa (ver tabla 12).

Modelo TSH	Variables incluidas	Variables significativas	p-valor
1	TSH~EDGEST + ED + AGOR + FPRR + SDT	-	0.8368
2	TSH~EDGEST + AGOR + FPRR + SDT	-	0.7168
3	TSH~ AGOR + FPRR + SDT	-	0.6398
4	TSH~ AGOR + FPRR	-	0.4854
5	TSH~ FPRR	-	0.3521

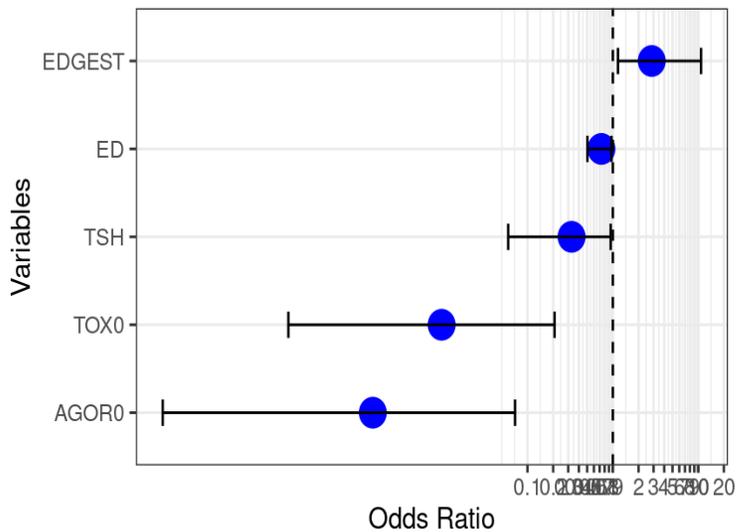
Tabla 12. Tabla de modelos de regresión analizados por el método de selección escalonada

Posterior a ello, se decidió evaluar de forma exploratoria, un modelo que incluyera las complicaciones maternas, observando que después de la selección escalonada, las variables más significativas fueron toxicidad y antecedentes ginecoobstétricos de riesgo.

Modelo Complicaciones Maternas	Variables incluidas	Variables significativas	AIC
1	CPP~ED + SDT + GES + EDGEST + COMM + HTP + TOX + <b>DMG</b> + <b>SIF</b> + IMC + VRES + AGOR + HTSC + VTD + TSH	-	49.653
2	CPP~ED + SDT + GES + EDGEST + COMM + <b>HTP</b> + TOX + IMC + VRES + AGOR + HTSC + VTD + TSH	-ED	47.681
3	CPP~ED + <b>SDT</b> + GES + EDGEST + COMM + TOX + IMC + VRES + AGOR + HTSC + VTD + TSH	-ED -EDGEST	45.875
4	CPP~ED + GES + EDGEST + <b>COMM</b> + TOX + IMC + VRES + AGOR + HTSC + VTD + TSH	-ED -EDGEST	44.58
5	CPP~ED + GES + EDGEST + TOX + IMC + <b>VRES</b> + AGOR + HTSC + VTD + TSH	-ED -EDGEST -TOX AGOR -TSH	47.97
6	CPP~ED + GES + EDGEST + TOX + IMC + AGOR + <b>HTSC</b> + VTD + TSH	--ED -EDGEST -TOX AGOR -TSH	46.39
7	CPP~ED + GES + EDGEST + TOX + IMC + AGOR + <b>VTD</b> + TSH	--ED -EDGEST -TOX	44.4

		AGOR -TSH	
8	CPP~ED + <b>GES</b> + EDGEST + TOX + IMC + AGOR + TSH	--ED -EDGEST -TOX AGOR -TSH	42.816
9	CPP~ED + EDGEST + TOX + <b>IMC</b> + AGOR + TSH	--ED -EDGEST -TOX AGOR -TSH	42.281
10	CPP~ED + EDGEST + TOX + AGOR + TSH	--ED: 0.053 -EDGEST: 0.063 -TOX: 0.007 AGOR: 0.005 -TSH: 0.09	42.426

De estas variables significativas, en la presencia de complicaciones maternas, la ausencia de toxicidad y los factores ginecoobstétricos de riesgo, serían factores protectores. Mientras que, la edad gestacional, podría ser una factor de riesgo.



Variable	OR	Límite Superior	Límite Inferior
Edad Materna	0.734	0.964	0.504
Edad Gestacional	2.86	10.8	1.15
Ausencia Toxicomanías	0.009	0.208	0.0001
Ausencia AGO Riesgo	0.001	0.071	0.000005
TSH	0.329	0.943	0.059

## **DISCUSIÓN.**

El objetivo del presente estudio fue determinar la asociación de los niveles de TSH, con factores de riesgo obstétrico y perinatal, en el último trimestre del embarazo, y para resolver este objetivo se realizó la invitación a participar de 75 pacientes durante el periodo de junio a julio de 2024. A continuación discutiremos los resultados principales analizados en el presente protocolo de investigación.

De acuerdo a la revisión bibliográfica que se realizó en la búsqueda de información relacionada con datos sobre la asociación de los niveles de TSH, con factores de riesgo obstétrico y perinatal, se encontró que se realiza detección dirigida de niveles de TSH en mujeres con alto riesgo de padecer disfunción tiroidea u otras patologías autoinmunes. Además, se sugiere realizar la detección oportuna durante el primer trimestre del embarazo para disminuir la morbimortalidad perinatal y materna, a través de la presencia de preeclampsia grave, parto pretérmino, síndrome de distrés respiratorio y/o pérdida fetal.

En este protocolo de estudio, que se realizó en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, las variables utilizadas incluyeron edad gestacional, edad materna, antecedentes ginecoobstétricos de riesgo, antecedente de enfermedades autoinmunes, niveles de TSH, factores perinatales de riesgo, signos y síntomas sugestivos de disfunción tiroidea, y no se encontró significancia estadística en estas variables. Esto se podría explicar debido a que el hipotiroidismo subclínico es una entidad que generalmente cursa asintomática, y que se puede enmascarar por otras patologías o por los síntomas propios del embarazo.

La razón principal para llevar a cabo este protocolo fue debido a que existen estudios que han evidenciado un aumento de pacientes con alguna disfunción tiroidea, que pueden tener mayor número de resultados adversos maternos y perinatales que las pacientes eutiroideas a corto y largo plazo. Este es un estudio inicial en el que nos ha permitido corroborar el aumento en la frecuencia de hipotiroidismo subclínico, en

periodos avanzados de la gestación. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) en 2015 reportó una prevalencia de hipotiroidismo subclínico en el embarazo de 2-5%. En nuestro estudio se identificó hipotiroidismo subclínico en 12% de la población analizada.

Yuan X. y cols. en 2017, evaluó el impacto de la disfunción tiroidea materna al final del embarazo en los resultados perinatales. Su estudio respalda la asociación entre múltiples tipos de disfunción tiroidea al final del embarazo y resultados perinatales adversos. Reportó que el hipotiroidismo se asoció con aumento de parto pretérmino (6.86%), con mayor incidencia de preeclampsia 3.42%), y pequeño para edad gestacional (8%). Sin embargo en nuestro estudio, evaluamos solamente complicaciones perinatales durante las primeras 24 horas de vida, observando un mayor porcentaje en alteraciones en el crecimiento fetal (restricción de crecimiento fetal o producto pequeño para la edad gestacional) en 44.4% de las pacientes con disfunción tiroidea. A diferencia de lo observado en preeclampsia, cuyo porcentaje fue menos de la mitad en nuestro estudio (1.5%, preeclampsia severa en 3%), lo que destaca que nosotros tenemos un menor porcentaje con respecto a lo reportado por Yuan X y cols. Además nuestro estudio reporta hemorragia obstétrica en 7.6% de las pacientes, en comparación con la estadística mundial que reporta la ACOG 11% en EEUU y la OMS hasta un 25%.

Además, Spradley y cols. en un estudio realizado en 2015, sugiere que la obesidad (7% obesidad grado I, 9% obesidad grado II, 11% obesidad grado III, 13% obesidad mórbida) y la disfunción tiroidea son factores de riesgo para el desarrollo de trastornos hipertensivos del embarazo, y Negro R. y cols. en 2014 reportó que la gravedad de la preeclampsia se correlaciona con el nivel de TSH, encontrando que en pacientes embarazadas con niveles de TSH elevados y gasto cardiaco disminuidos hay tasas más altas de productos con bajo peso al nacer. Nuestro estudio incluyó estas variables, y observamos un porcentaje elevado de obesidad (66.7%), que no estaba considerado dentro de los factores de riesgo, sin embargo, observamos que se asoció a complicaciones perinatales en el modelo exploratorio, por lo que nuestro estudio se

encuentra acorde con este autor. Así mismo en el modelo exploratorio, encontramos resultados similares con respecto a la preeclampsia.

Contrario a lo reportado en el estudio de Negro R. y cols. en 2014 en donde el hipotiroidismo subclínico tienen mayor riesgo de aborto espontáneo, preeclampsia, hipertensión gestacional, diabetes gestacional, y parto prematuro, en comparación con mujeres eutiroides. En este estudio se observó que la disfunción tiroidea no influye de manera significativa en la presentación de estos resultados adversos. Sin embargo, nuestro estudio no se enfocó en la presencia de estos factores, por lo tanto, se tienen que tomar con precaución estos resultados.

Así mismo, en el estudio realizado por Vaidya y cols. en 2007, se reportó que la edad avanzada (35 años), el tabaquismo, el embarazo previo o los antecedentes de aborto espontáneo no se asociaron con niveles elevados de TSH. En nuestro estudio observamos que, en el caso de tabaquismo sólo 1 paciente de nuestro grupo lo refirió como positivo. Con respecto a embarazos previos, nuestro grupo de estudio tuvo un promedio de 1 embarazo previo, ninguno pretérmino, y un tercio del grupo contaban con 1 ó 2 abortos previos.

Se ha descrito que los síntomas de hipotiroidismo (intolerancia al frío, astenia, somnolencia, bradipsiquia, mialgias, constipación, hipermenorrea, aumento de peso, depresión) tienen baja especificidad para la identificación de disfunción tiroidea, y a pesar de esta baja especificidad, es una de las herramientas con las que contamos. En una revisión sistemática de 2014, publicada en *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, se encontró que 50-60% de pacientes con hipotiroidismo informan fatiga. Un metaanálisis publicado en 2017 en *Sleep Medicine Reviews* encontró que la somnolencia se presenta en el 30-40% de las pacientes. Un metaanálisis de neurocognición realizado por Nolan et al. en 2015 indicó que la bradipsiquia y la dificultad para concentrarse reporta una prevalencia del 30-40%. Una revisión de 2016 de *Thyroid* encontró que el 70% de los pacientes reportan intolerancia al frío. Un metaanálisis de Zhao et al. en 2015, encontró que entre el 30% y el 50% informaban dolores musculares y debilidad. En nuestro estudio observamos que el

síntoma mas frecuente fue somnolencia en 100%, seguido de astenia en 77.8%, e intolerancia al frío en 33.3%. En este estudio ninguna presentó bradipsiquia o mialgias. El objetivo secundario de este estudio incluyó el análisis de los niveles de vitamina D, destacando niveles bajos de esta. De acuerdo con lo recomendado para pacientes embarazadas y con lo descrito en Institutos Nacionales de Salud y la Sociedad de Endocrinología se recomienda un nivel de vitamina D de al menos 20 ng/mL. Sin embargo, algunos expertos recomiendan mantener los niveles en el rango de 30-50 ng/mL para obtener beneficios adicionales.

Además, en el modelo exploratorio también observamos que las complicaciones maternas si se asocian con niveles elevados de TSH, sin embargo, aun no podemos determinar al 100% esta asociación debido a que se requiere un tamaño de la muestra mas grande, y se necesitan hacer más estudios que puedan incluir más pacientes para analizar específicamente estos factores.

Por otra parte, se debe partir de la evidencia ya demostrada en la que destaca que la disfunción tiroidea desencadena mayor número de resultados adversos y perinatales. Aunque evidenciados con menor proporción en nuestro estudio, la detección de alteraciones y su asociación con las pruebas de función tiroidea debe ser un tema de interés para la practica clínica y laa salud gestacional.

---

## **LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.**

### **Limitaciones:**

- Los síntomas de disfunción tiroidea que se utilizaron en los criterios de inclusión – intolerancia al frío, astenia, somnolencia, bradipsiquia y mialgias – son síntomas que se pudieron enmascarar por el propio curso del embarazo, aunado al sesgo de recuerdo.
- No todos los laboratorios reportan los resultados de TSH y T4 libre con las mismas unidades.

### **Nuevas perspectivas de investigación:**

- Proponemos realizar perfil tiroideo desde el primer trimestre del embarazo con seguimiento trimestral, además de hacer un escrutinio detallado de los síntomas para darles una utilidad de importancia.
- Así mismo, solicitar niveles de vitamina D.

## **CONCLUSIONES.**

- De acuerdo con los resultados observados en este protocolo, no hubo asociación entre entre los niveles de TSH con factores de riesgo obstétrico y perinatal.
- El porcentaje de pacientes con hipotiroidismo subclínico en este estudio fue de 12%.
- Los niveles de vitamina D para los grupos de estudio se encuentran por debajo de lo recomendado.

## **BIBLIOGRAFÍA.**

1. De Escobar GM, Obregon MJ, Del Rey FE. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18:225–48.
2. Gürel A, Doğantekin A, Özkan Y, Aydın S. Serum apelin levels in patients with thyroid dysfunction. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(9):16394–8.
3. Flores A, Moreno L, Vega N. Prevalence of autoimmune thyroiditis and thyroid dysfunction in healthy adult Mexicans with a slightly excessive iodine intake. *Nutr Hosp.* 2015;32:918–24.
4. Glinoer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: Pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* [Internet]. 1997;18(3):404–33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1210/edrv.18.3.0300>
5. Chen L, Ye E, Sun M, Lin H, Yu L, Lin Z, et al. Association between third trimester maternal isolated hypothyroxinemia and adverse pregnancy outcomes. *Endocr J* [Internet]. 2023;70(6):611–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1507/endocrj.EJ22-0528>
6. Thyroid disease in pregnancy: ACOG Practice Bulletin summary, number 223. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2020;135(6):1496–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/aog.0000000000003894>
7. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012;97(8):2543–65. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-2803>
8. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2007;92(1):203–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-1748>
9. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 guidelines of the American thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* [Internet]. 2017;27(3):315–89. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2016.0457>

- 10.** Liu H, Shan Z, Li C, Mao J, Xie X, Wang W, et al. Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Thyroid* [Internet]. 2014;24(11):1642–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2014.0029>
- 11.** Zhang D, Cai K, Wang G, Xu S, Mao X, Zheng A, et al. Trimester-specific reference ranges for thyroid hormones in pregnant women. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2019;98(4):e14245. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000014245>
- 12.** Blatt AJ, Nakamoto JM, Kaufman HW. National status of testing for hypothyroidism during pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012;97(3):777–84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-2038>
- 13.** Goldsmith RE, Sturgis SH, Jacob L, Stanbury JB. The menstrual pattern in thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1952;12(7):846–55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1210/jcem-12-7-846>
- 14.** Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* [Internet]. 2002;12(1):63–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/105072502753451986>
- 15.** Hallengren B, Lantz M, Andreasson B, Grennert L. Pregnant women on thyroxine substitution are often dysregulated in early pregnancy. *Thyroid* [Internet]. 2009;19(4):391–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2008.0206>
- 16.** Stagnaro-Green A, Chen X, Bogden JD, Davies TF, Scholl TO. The thyroid and pregnancy: A novel risk factor for very preterm delivery. *Thyroid* [Internet]. 2005;15(4):351–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2005.15.351>
- 17.** Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2005;105(2):239–45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/01.aog.0000152345.99421.22>
- 18.** Wilson KL, Casey BM, McIntire DD, Halvorson LM, Cunningham FG. Subclinical thyroid disease and the incidence of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2012;119(2, Part 1):315–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/aog.0b013e318240de6a>
- 19.** Lee SY, Cabral HJ, Aschengrau A, Pearce EN. Associations between maternal thyroid function in pregnancy and obstetric and perinatal outcomes. *J Clin Endocrinol*

Metab [Internet]. 2020;105(5):e2015–23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgz275>

**20.** Toloza FJK, Derakhshan A, Männistö T, Bliddal S, Popova PV, Carty DM, et al. Association between maternal thyroid function and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia: a systematic review and individual-participant data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2022;10(4):243–52. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00007-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00007-9)

**21.** Yuan X, Wang J, Gao Y, Wang H, Yu B. Impact of maternal thyroid hormone in late pregnancy on adverse birth outcomes: A retrospective cohort study in China. *Endocr J* [Internet]. 2021;68(3):317-28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1507/endocrj.EJ20-0377>

**22.** Spradley FT, Palei AC, Granger JP. Increased risk for the development of preeclampsia in obese pregnancies: weighing in on the mechanisms. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2015;309(11):R1326-43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00178.2015>

**23.** Barjaktarovic M, Korevaar TIM, Chaker L, Jaddoe VWV, de Rijke YB, Visser TJ, et al. The association of maternal thyroid function with placental hemodynamics. *Hum Reprod* [Internet]. 2017; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dew357>

**24.** Liu Y, Gao B, Zeng X, Yang J, Zhang L, Xu G, et al. Association between thyroid-stimulating hormone and maternal hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy: an observational study. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2019;19(1):396. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12884-019-2556-4>

**25.** Negro R, Stagnaro-Green A. Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in pregnancy. *BMJ*. 2014;349.

**26.** De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2543–65.

**27.** Carneiro-Ramos MS, Diniz GP, Almeida J, Vieira RLP, Pinheiro SVB, Santos RA, et al. Cardiac angiotensin II type I and type II receptors are increased in rats submitted to experimental hypothyroidism: Hypothyroidism activates cardiac angiotensin II

receptors in rats. *J Physiol* [Internet]. 2007;583(Pt 1):213–23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2007.134080>

**28.** Valensise H, Novelli GP, Vasapollo B, Borzi M, Arduini D, Galante A, et al. Maternal cardiac systolic and diastolic function: relationship with uteroplacental resistances. A Doppler and echocardiographic longitudinal study: Cardiac function and uterine RI. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2000;15(6):487–97. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1469-0705.2000.00135.x>

**29.** Teng X, Shan Z, Li C, Yu X, Mao J, Wang W, et al. Iron deficiency may predict greater risk for hypothyroxinemia: A retrospective cohort study of pregnant women in China. *Thyroid* [Internet]. 2018;28(8):968–75. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2017.0491>

**30.** Breyman C. Iron deficiency anemia in pregnancy. *Semin Hematol* [Internet]. 2015;52(4):339–47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminhematol.2015.07.003>

**31.** Spremovic-Radjenov S, Gudovic A, Lazovic G, Marinkovic J, Radunovic N. Fetal free thyroxine concentrations in pregnant women with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:4014–21.

**32.** Riley RD, Snell KIE, Ensor J, et al. Minimum sample size for developing a multivariable prediction model: PART II – binary and time-to-event outcomes. *Statistics in Medicine*. 2019; 38: 1276-1296.

**33.** Nolan CV, Greenhalgh KL, Lewis SJ, et al. Neurocognitive function and hypothyroidism. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;58:87-95. doi:10.1016/j.psyneuen.2015.04.007.

**34.** Zhao C, Wang C, Liu Y, et al. Muscle pain and hypothyroidism: A meta-analysis. *Thyroid*. 2015;25(8):925-931. doi:10.1089/thy.2015.0095.

**35.** Endocrine and metabolic factors in hypothyroidism: A review. *Thyroid*. 2016;26(1):1-12. doi:10.1089/thy.2015.0512.

**36.** Fatigue in hypothyroidism: A systematic review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(5):1728-1737. doi:10.1210/jc.2014-0216.

**37.** Excessive daytime sleepiness and hypothyroidism: A meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2017;32:65-73. doi:10.1016/j.smrv.2016.03.007.

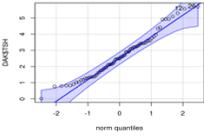
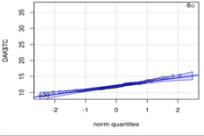
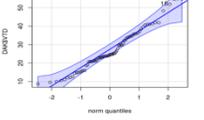
**38.** U.S. Department of Health and Human Services. Vitamin D fact sheet for health professionals. National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Updated February 2022. Disponible en: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>

**39.** Holick MF, Binkley NC, Buell C, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-1930. doi:10.1210/jc.2011-0385.

# ANEXOS.

## Anexo 1. Representación gráfica de normalidad de las variables.

QQ-plot	Resultado	PRUEBA QUE SE REALIZARÁ
	Shapiro-Wilk normality test data: DAK\$ED W = 0.94628, p-value = 0.003135	W test.
	Shapiro-Wilk normality test data: DAK\$GES W = 0.83972, p-value = 1.528e-07	W-test
	Shapiro-Wilk normality test data: DAK\$EDGEST W = 0.81589, p-value = 2.937e-08	W. test.
	Shapiro-Wilk normality test data: DAK\$IMC W = 0.98228, p-value = 0.3775	T test.
	Shapiro-Wilk normality test data: DAK\$I W = 0.57808, p-value = 2.362e-13	wilcoxon test.
	Shapiro-Wilk normality test data: DAK\$AF W = 0.45296, p-value = 3.096e-15	w-test
	Shapiro-Wilk normality test data: DAK\$I W = 0.24288, p-value < 2.2e-16	t test.
	Shapiro-Wilk normality test data: DAK\$SF W = 0.37829, p-value = 3.257e-16	w-test

	<p>Shapiro-Wilk normality test</p> <p>data: DAK\$TSH  <math>W = 0.97121</math>, <math>p\text{-value} = 0.08512</math></p>	<p>wilcoxon test.</p>
	<p>Shapiro-Wilk normality test</p> <p>data: DAK\$TC  <math>W = 0.44283</math>, <math>p\text{-value} = 2.252e-15</math></p>	<p>wilcoxon test.</p>
	<p>Shapiro-Wilk normality test</p> <p>data: DAK\$VTD  <math>W = 0.97043</math>, <math>p\text{-value} = 0.0764</math></p>	<p>wilcoxon test.</p>

**Anexo 2. Consentimiento informado de paciente adulto.**

### **Anexo 3. Carta de Comité de Investigación**

**Anexo 4. Carta de Comité de Investigación y Ética**