

Prevalencia de hipotiroidismo gestacional y su asociación con el resultado perinatal en la población de mujeres atendidas en dos centros de atención en salud de Manizales entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2019

Natalia Dávila Alzate

Universidad de Caldas
Facultad de Ciencias para la Salud
Especialización en Ginecología y Obstetricia
Manizales, Colombia
2021

Prevalencia de hipotiroidismo gestacional y su asociación con el resultado perinatal en la población de mujeres atendidas en dos centros de atención en salud de Manizales entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2019

Natalia Dávila Alzate

Tesis o trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Ginecología y Obstetricia

Director:
Dr. Fernando Arango

Universidad de Caldas
Facultad de Ciencias para la Salud
Especialización en Ginecología y Obstetricia
Manizales, Colombia
2021

Agradecimientos

Agradezco de forma especial a mi padre José Fernando Dávila Arias, quien realizó la parte estructural de las bases de datos, clave fundamental para la organización de la información.

Resumen

Objetivo: Determinar la prevalencia de hipotiroidismo gestacional en la población de mujeres embarazadas atendidas en dos centros de atención en salud de Manizales, sus características demográficas y su asociación con el desenlace obstétrico en el año 2019.

Materiales y métodos: estudio de corte transversal, con alcance descriptivo y analítico. Población constituida por la totalidad de gestantes atendidas en los dos centros de atención en salud de Manizales durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2019 y 31 de diciembre del mismo año, incluyendo aquellas que reciban atención del parto independiente de la vía, y aborto, por medio de la recolección de datos de historias clínicas.

Resultados: El total de gestantes incluidas en el estudio fue 2165, de las cuales 166 fueron diagnosticadas con hipotiroidismo gestacional. La mayor parte de las pruebas (76,4%) se solicitó después del primer trimestre de gestación. El 10,6% de las hipotiroideas, no recibió tratamiento. La sepsis neonatal temprana y la muerte perinatal tuvieron relación directa con el hipotiroidismo gestacional ($P < 0,05$).

Conclusiones: El hipotiroidismo es una patología comúnmente diagnosticada en el embarazo, donde la búsqueda de la anomalía debería realizarse de manera temprana en la etapa embrionaria, para así disminuir el riesgo de desenlace obstétrico adverso, realizando las intervenciones necesarias para el bienestar materno, fetal y neonatal.

Palabras clave: Hipotiroidismo gestacional; TSH; Hormonas tiroideas, Desenlace obstétrico, Binomio materno-fetal

Abstract

Objective: To determine the prevalence of gestational hypothyroidism in the population of pregnant women treated in two health care centers in Manizales, its demographic characteristics and its association with obstetric outcome in 2019.

Materials and methods: Cross-sectional study, with a descriptive and analytical scope. Population made up of all pregnant women cared for in the two health care centers in Manizales during the period between January 1, 2019 and December 31 of the same year, including those who receive delivery care independent of the route, and abortion, by collecting data from medical records.

Results: The total number of pregnant women included in the study was 2165, of which 166 were diagnosed with gestational hypothyroidism. Most of the tests (76.4%) were requested after the first trimester of pregnancy. 10.6% of the hypothyroid women did not receive treatment. Early neonatal sepsis and perinatal death were directly related to gestational hypothyroidism ($P < 0.05$).

Conclusions: Hypothyroidism is a pathology commonly diagnosed in pregnancy, where the search for abnormality should be carried out early in the embryonic stage, in order to reduce the risk of adverse obstetric outcome, performing the necessary interventions for maternal, fetal and well-being. neonatal.

Keywords: gestational hypothyroidism; TSH; thyroid hormones; obstetric outcome; maternal-fetal binomial.

Tabla de contenido

Abreviaturas	7
Introducción.....	8
Capítulo 1. Planteamiento del problema y Justificación	10
1.1 Pregunta de investigación.....	11
Capítulo 2. Marco Teórico.....	12
2.1 Fisiología de las hormonas tiroideas.....	14
2.2 Hormonas tiroideas y embarazo	14
2.3 Factores de riesgo para hipotiroidismo gestacional	19
2.4 Recomendaciones actuales.....	20
Capítulo 3. Objetivos de Investigación	27
3.1 Objetivo General.....	27
3.2 Objetivos Específicos.....	27
Capítulo 4. Metodología	28
4.1 Tipo de estudio.....	28
4.2 Población y muestra.....	28
4.3 Análisis de la información.....	28
4.4 Consideraciones Éticas	29
Capítulo 5. Resultados	30
5.1 Características sociales, demográficas y clínicas según su condición tiroidea	30
5.2 Evaluación de la condición tiroidea	32
5.3 Resultado obstétrico y perinatal de las gestantes estudiadas según su condición tiroidea.	34
Capítulo 6. Discusión.....	37
Capítulo 7. Conclusiones y Recomendaciones.....	39
7.1 Conclusiones.....	39
7.2 Recomendaciones.....	40
Referencias Bibliográficas	41

Abreviaturas

TSH: Hormona estimulante de tiroides.

T4L: Tiroxina.

ATPO: Anticuerpos antiperoxidasa.

hCG: Hormona gonadotropina coriónica humana.

IMC: Índice de masa corporal.

Introducción

En el tema de hipotiroidismo gestacional se ha descrito por medio de diferentes estudios una prevalencia estimada hasta del 25% de los embarazos cuando se habla de la clasificación subclínica de la enfermedad (1,2). El hipotiroidismo gestacional ha sido asociado a lo largo de los últimos 30 años con múltiples resultados perinatales adversos tanto en la madre como en el feto. Entre estos se encuentran el aborto espontáneo, óbito fetal (3), preeclampsia, hipertensión gestacional, diabetes gestacional, parto prematuro y la disminución del coeficiente intelectual en la descendencia (2-4), eclampsia, desprendimiento de placenta, deficiente desarrollo neurocognitivo (5). Por lo anteriormente mencionado se han generado publicaciones con recomendaciones para el valor TSH que implica el diagnóstico. Así fue como en el 2011 en el artículo publicado por la ATA, se establecieron los siguientes rangos para la TSH normal: en el primer trimestre entre 0.1 a 2.5 mU/L, para el segundo trimestre de 0.2 a 3 mU/L y para el tercer trimestre de 0.3 a 3 mU/L, es decir el límite superior de normalidad descrito para la TSH es menor de 2.5 mU/L para el primer trimestre y menor de 3 mU/L para segundo y tercer trimestres (6). Posteriormente en el año 2014, Díez y colaboradores, recalcan la misma recomendación en cuanto a valores de referencia, pero además reiteran que su utilización debe realizarse solo si no se encuentran disponibles rangos de referencia propios para cada trimestre (7). Sin embargo, en la misma publicación se hace referencia a diferentes hallazgos en otros estudios, donde se menciona por ejemplo el estudio FaSTER, con 10.990 embarazadas en el que se encontró un límite superior de normalidad de la TSH de 4.28 mU/l en el primer trimestre (8). Los estudios realizados en España arrojan resultados similares (7). En Cataluña, Vila y colaboradores describen en su publicación en el año 2010 un límite superior para la TSH encontrado de 5.76 mU/l (9). En Aragón en el año 2009 el límite superior fue de 2.63 mU/l (10), en El Bierzo 3.59 mU/l (11), Cartagena 3.71 mU/l (12), Jaén 4.18 mU/l (13) y Valladolid (4.05 mU/l (14), y como se puede evidenciar aunque todos los resultados son mayores de 2.5 mU/L, están influenciados al parecer por diferencias étnicas y raciales e incluso nutricionales, tal y como lo recalcan las últimas guías publicadas por la American Thyroid Association (ATA) en el año 2017, donde dadas estas diferencias y en relación con hallazgos de otros estudios, el grupo de trabajo delegado para su realización, determinó una recomendación que hasta la fecha es la que se tiene en cuenta, y es la utilización del

valor límite superior de TSH de 4.0 mU/L siempre y cuando no se tengan valores de referencia en gestantes de esa población, teniendo en cuenta para el cálculo del rango de referencia de normalidad a gestantes que no presenten patología tiroidea, ni anticuerpos antitiroideos, y deben tener una ingesta adecuada de yodo (15).

Dado esto, se han implementado pruebas de tamización para hipotiroidismo gestacional y congénito. Sin embargo, en nuestro medio, no conocemos la prevalencia real ni el resultado perinatal de dichas gestantes. Una limitante grande para llegar a ese conocimiento, es el hecho de que en las guías de control prenatal colombianas no se encuentra establecido como norma la solicitud de la prueba de TSH. Entre las guías nacionales se encuentran “Norma técnica para la detección temprana de las alteraciones del embarazo”, publicada por el Ministerio de Salud en el 2000 (16); las “Guías de Práctica Clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio”, publicada por el Ministerio de Salud - Protección Social y Colciencias en el 2013 (17), y la “Guía de control prenatal y factores de riesgo”, realizada por la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá y la Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología (ASBOG) (18). En ninguna de ellas existe una norma que exija la realización de pruebas tiroideas como parte del control prenatal o preconcepcional. La solicitud de TSH se encuentra únicamente como opción para solicitud en gestantes con factores de riesgo. Sumado a esto, para poder acceder a la búsqueda de trastornos tiroideos, las gestantes deben tener valoración por el especialista, donde este define la pertinencia de su estudio (18).

Capítulo 1. Planteamiento del problema y Justificación

La gestación es un estado de la mujer donde su cuerpo tiene aumento de los requerimientos de la hormona tiroidea, basado en la necesidad de adaptación del cuerpo y el aumento de las exigencias metabólicas que son mayores al 15% a partir del segundo trimestre. La unidad feto placentaria exige un mayor consumo de oxígeno y ajustes en diferentes sistemas corporales, lleva a la alteración de la producción de hormonas tiroideas, y aumenta los requerimientos en 1.5 veces en comparación con la mujer no embarazada (19).

El hipotiroidismo gestacional es una entidad de especial implicación en el desenlace obstétrico, con consecuencias de gran importancia clínica. Hoy en día se conoce la trascendencia de la hormona tiroidea durante el embarazo (20); una alteración de ésta puede llevar a pérdidas tempranas de la gestación, restricción del crecimiento, fallos en la placentación y en la circulación placentaria, parto pretérmino, óbito fetal, efectos deletéreos en el neurodesarrollo fetal e incluso infantil si se habla de casos de hipotiroidismo congénito. El diagnóstico oportuno y el tratamiento indicado son claves para evitar las consecuencias nefastas que podrían derivarse. Por esto ha surgido la implementación de la prueba tiroidea como tamizaje para hipotiroidismo congénito en el recién nacido y se ha venido implementando la realización de la prueba de TSH en las gestantes (20).

En los últimos años, se ha observado un mejor entendimiento del comportamiento de la glándula tiroidea en el embarazo y el feto y sus efectos deletéreos en el desenlace perinatal, por lo que se han planteado métodos de intervención temprana para dichas pacientes (21). Sin embargo, en las guías colombianas aún no se encuentra normatizada la solicitud de TSH como parte de la lista obligatoria de exámenes del control prenatal (16-18).

Con el presente estudio se pretende estimar la prevalencia del diagnóstico de hipotiroidismo gestacional en 2 instituciones de atención prenatal y de urgencias obstétricas en Manizales. Partiendo de esto, se podrá hacer un acercamiento a la importancia de la implementación de pruebas tiroideas desde el primer control prenatal e incluso en la consulta preconcepcional, que impacten en la morbilidad y mortalidad para el binomio materno fetal.

1.1 Pregunta de investigación

¿Cuál es la prevalencia de hipotiroidismo gestacional en las pacientes embarazadas atendidas en 2 centros de atención en salud en Manizales entre el 1 de enero y el 31 de diciembre del 2019 y su asociación con el desenlace obstétrico?

Capítulo 2. Marco Teórico

En el presente capítulo se abordan los aspectos conceptuales y teóricos pertinentes y que son importantes para abordar la pregunta de investigación. Comenzando con la definición y clasificación del hipotiroidismo de diagnóstico en el embarazo, seguido de fisiología, factores de riesgo descritos y finalmente las últimas recomendaciones dadas por expertos en patología tiroidea como lo es la Asociación Americana del Tiroides (ATA).

Por definición, el hipotiroidismo gestacional es la presencia de concentraciones de TSH en sangre elevadas más allá del límite superior permitido específico del embarazo según cada población. Valor que idealmente debe estudiarse de forma local debido a las diferencias étnicas y geográficas (15, 22). Para tal estudio lo recomendable es determinar rangos de referencia propios para cada trimestre del embarazo, obtenidos de embarazadas sanas, sin patología tiroidea, anticuerpos antitiroideos negativos y adecuada ingesta de yodo (15).

Ahora bien, una elevación de TSH no siempre conlleva a una disminución de la T4L. Se encuentran casos donde la TSH está aumentada y la T4L presenta un valor normal, y también a la inversa, una TSH normal con valores de T4L disminuidos, lo que se denomina hipotiroxinemia aislada (15).

El hipotiroidismo en la gestación se diagnostica por medio de pruebas de laboratorio, dado que los síntomas que podrían ser sugestivos de disfunción tiroidea son similares a los del embarazo per se (23). De acuerdo a esto podríamos clasificarlo según los reportes de TSH y T4 Libre, donde el hipotiroidismo clínico resulta de un valor de TSH por encima del límite superior de referencia específico de cada trimestre y población o si este no está disponible, superior de 4.0 mU/L, y una T4 libre baja. El hipotiroidismo subclínico, con una TSH de iguales características a las descritas en el hipotiroidismo clínico, pero con un reporte de T4L normal. Y la hipotiroxinemia aislada, donde la TSH presenta valores normales descritos incluso como menores de 2.5 mU/L y se encuentra una T4L baja (7,15,23).

No se puede desconocer aparte de esta clasificación, que existe una proporción de las embarazadas, que presenta el espectro de autoinmunidad tiroidea, que igualmente se ha asociado a resultados adversos en el embarazo. Característicamente, está dado por la positividad de anticuerpos antitiroideos independientemente del valor de la TSH, pues

pueden estar presentes sin necesariamente haber una TSH alterada (7,15). Negro y colaboradores, informaron una tasa de complicaciones del embarazo mayor en hipotiroidismo subclínico en presencia de Anticuerpos antiperoxidasa (ATPO) positivos (15,24).

La patología tiroidea está dentro de los trastornos endocrinos más comunes durante el embarazo, después de la diabetes (25). Desde hace más de 2 décadas, algunos estudios han informado que al menos 2 a 3% de las mujeres sanas en edad fértil tienen una TSH sérica elevada (26,27), pudiendo ser mayor en áreas donde se encuentra insuficiencia de yodo. Cuando este aporte a nivel de la dieta es adecuado, la mayoría del hipotiroidismo diagnosticado es a causa de autoinmunidad (tiroiditis de Hashimoto), por lo que se estima que los anticuerpos antitiroideos pueden estar presentes en aproximadamente 30 a 60% de las embarazadas que presentan una TSH aumentada (15).

Cuando de trastornos tiroideos se trata, el hipotiroidismo resulta siendo la patología más frecuente, incluyendo el hipotiroidismo clínico con una prevalencia de 0.3 a 1.9% y el subclínico con una prevalencia de entre 1.5 y 5% según los reportes del artículo publicado a comienzos del año 2021 (22,27). Esta prevalencia presenta variaciones de acuerdo al corte de TSH utilizado, población, y la ingesta de yodo como se mencionó anteriormente (22).

En 2014, en el artículo publicado por Díez JJ *et al* (7), se describe una prevalencia en gestantes de hipotiroidismo franco definido como TSH mayor de 10 mU/L de 0.2 a 0.5%, hipotiroidismo subclínico definido allí como TSH superior a 2.5 mU/L con T4L normal, de 2 a 4%, y para hipotiroxinemia aislada de 1 a 2 %. En cuanto a la autoinmunidad tiroidea dada por la presencia de anticuerpos antitiroideos la prevalencia reportada es del 10 al 20% (7).

En un estudio realizado en España, publicado en el año 2020, se detectó una diferencia en el diagnóstico de hipotiroidismo gestacional de acuerdo al punto de corte utilizado, con un aumento en la tasa de diagnóstico en el primer trimestre teniendo en cuenta la recomendación ATA 2011, siendo descrito en esa publicación un valor normal de TSH como menor de 2.5 mU/L para el primer trimestre y menor de 3 mU/L para segundo y tercer trimestres, detectando niveles altos de TSH en 82.9%, 40.3% y 25.3% de pacientes en el primer, segundo y tercer trimestres respectivamente. Sin embargo, al tener en cuenta las recomendaciones ATA 2017 (valor normal de TSH <4.0 mU/L, en ausencia de valores

locales específicos), el 24.2% de las pacientes tendrían el diagnóstico en el primer trimestre (28).

2.1 Fisiología de las hormonas tiroideas

La glándula tiroidea participa activamente en la producción de hormonas tiroideas, especialmente T4 (tiroxina) y T3 (triyodotironina). A su vez estas hormonas son responsables de regulación de gran parte del metabolismo de los seres humanos y además interviene en el adecuado funcionamiento de los diferentes sistemas corporales. (29)

La producción de hormona tiroidea depende del aporte suficiente de yodo en la dieta. Este es absorbido a nivel del intestino delgado y posteriormente transportado a la glándula tiroidea donde ingresa por medio de la tirotrópica (TSH) sintetizada en la adenohipófisis. Dentro de la glándula tiroidea el yodo es oxidado y su producto se une a la tirosina. Monoyodotirosina y diyodotirosina forman la tiroxina (T4) y la triyodotironina (T3). La TSH induce un proceso proteolítico que provoca liberación de yodotironinas al torrente sanguíneo en forma de hormonas tiroideas. Aunque la T4 se secreta con una tasa 20 veces superior a la de producción de la T3, es la T3 la responsable de la mayor parte de la acción tiroidea. La T3 es más potente que la T4 porque el receptor tiroideo nuclear tiene una afinidad 10 veces mayor por la T3 que por la T4, aunque esta última puede tener acción por sí misma, funciona más como prohormona de la T3. El receptor nuclear para T3, está presente en la totalidad del organismo. Esto explica las acciones generalizadas de las hormonas tiroideas en el cuerpo humano (29).

2.2 Hormonas tiroideas y embarazo

La importancia de abordar el hipotiroidismo gestacional radica en que, es una de las endocrinopatías más comunes en la gestación, y está asociada a resultados perinatales deletéreos como pérdida temprana del embarazo, abrupcio de placenta, amenaza y parto pretérmino, óbito fetal, entre otros (15).

El hipotiroidismo en la gestación incluido el hipotiroidismo subclínico ocurre en el 2.5% de las mujeres embarazadas. Con complicaciones en 1-3 por 1.000 embarazos (30). Similar a

la prevalencia descrita para elevación de tirotrópina en mujeres sanas no embarazadas siendo del 2 al 3%, según la publicación realizada en el año 2019 por Chen y colaboradores, donde además estiman que puede ser mayor para regiones donde exista deficiencia de yodo, por lo que refieren debe asegurarse un multivitamínico prenatal donde pueda suplirse adecuadamente este elemento (31).

Dentro de los cambios fisiológicos del embarazo encontramos aumento del tamaño de la glándula tiroidea hasta del 30% en el tercer trimestre, aumento en la concentración sérica de globulina fijadora de tiroideas, el aclaramiento de yodo a nivel renal se incrementa. Por todo esto, debe mantenerse un aumento del 50% de la producción de hormonas tiroideas para mantener el estado eutiroideo. El nivel de TSH disminuye inicialmente, tras la estimulación de receptores de TSH por la hCG en las primeras 12 semanas de gestación para después incrementarse en el tercer trimestre con el aumento del tamaño placentario y la producción de yodinasa placentaria (15,19).

En la vida fetal, la glándula tiroidea es la estructura endocrina que más temprano se desarrolla, y esta empieza a formarse desde la tercera semana después de la fecundación. Desde el primer trimestre la hCG materna estimula el receptor de TSH aumentando la producción de hormonas tiroideas resultando en la disminución de la concentración sérica de TSH (15). Posteriormente en la semana 10 es capaz de atrapar yodo y comienza a almacenarlo hacia las semanas 10 y 12. Aproximadamente hacia semana 16 los folículos tiroideos se han desarrollado y empieza la secreción de hormonas tiroideas a la circulación. El hipotálamo se desarrolla en el primer y segundo trimestres y comienza a tener una apariencia adulta entre 24 y 33 semanas. T4 y las concentraciones séricas de T4 libre continúan aumentando hasta que alcanzan los niveles de adultos en la gestación de 36 semanas. La globulina fijadora de tiroxina, el principal transportador de T4 en el torrente sanguíneo, también se eleva durante la segunda mitad del embarazo. Sin embargo, en suero las concentraciones de T3 y T3 libre permanecen bajas durante todo el desarrollo fetal antes de aumento tardío. El control hipotalámico y pituitario se establece a partir del segundo trimestre y continúa su maduración en el tercer trimestre (32).

El desarrollo cerebral en el recién nacido está influido por varios factores y su comienzo es en etapas tempranas del desarrollo embrionario en el primer trimestre del embarazo y lo continúa haciendo durante los primeros años de vida (32). En el comienzo de la gestación, antes del inicio de la síntesis de hormona fetal, el embrión depende completamente del

aporte de hormonas tiroideas maternas para su desarrollo, y estas atraviesan de forma limitada la barrera placentaria. El paso transplacentario de la T4 materna continúa a través del tercer trimestre y representa una proporción significativa de T4 fetal hasta el nacimiento. Este paso asociado a los cambios en el metabolismo de la hormona tiroidea, protegen al feto en su desarrollo cerebral desde etapas tempranas de la vida embrionaria, es por esto que la patología tiroidea en la gestación como hipotiroidismo gestacional y con éste el hipotiroidismo fetal pueden tener efectos perjudiciales en el neurodesarrollo fetal (32).

Existe una asociación firme entre hipotiroidismo de aparición durante el embarazo y riesgos maternos y fetales, entre los cuales como lo mencionado anteriormente se encuentran el incremento del riesgo de parto prematuro, bajo peso al nacer, aborto espontáneo (hasta el 60%), muerte fetal (33) y efectos negativos en el desarrollo neurocognitivo del feto (34).

Cuando nos enfrentamos a un parto pretérmino es importante además de toda su connotación que estos bebés pueden nacer antes de que su eje hipotálamo – hipófisis – tiroides esté maduro, por lo que están más propensos al desarrollo de hipotiroidismo con retraso en la producción de hormona estimulante de la tiroides (TSH) e hipotiroidismo transitorio, con sus consecuencias asociadas en cuanto al desarrollo en la primera infancia si no hay una intervención adecuada (35).

Al realizar las mediciones de TSH durante la gestación se encuentra su aumento gradual en segundo y tercer trimestre, siendo menor en las mujeres no embarazadas. Las concentraciones de hCG son más altas en embarazos múltiples, y la TSH es más baja en embarazo gemelar (15).

Desde años atrás se introdujo como recomendación un sistema en el que el valor de normalidad establecido para la TSH, se daba según la edad gestacional teniendo en cuenta el trimestre del embarazo en el que se encontrara la mujer. De acuerdo a esto, para el primer trimestre la normalidad estaba entre 0.1 y 2.5 mU/L, para el segundo trimestre entre 0.2 y 3 mU/L y para el tercer trimestre, entre 0.3 y 3 mU/L. Así, el diagnóstico de hipotiroidismo establecido corresponde a valores de TSH por encima de los rangos de referencia de acuerdo a cada trimestre, junto con la concentración sérica de la T4L inferior de la normalidad (0.8 ng/dl), e independiente del trimestre, para concentraciones séricas de TSH superiores a 10 mU/L (36,37).

En una publicación reciente, se encontró que en mujeres con concentraciones de hCG mayores de 200.000 UI/L, la TSH fue suprimida en menos de 0.2 mU/l en el 67% y en el 100% de las mujeres con concentraciones de hCG mayores de 400.000 UI/L. Se debe tener en cuenta para la medición de TSH la ingesta de yodo, la positividad de la TPO y el IMC (15). Esto resulta importante debido a que los niveles difieren de acuerdo los grupos raciales y étnicos. Los estudios iniciales de mujeres embarazadas en los Estados Unidos y Europa llevaron a recomendaciones en caso de ausencia de datos normativos locales, una TSH con un límite superior de referencia de 2.5 mU /L en el primer trimestre y 3.0 mU /L en el segundo y tercer trimestres (15,21). Sin embargo, estudios más recientes en mujeres embarazadas en Asia, India y Holanda han demostrado sólo una modesta reducción en el límite superior de referencia. Un estudio de 4800 mujeres embarazadas en China demostró recientemente que el cambio hacia abajo en el rango de referencia de TSH ocurrió en las semanas 7 a 12, pero el límite superior de referencia sólo se redujo de 5.31 a 4.34 mU/L. Los datos separados de un ensayo de intervención prospectiva reciente en los Estados Unidos apoyan este hallazgo. El análisis de la TSH y el "punto de referencia" de T4 libre en mujeres embarazadas mostró que las reducciones de T4 libre se observaron sólo cuando la TSH sérica era mayor que 4.8 mU/L. Estudios similares de mujeres embarazadas en la India y Corea muestran una modesta reducción en el límite superior de la TSH del primer trimestre de 0.5-1.0 mU/L. Al abordar la importancia clínica de una TSH reducida durante el embarazo, es de señalar que el hipertiroidismo subclínico no se ha asociado con resultados adversos (15).

En una publicación realizada en el presente año (2021), se presenta una tabla donde comparan niveles de TSH y T4L de estudios realizados en Latinoamérica. Entre los 3, el estudio realizado por Fabbro et al, de Argentina, fue realizado en población con suficiencia de yodo tal como recomiendan las guías de la ATA del año 2017. Se puede evidenciar como el límite superior de la normalidad de TSH para el primer trimestre es menor de 4.0 mU/L, y se evidencia el aumento gradual de segundo y tercer trimestre correspondientes por fisiología tiroidea (22,38).

Tabla 1. Rangos de referencia de TSH y T4L descritos en estudios que incluyeron población latinoamericana (38).

Investigador	País de origen de la investigación	Consumo de yodo de la población	Periodo gestacional	Rango TSH (mUI/L)	Rango T4L (ng/dL)
Fabbro et al.	Argentina	Suficiente	I Trimestre	0.11-3.50	0.93-1.62
			II Trimestre	0.41-5.30	0.88-1.60
			III Trimestre	0.25-5.20	0.82-1.48
Lambert-Messerlian et al.	Estados Unidos	Insuficiencia leve	I Trimestre	0.12-3.37	0.81-1.38
			II Trimestre	0.35-3.35	0.72-1.26
La'ulu et al.	Estados Unidos	Insuficiencia leve	10-13 SDG	0.02-2.69	0.89-1.45
			14-20 SDG	0.15-3.11	0.73-1.19

SDG: semanas de gestación

Tabla 1: Tomado de Alvarado VL et al. *Hipotiroidismo durante el embarazo: revisión bibliográfica. Ciencia y salud ECIMED. 2021;5(2):4-14.*

Las guías publicadas en el 2017 por la asociación americana del tiroides son claras en afirmar la existencia de una diversidad geográfica y étnica que afecta de forma significativa las concentraciones de TSH durante el embarazo. Reconocen la limitada disponibilidad de intervalos de referencia específicos para la mayoría de las poblaciones étnicas y raciales con una ingesta adecuada de yodo libre de autoanticuerpos tiroideos. No obstante, para proporcionar orientación a todos los pacientes y clínicos, en la guía mencionada recomiendan los siguientes intervalos y puntos de corte específicos del trimestre cuando no se dispone de evaluaciones locales: Para la paciente típica en el embarazo temprano, límite de referencia inferior de TSH en 0.4 mU/L y un límite superior de referencia de TSH de 4.0 mUI/L. Este límite de referencia generalmente debe ser aplicado comenzando con el primer trimestre tardío, semanas 7-12, con un retorno gradual hacia el rango de no embarazada en el segundo y tercer trimestres. Y de acuerdo a esto se establecen recomendaciones específicas sobre el diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo materno (15).

Por esto, se plantea que la referencia específica de trimestre para la hormona estimulante de la tiroides plasmática debería definirse a través de la evaluación de datos de la población local, e incluir sólo a mujeres embarazadas sin enfermedad tiroidea documentada, con

ingesta de yodo óptima y antecedente de negatividad para anticuerpos antiperoxidasa (ATPO). (15)

En un estudio realizado en el sur de Italia en 2 clínicas ambulatorias de hospitales comunitarios, donde se evaluaron 4123 mujeres, se encontró que las mujeres con anticuerpos antitiroideos negativos, pero con valores de TSH entre 2.5 y 5.0 mU/L, están significativamente más propensas a pérdida gestacional que las que presentan una TSH menor de 2.5 mU/L excluyendo aquellas que son hipertiroideas. Por lo que una vez más se enfatiza en la trascendencia del valor de la hormona estimulante de tiroides de realización temprana en el embarazo para el bienestar de la gestación, siendo de especial atención el hallazgo de TSH superiores de 2.5 mU/L (24).

En una publicación realizada en el año 2018, se habla también de la asociación de la autoinmunidad tiroidea (presente hasta en el 18% de las mujeres embarazadas), entendiéndose como la presencia de anticuerpos contra la tiroperoxidasa o tiroglobulina, o los anticuerpos del receptor de la hormona estimulante de tiroides (TRAbs), o una mezcla entre estos, y los desenlaces adversos en la gestación, dados por diversas complicaciones como la pérdida gestacional temprana y el parto pretérmino (39).

Los anticuerpos TPO pueden atravesar la placenta. La medición de estos valores que se ha realizado en cordón umbilical, se correlaciona directamente con el nivel en sangre materna en el tercer trimestre. Sin embargo, el paso de anticuerpos antitiroideos ya sea ATPO o ATG no se correlaciona con disfunción tiroidea fetal (15).

2.3 Factores de riesgo para hipotiroidismo gestacional

La presencia de factores de riesgo maternos, hace que la recomendación sea solicitar los niveles de TSH, si el valor de ésta se encuentra mayor a 2.5 mU/L, pero menor de 10 mU/L, se deben solicitar los valores de anticuerpos TPO para definir la necesidad de tratamiento. Estos factores de riesgo son: la historia de hipotiroidismo o hipertiroidismo, presencia de síntomas y signos sugestivos de disfunción tiroidea, positividad conocida de anticuerpos antitiroideos o presencia de bocio, antecedente de radiación de cabeza o cuello o cirugía tiroidea previa, edad mayor de 30 años, diabetes mellitus tipo I o trastornos autoinmunitarios, historia de pérdida del embarazo, parto pretérmino o infertilidad, embarazos múltiples, antecedentes familiares de patología tiroidea, IMC igual o mayor de

40 kg/m², uso de amiodarona o litio, administración reciente de contraste radiológico yodado o vivir en región con insuficiencia moderada a grave de yodo (ver figura 1) (15).

2.4 Recomendaciones actuales

Como se publicó en el año 2021, en el artículo realizado por Alvarado y colaboradores, el hipotiroidismo gestacional cumple con criterios necesarios para la realización de tamizaje universal, puesto que la forma de presentación más común es asintomática o en caso de existir síntomas, estos serían similares a los asociados con la gestación, tiene un examen de diagnóstico claro (TSH), tratamiento bien establecido (levotiroxina), y es costo efectivo (22). Pero dadas las contrariedades entre los estudios sobre todo para aquellas con características de hipotiroidismo subclínico, donde aún no están bien establecidos valores exactos para definir el tratamiento, la realización de cribado universal para las pacientes que inician el embarazo, aun es motivo de controversia (7,15, 22). Las guías publicadas en el 2012 por la Sociedad Endocrina y las pautas realizadas por la ATA en el 2011, apoyan el beneficio de la realización de un cribado universal, sin embargo, en el 2017 la ATA al valorar aún más la evidencia hace énfasis en la búsqueda activa de factores de riesgo en las embarazadas, donde al encontrar esa población en riesgo, debe solicitarse prueba de TSH, apoyando el cribado selectivo. Por otro lado, también hay evidencia de autores que cuestionan la realización de cribado selectivo, puesto que con esto quedarían sin detectarse un 33 a 81% de gestantes hipotiroideas (7).

Con base en esa brecha en el conocimiento local para los valores de TSH específicos, la ATA en año 2017, llegó como grupo de trabajo a la recomendación de la utilización de los siguientes valores como límites de normalidad sólo en caso de no disponer de esos valores locales específicos: 0.4 mU/L como límite inferior de la normalidad y 4.0 mU/L como límite superior de la normalidad. Donde es fundamental la solicitud inicial de la TSH como inicio del algoritmo de diagnóstico y tratamiento (15).

Todo valor de TSH superior de 2.5 mU/L, debería contar con ambos estudios, tanto anticuerpos antitiroideos, como de T4L (15), pues basados en éstos se podrán realizar pautas más claras para dirigir la necesidad o no de tratamiento, como lo esquematizan Shan Z y Teng en su artículo publicado en el año 2019 (ver tabla 2) (40), al igual que la Asociación Americana del Tiroides en su publicación en el año 2017 (15).

Tabla 2: Opciones en el tratamiento con levotiroxina durante la gestación

TSH (Mu/L)	ATPO/ ATg	Tratamiento Levotiroxina
Por encima del límite superior de la gestación o > 4.0	+/-	SI
Entre 2.5 y el límite superior de la gestación o > 4.0	+	SI
	-	NO
Entre el límite inferior de la gestación o < 0.1 y 2.5	+/-	NO

TSH: hormona estimulante de tiroides, ATPO: anticuerpos antiperoxidasa tiroidea, ATg: anticuerpos para tiroglobulina, T4L: Levotiroxina

Tabla 2: tomado y modificado de Shan Z, Teng W. *Thyroid hormone therapy of hypothyroidism in pregnancy. Endocrine. 2019;66(1):35-42.*

Las mujeres que conozcan su estado positivo para anticuerpos antitiroideos, deben ser valoradas con TSH en el momento de confirmación del embarazo y cada 4 semanas hasta la mitad del embarazo, siendo esta última una recomendación fuerte a favor por el grupo de trabajo de la ATA 2017. Ahora bien, dado que la mayoría de estudios que se han realizado para valorar la patología autoinmune de la tiroides se han realizado con anticuerpos antiperoxidasa o ATPO, las guías mencionadas recomiendan que la valoración a las gestantes para este espectro de la enfermedad se realice con ATPO. En su publicación realizan un esquema con el algoritmo diagnóstico, basado en las pautas ya mencionadas y que se anexa en este artículo como figura 1 (15).

Para el hipotiroidismo pregestacional también se encuentra relevancia en cuanto a la búsqueda de los valores de TSH desde el inicio del embarazo, con base en ese incremento de los requerimientos de hormona tiroidea, donde aproximadamente el 50 a 85% de estas mujeres necesitan un incremento de la dosis de levotiroxina que generalmente es del 25 al 30%, con los ajustes necesarios en la gestación y la reducción de la dosis en el postparto (41).

Figura 1. Pruebas para función tiroidea en el embarazo

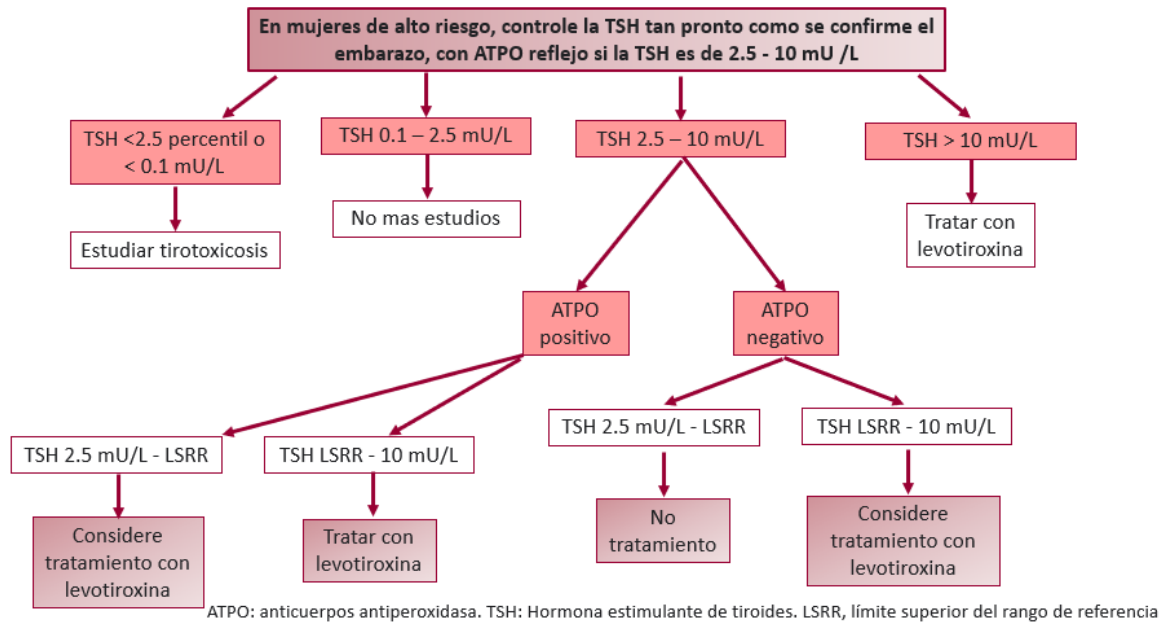
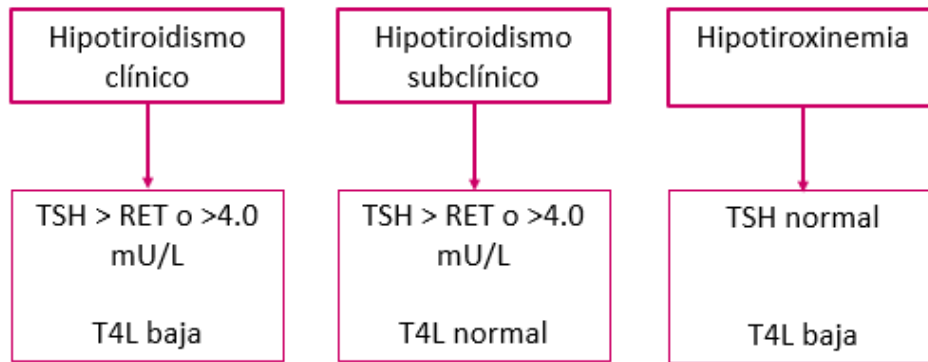


Figura 1: Tomado y modificado de Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. 2017; 27(3):315-389. DOI: 10.1089/thy.2016.045

Las recomendaciones dadas por la ATA en las guías publicadas en el año 2017 para el tratamiento del hipotiroidismo gestacional son claras en recomendar la terapia con levotiroxina para aquellas pacientes que presentan anticuerpos TPO positivos con una TSH mayor al límite superior de normalidad específico del embarazo o mayor de 4.0 mU/L en caso de este valor local no estar disponible. Igualmente se debe iniciar tratamiento en aquellas con valor de TSH superior a 10 mU/L, independiente del valor de ATPO (15). También sugieren considerar inicio de levotiroxina para mujeres que presentan ATPO positivo, en presencia de valor de TSH superior de 2.5 mU/L y por debajo de límite superior de normalidad específico del embarazo o 4.0 mU/L si no se dispone de datos locales, e igualmente considerar su inicio cuando ATPO son negativos pero el valor de TSH es superior al límite superior de normalidad específico o 4.0 mU/L si no está disponible el valor local, pero que la TSH sea menor de 10 mU/L. Finalmente, no recomiendan inicio de la terapia en aquellas pacientes con ATPO negativo y valores de TSH menores al límite

superior de normalidad o 4.0 mU/L si este valor local no está disponible (15). La hipotiroxinemia aislada no tiene recomendaciones de tratamiento en la gestación, dado que no se ha demostrado el beneficio de este (15).

Figura 2: Diagnóstico de hipotiroidismo durante la gestación



RET: Rangos específicos para cada trimestre

Figura 2: Tomado y modificado de Muñoz de Cote FJM et al. Hipotiroidismo y embarazo. *An Med (Mex)* 2019;64(2):111-117.

En la revisión bibliográfica que realizaron Alvarado *et al*, en el 2021 (22), mencionan la recomendación del manejo farmacológico basado en el valor de la TSH según algunos autores, como se muestra en la tabla 3.

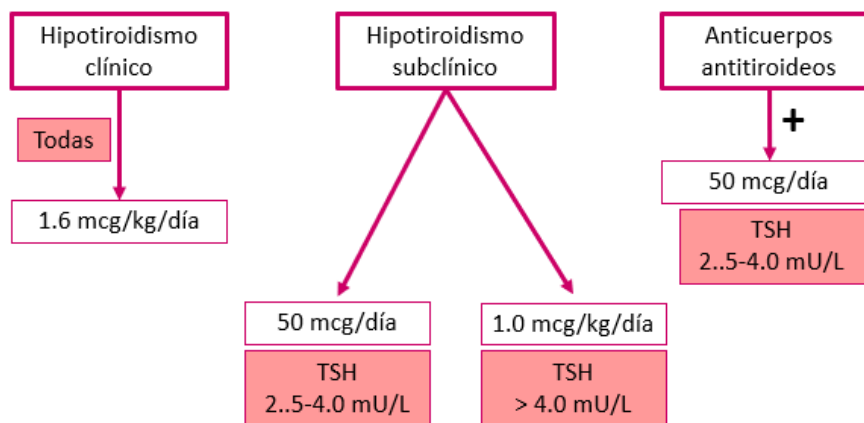
Tabla 3: Dosis diaria recomendada de levotiroxina según valor inicial de TSH.

Investigador	Rango de TSH (mUI/L)	Dosis diaria
Vergara et al.	< 10.0	25 - 50 µg
	10.0 - 20.0	50 - 100 µg
	> 20.0	1.0 - 1.6 µg/kg
Belmahi et al.	2.5 - 5.0	50 µg
	5.0 - 8.0	75 µg
	> 8.0	100 µg
Abalovich et al.	≤ 4.2	1.2 µg/kg
	≤ 10.0	1.4 µg/kg
	> 10.0	2.3 µg/kg

Tabla 3: Tomado de Alvarado VL et al. Hipotiroidismo durante el embarazo: revisión bibliográfica. *Ciencia y salud ECIMED.* 2021;5(2):4-14.

En la revisión realizada en el año 2019 por Muñoz de Cote *et al*, se mencionan también las recomendaciones para el tratamiento durante la gestación, donde para las pacientes previamente hipotiroideas se de incrementar la dosis de levotiroxina un 30% al confirmarse el embarazo, esto es un incremento promedio de 25 a 50 mcg al día. En aquellas con diagnostico nuevo debe procurarse iniciar el tratamiento desde las primeras 4 a 6 semanas de gestación con una dosis que podrá incrementarse gradualmente hasta alcanzar la meta en los valores de TSH. Para aquellas pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo clínico, la recomendación para la suplencia con levotiroxina es comenzar con 1,6 mcg/kg/día, para aquellas con hipotiroidismo subclínico con TSH entre 2,5 mcg y 4,0 mU/L, iniciar con 50 mcg al día, y para niveles de TSH superiores de 4,0 mU/L, iniciar con dosis de 1,0 mcg/kg/día de levotiroxina, y para pacientes con TSH entre 2,5 y 4,0 mU/L y ATPO positivos, iniciar con 50 mcg de levotiroxina diarios (23).

Figura 3: Tratamiento con levotiroxina en mujeres que cursan con hipotiroidismo clínico, subclínico y anticuerpos antitiroideos positivos durante el embarazo.



Ajustes: cada cuatro semanas con meta de TSH < 2.5 mU/L.

Modificación de dosis: aumentar o disminuir de 12.5 a 25 mcg/día

Figura 3: Tomado y modificado de Tomado de Muñoz de Cote FJM *et al*. Hipotiroidismo y embarazo. *An Med (Mex)* 2019; 64 (2): 111-117

La recomendación de seguimiento para aquellas mujeres que se encuentran en riesgo de hipotiroidismo o que ya se encuentran en tratamiento para hipotiroidismo gestacional, es la realización de niveles de TSH séricos cada 4 semanas al menos hasta la mitad del embarazo, pues es la etapa en la que aumentan los requerimientos de T4 de forma continua (15). Para aquellas pacientes que tienen terapia instaurada, el objetivo bioquímico del tratamiento con levotiroxina durante la gestación es el valor de TSH menor de 2.5 mU/L (15), y la recomendación del seguimiento es cada 4 a 6 semanas (15,22). Una vez se alcance la ese objetivo, el seguimiento podrá realizarse cada 8 semanas (22).

Se debe tener en cuenta las recomendaciones a la hora de la toma de la levotiroxina incluidas sus interacciones con otros medicamentos como por ejemplo con inhibidores de bomba de protones, sulfato ferroso, sucralfato, colestiramina, carbonato de calcio, pues disminuyen la absorción del medicamento. Mientras que otros, como valproato, rifampicina, carbamazepina y fenitoína, aumentan la eliminación de levotiroxina (23,42). Igualmente debe tenerse en cuenta la interacción de levotiroxina con los alimentos, entre los más relevantes se encuentra la dieta rica en fibra, soya y derivados, café, nueces, ciruelas, originando una absorción deficiente del medicamento, por lo que la recomendación se basa en la ingesta de alimentos después de 30 minutos de la dosis diaria del medicamento, no antes de este tiempo, para evitar la disminución de la acción de la levotiroxina (43).

En cuanto a la terapia sustitutiva, la levotiroxina como medicamento suple las necesidades de la hormona tiroidea deficiente, ejerciendo su efecto directamente en los receptores de T3, con una absorción en su mayoría (60 a 80%) a nivel del intestino delgado, con una absorción máxima entre 1 y 4 horas de su administración (43). Circula unida a proteínas el 99.97% (44), en un 70% a la tiroglobulina, y el resto unida a albumina y prealbúmina (43). Dado esto, no puede eliminarse por hemodiálisis ni hemoperfusión. Su dosis tóxica no está clara, menor de 5 mg no se asocia a sintomatología según el estudio Tunget (45), pero han sido publicadas dosis de toxicidad fluctuantes entre 8 y 720 mg (44). Al producirse toxicidad aparecen síntomas típicos de hipertiroidismo, donde las manifestaciones cardiovasculares son más relevantes y la gravedad de los síntomas ocurre dependiente de la dosis (44). Presenta metabolismo hepático y renal (43), con un tiempo de vida media de 7 días (44). Su intervención terapéutica en la intoxicación aguda se basa en la suspensión del medicamento, realización de lavado gástrico y carbón activado verificando previamente el estado de conciencia, monitorización clínica y realización de pruebas de laboratorio incluido

niveles de hormonas tiroideas, donde la T3 libre resulta ser más fiable para buscar sobredosis que la T4 o T4L. también hay que tener en cuenta que la supresión de TSH sucede posterior a las 72 horas de la ingesta, por lo que tampoco es fiable para el estudio agudo de la intoxicación. Contrario a esto, T3L y T4L se elevan más pronto tras la ingesta. El manejo medicamentoso depende de la necesidad según los signos y síntomas de la paciente, que puede incluir propanolol, propiltiouracilo, amiodarona, esteroides y plasmaféresis (44).

La evidencia científica ha demostrado que la dosis de 50 mcg de levotiroxina puede ser suficiente para lograr un control de la enfermedad (15,42). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el sobretratamiento se ha relacionado en la descendencia con trastornos de la conducta, déficit de atención e hiperactividad (46,47). Los mayores beneficios del tratamiento como es la reducción del riesgo de resultados obstétricos adversos podrán ser más evidentes teniendo en cuenta la fisiología hablada, si se comienza la suplencia desde el primer trimestre (22,25,48,49), preferencialmente desde el periodo embrionario, pues hay autores que concluyen que no se observa beneficio en el neurodesarrollo en la infancia, pero en estos estudios el tratamiento ha empezado tardíamente, posterior al periodo embrionario (40,50).

En cuanto al postparto, al grupo de pacientes de diagnóstico de hipotiroidismo en el embarazo, se les debe suspender la suplencia y realizar un control de TSH a las 4 a 6 semanas posparto, y la paciente que presentaba el diagnóstico previo a la gestación, la recomendación es titular la dosis hasta alcanzar la suplencia pregestacional y realizar igualmente control a las 4 a 6 semanas (15,22,40).

Capítulo 3. Objetivos de Investigación

3.1 Objetivo General

Determinar la prevalencia de hipotiroidismo gestacional en la población de mujeres embarazadas atendidas en dos centros de atención en salud de Manizales: Clínica Versalles (Ospedale) y Assbasalud E.S.E entre el 1 de enero y 31 de diciembre de 2019.

3.2 Objetivos Específicos

- Describir las características sociales y demográficas de las gestantes incluidas en el estudio.
- Establecer la prevalencia de hipotiroidismo gestacional en las gestantes estudiadas
- Describir el resultado obstétrico y perinatal de las gestantes

Capítulo 4. Metodología

4.1 Tipo de estudio

El presente es un estudio de corte transversal, con alcance analítico

4.2 Población y muestra

Todas las pacientes gestantes atendidas en dos centros de atención en salud de Manizales: Clínica Versalles (Ospedale) y Assbasalud E.S.E durante el periodo comprendido entre el 1 de enero y 31 de diciembre del 2019, incluyendo aquellas que recibieron atención del parto independiente de la vía, y aborto, por medio de la recolección de datos de las historias clínicas.

4.3 Análisis de la información

Se construyó una base de datos en Excel y el análisis estadístico se realizó con el programa Stata versión 16.1 Se realizaron comparaciones entre las gestantes con hipotiroidismo gestacional y las que no lo presentaron durante el embarazo actual. Las variables discretas se compararon mediante chi cuadrado o prueba exacta de Fisher cuando fue necesaria, mientras que las diferencias entre variables continuas se analizaron mediante prueba t de Student si tenían distribución normal, en caso contrario, mediante pruebas no paramétricas (suma de rangos de Wilcoxon). Se reportan promedios y desviaciones estándar. Si los datos no se distribuyen normalmente, se muestran como medianas y rangos intercuartiles.

4.4 Consideraciones Éticas

Este proyecto cumplió con los parámetros enunciados por la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (51) y la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia (52); se consideró con riesgo mínimo dado que no se realizó ninguna manipulación biológica de las variables y ningún procedimiento que atentara contra la integridad física y moral de las personas.

Fue aprobado el 21 de septiembre de 2020 por el Comité de Ética de la Facultad de Ciencias para la Salud como consta en Acta 016 de 2020 consecutivo CBCS-082.

Capítulo 5. Resultados

En este estudio descriptivo se incluyó un total de 2165 pacientes embarazadas, en quienes se evaluaron las características sociales, demográficas y clínicas. Posteriormente se realizó el análisis de prevalencia partiendo de la realización de pruebas tiroideas y luego se evaluó la relación de la presencia del diagnóstico y el desenlace obstétrico, teniendo en cuenta las complicaciones maternas y neonatales.

5.1 Características sociales, demográficas y clínicas según su condición tiroidea

En la tabla 4 se puede apreciar la distribución de la totalidad de las gestantes en las que se realizó la prueba TSH, correspondiente a 1043 pacientes, para su asignación en uno de los grupos de acuerdo a su condición tiroidea, 855 como eutiroideas y 188 como hipotiroideas.

Con respecto a la procedencia, 821 pacientes fueron de Manizales, las demás provenían de otros municipios de Caldas, otros departamentos o países. Entre las gestantes con diagnóstico de hipotiroidismo, 143 (76.1%) provenían de Manizales, 22.3% de otros municipios de Caldas y solo el 1.6% de otros departamentos o países.

De las pacientes hipotiroideas, el 70.6% presentó un nivel de escolaridad de básica secundaria.

En cuanto al tipo de aseguramiento no se evidenció diferencias estadísticamente significativas según el régimen de seguridad social de las pacientes. El promedio evidenciado por edad de las pacientes fue 25 años, tanto con y sin el diagnóstico. Y, al comparar entre pacientes con edad mayor y menor de 35 años no se presentó diferencia para el diagnóstico de hipotiroidismo gestacional.

Con respecto a las comorbilidades y teniendo en cuenta el número de eventos para cada grupo, en las eutiroideas se presentaron en orden descendente: sobrepeso/obesidad (6.9%), hipertensión arterial (1.9%), trastornos mentales (1.9%) e hipotiroidismo pregestacional (1.9%). En el grupo de las hipotiroideas, la proporción del diagnóstico de hipotiroidismo previo a la gestación fue mayor, con un 11.2%, sobrepeso/obesidad

corresponde a 6.1%, la hipertensión arterial se presentó en mayor cantidad en las pacientes hipotiroideas (2%). Por lo que finalmente se evidencia un resultado estadísticamente significativo para la parte de comorbilidad asociada a la enfermedad con una P menor del 0.05.

Tabla 4. Características sociales, demográficas y clínicas de las gestantes incluidas en el estudio, según su condición tiroidea.

	EUTIROIDEAS		HIPOTIROIDEAS		P	
	n	%	n	%		
Procedencia					0.163 *	
Manizales	678	79.3	143	76.1		
Otros municipios de Caldas	169	19.7	42	22.3		
Otros departamentos	4	0.5	2	1.1		
Otros países	4	0.5	1	0.5		
Escolaridad					0.05 *	
Ninguna	1	0.1	2	1.1		
Primaria	56	6.6	10	5.3		
Secundaria	550	65.3	132	70.6		
Técnica	142	16.9	33	17.6		
Universitaria	82	9.7	10	5.4		
Postgrado	11	1.4	0	0		
Tipo de aseguramiento					0.912 *	
Contributivo	523	61.2	117	62.2		
Subsidiado	330	38.6	71	37.8		
Otro	2	0.2	0	0.0		
Edad materna	Promedio/SD	25.7	0.21	25.3	0.46	0.380 **
Grupo de edad materna					0.902 ***	
≤34 años	766	89.6	169	89.9		
≥35 años	89	10.4	19	10.1		
Comorbilidades					0.00004 *	
Bocio	3	0.3	0	0.0		
Cardiopatía	5	0.6	1	0.5		
Diabetes	4	0.5	0	0.0		
Epilepsia	8	0.9	4	2.0		
Hipertensión arterial	16	1.9	4	2.0		
Sobrepeso/Obesidad	59	6.9	12	6.1		
Enfermedad autoinmune	3	0.3	0	0.0		
Trastornos mentales	16	1.9	1	0.5		
Hipotiroidismo pregestacional	16	1.9	22	11.2		
Hipertiroidismo pregestacional	2	0.2	1	0.5		

*Prueba exacta de Fisher

** Prueba t de Student

*** Prueba χ^2

5.2 Evaluación de la condición tiroidea

En la tabla 5 se observan los siguientes resultados.

Como se mencionó anteriormente, en el estudio se incluyeron 2165 gestantes. Donde sólo el 1,9% (41 pacientes) tuvo acceso a la realización de TSH pregestacional. Durante el embarazo fueron solicitadas pruebas tiroideas al 60,5%, pero solo fueron realizadas al 55,9%.

Tabla 5. Evaluación de la condición tiroidea.

	n	%
TSH pre-gestacional		
Sí	41	1.9
No	2124	98.1
Solicitaron pruebas tiroideas durante la gestación?		
Sí	1311	60.5
No	857	39.5
Se realizaron las pruebas solicitadas?		
Sí	1207	55.9
No	953	44.1
Trimestre en que se realizaron las pruebas		
Primer	83	23.6
Segundo	162	46.2
Tercer	106	30.2
TSH		
<2.5	579	55.5
2.5-4.0	276	26.5
>4.0	188 *	18.0
Recibió tratamiento cuando estaba indicado?		
Sí	168	89.4
No	20	10.6
Se realizó control de TSH en las hipotiroideas?		
Sí	262	67.9
No	124	32.1

*Se aclara que 22 pacientes tenían hipotiroidismo pregestacional, razón por la cual la prevalencia de hipotiroidismo gestacional es 15.9%. Puede estar subestimada debido a que no se les realizó TSH a todas las gestantes.

La mayoría de las pruebas tiroideas, es decir el 76.4%, fueron realizadas después del primer trimestre de gestación. Mientras que al 23,6% de las pacientes se les realizó la prueba TSH antes de la semana 12.6.

Para la clasificación de la detección de anomalía de TSH, se dividieron a todas las pacientes en 3 grupos de gestantes. El primer grupo corresponde a aquellas con TSH

menor de 2.5 mU/L, donde se asume que se encuentran en rango de normalidad, excluyendo aquellas en rango hipertiroideo. El segundo grupo son aquellas pacientes con TSH entre 2.5 y 4.0 mU/L, que podrían corresponder a hipotiroidismo subclínico y que necesitarían la realización de pruebas adicionales para confirmar o descartar el diagnóstico. Y finalmente, el tercer grupo comprende a aquellas pacientes que presentaron un valor de TSH mayor de 4.0 mU/L, que corresponderían al diagnóstico de hipotiroidismo. El estudio arrojó como resultado una prevalencia del 26.5% de pacientes en el rango entre 2.5 y 4.0 mU/L, mientras que aquellas con un valor superior de 4.0 mU/L que corresponde a la anomalía descrita como hipotiroidismo se situaron en el 18% (188 pacientes). Al tener en cuenta que dentro de este 18% se encuentran incluidas 22 pacientes con hipotiroidismo pregestacional, y que deben ser excluidas, la prevalencia real de hipotiroidismo gestacional en el presente estudio es de 15.9%.

Ahora bien, como se mencionó anteriormente, del total de la población estudiada (2165 gestantes), a 1311 pacientes se les solicitaron pruebas tiroideas (al menos TSH), pero solo 1207 (55.9%), se realizó el examen. De éstas, 1043 tenían el valor registrado en la historia clínica, y sólo 351 tenían registrada la edad gestacional al momento de la realización de la prueba.

Por otro lado, dentro de las 1311 pacientes que tuvieron solicitud de pruebas tiroideas, 54 de ellas (4.1%) corresponden a anticuerpos antitiroideos, los cuales se reportan positivos en 10 de ellas (18.5%), y 15 pacientes (27.7%) no tienen el registro ni el reporte en la historia clínica.

Para evaluar el número de gestantes que recibió tratamiento al estar indicado se tuvo en cuenta a aquellas que contaban con valor reportado de TSH (188 gestantes), entre ellas, 20 (10.6%) no lo recibieron.

En cuanto a embarazo gemelar, se presentaron 26 casos (1.2%), de los cuales a 12 de ellos (46.2%) se les solicitó prueba de TSH, resultando 6 alteradas y 6 eutiroideas. De las 6 alteradas, 5 recibieron tratamiento para hipotiroidismo.

5.3 Resultado obstétrico y perinatal de las gestantes estudiadas según su condición tiroidea.

En la tabla 6 se observan los siguientes resultados.

Se observa una tendencia a la significancia estadística en relación al desenlace obstétrico. En la totalidad del estudio hubo 158 pacientes con aborto como desenlace, pero sólo a 12 de ellas se les solicitó prueba de TSH, y de éstas, únicamente 4 la realizaron, 2 resultaron ser eutiroideas (0.2%) y 2 hipotiroideas (1.1%). En otras palabras, el 2.7% de las hipotiroideas terminaron en aborto espontáneo o mortinato, comparado con el 0.7% de las eutiroideas (P: 0.05).

En cuanto a la vía del parto entre las pacientes hipotiroideas, el 31.7% fueron por cesárea sin diferencia estadísticamente significativa con respecto a las eutiroideas.

Se evidenció una mayor tendencia al bajo peso al nacer en los hijos de madres hipotiroideas, al igual que se evidenció una tendencia a presentar un menor puntaje de Apgar al minuto y a los 5 minutos en los hijos del mismo grupo de pacientes, siendo menor de 7 para el 8% y el 1.8% respectivamente.

Los partos pretérminos en general fueron 113, donde 19 de ellos son de pacientes hipotiroideas (10.6%), sin ser una diferencia estadísticamente significativa.

La complicación más común en las pacientes eutiroideas fue la restricción del crecimiento fetal (22.8%), mientras que para aquellas pacientes hipotiroideas la complicación más frecuente fue la diabetes gestacional, que se presentó en el 25% de ellas, seguido de preeclampsia (20%) e hipertensión gestacional (17.5%).

En los neonatos de madres hipotiroideas fue más frecuente la sepsis neonatal temprana (26.6%), comparado con el 13.3% de neonatos afectados de madres eutiroideas. Igualmente, la muerte perinatal ocurrió más comúnmente en los hijos de madres hipotiroideas que eutiroideas, con un 33.3% vs 10% respectivamente. El síndrome de dificultad respiratoria fue más común en hijos de madres eutiroideas (43.4%) comparado con las madres hipotiroideas (6.7%). Sin embargo, la proporción de casos de taquipnea transitoria del recién nacido fue mayor en los neonatos de madres hipotiroideas (20%), comparado con aquellos hijos de madres sin la enfermedad (6.6%). Finalmente, dentro del grupo de hijos de madres con hipotiroidismo gestacional, hubo 1 caso de hemorragia

intraventricular (6.7%), mientras que dentro de las eutiroides no se reportó ningún caso. Obteniéndose en cuanto a complicaciones neonatales una diferencia estadísticamente significativa con un valor de $P < 0.05$.

Tabla 6. Resultado obstétrico y perinatal de las gestantes estudiadas según su condición tiroidea.

	Eutiroides		Hipotiroides		P
	n	%	n	%	
Desenlace obstétrico					
Aborto espontáneo	2	0.2	2	1.1	0.05 *
Mortinato	4	0.5	3	1.6	
Parto	811	99.3	180	97.3	
Vía del parto					
Vaginal	542	66.7	125	68.3	0.670 **
Cesárea	271	33.3	58	31.7	
Edad gestacional al nacimiento					0.125 *
Pretérmino	94	11.6	19	10.6	
A término	714	88.2	161	89.4	
Postérmino	2	0.2	0	0.0	
Peso al nacer					0.678 ***
Promedio (SD)	3059	18.8	3021	12.6	
Bajo peso al nacer (<2500 g)					0.05 **
Sí	96	12.1	16	9.2	
No	698	87.9	157	90.8	
Apgar al minuto 1					0.187 **
≤6	41	5.3	13	8.0	
≥7	730	94.7	150	92.0	
Apgar al minuto 5					0.207 **
≤6	6	0.8	3	1.8	
≥7	765	99.2	160	98.2	
Necesidad de hospitalización neonatal					0.528 **
Sí	34	4.3	9	5.5	
No	751	95.7	56	94.5	
Complicaciones maternas					0.324 *
RCIU	62	22.8	7	17.5	
Preeclampsia/eclampsia	58	23.3	8	20.0	
Diabetes gestacional	47	17.4	10	25.0	
Hipertensión gestacional	38	14.0	7	17.5	
Infección de vías urinarias	35	12.8	5	12.5	
Hemorragia postparto	20	7.4	1	2.5	
Colestasis intrahepática	4	1.5	0	0	
Corioamnionitis	2	0.7	1	2.5	
Endometritis postparto	2	0.7	0	0	
Óbito fetal	2	0.7	0	0	
Mastitis puerperal	2	0.7	0	0	
Abruptio de placenta	0	0.0	1	2.5	
Complicaciones neonatales					
Síndrome de dificultad respiratoria	13	43.4	1	6.7	
Sepsis neonatal temprana	4	13.3	4	26.6	
Cardiopatía congénita	4	13.3	0	0.0	
Asfixia perinatal	3	10.0	0	0.0	
Muerte perinatal	3	10.0	5	33.3	
Taquipnea transitoria	2	6.6	3	20.0	
Atresia intestinal	1	3.4	0	0.0	
Íleo transitorio	0	0	1	6.7	
Hemorragia intraventricular	0	0	1	6.7	

*Prueba exacta de Fisher

** Prueba χ^2

*** Prueba t de Student

Capítulo 6. Discusión

El hipotiroidismo gestacional es una afección común y sus prontas intervenciones pueden reducir los efectos deletéreos que podrían derivarse. El personal de salud encargado de la atención de gestantes debe conocer la forma de intervenir el hipotiroidismo para poder reconocer su existencia y realizar el enfoque adecuado que asegure un tratamiento correcto y oportuno.

La edad como factor de riesgo independiente no fue corroborado en esta investigación, sin embargo, a partir de los 35 años, la mujer es más propensa a enfermedades, lo que podría condicionar el hecho de que en otros estudios se incluya la edad como factor de riesgo para la presentación de hipotiroidismo gestacional (15).

La prevalencia estimada en el presente estudio fue superior a la de otras investigaciones sobre el mismo tema, donde se estima que es de 0.3 al 1.9% para hipotiroidismo clínico (22,25,52).

Infortunadamente, se evidenció que solo el 1% de las pacientes incluidas en el estudio tuvo solicitud de pruebas tiroideas previo a la gestación, lo cual podría estar relacionado con la poca asistencia de las pacientes a la consulta preconcepcional. Pese a la gran importancia clínica de la patología para el desenlace obstétrico, se evidenció que la mayoría de las pacientes tienen acceso a la realización de TSH posterior al primer trimestre, lo cual resulta ser decepcionante, pues los niveles de hormonas tiroideas son de suma importancia desde etapas tempranas de la vida embrionaria, incluso haciendo parte del desarrollo del sistema nervioso central. Por lo tanto, la búsqueda de patología tiroidea de forma tardía podría reducir el beneficio del tratamiento de forma precoz en las gestantes afectadas.

Todo esto se ve agravado por el hecho de que las guías que tenemos estipuladas o reglamentadas para el control prenatal en Colombia no presentan como norma la solicitud de la TSH como parte de los exámenes del primer control prenatal, en cambio lo sugieren en caso de presencia de factores de riesgo maternos o a criterio del especialista, por lo que ningún profesional estaría obligado a incluirlos.

Debe tenerse en cuenta además que la población colombiana cuenta con grandes diferencias sociales, y el acceso eficiente a salud no es equitativo para la población. Siendo así, como se observa en este estudio, que muchas de las gestantes acceden tardíamente

a su control prenatal, atendidas por medicina general o en algunos casos por personal de enfermería, según la clasificación de su riesgo son derivadas a consulta especializada, y aquellas que pueden tener acceso a la solicitud de la prueba de TSH (por presencia de factores de riesgo), deben incurrir en trámites de autorización y asignación de cita de realización de la prueba, entrega de resultados y control médico para valoración del reporte. Seguidamente el médico detecta la enfermedad, y realiza la formulación correspondiente de levotiroxina e igualmente la paciente debe realizar sus gestiones administrativas para autorización y reclamación del medicamento. Todo lo anteriormente mencionado podría hacer parte del retraso en la detección de patologías que necesitan ser intervenidas tempranamente, como lo es el hipotiroidismo gestacional.

En el presente trabajo, debe tenerse en cuenta algunas limitaciones que se evidenciaron tales como: 1) la falta de solicitud de TSH a la totalidad de las gestantes atendidas, 2) la ausencia de realización de la prueba solicitada, 3) sumado a esto, debe resaltarse la escasa proporción de pacientes en quienes se realizaron pruebas adicionales para identificación de hipotiroidismo subclínico, que también hace parte de la clasificación y que en otros estudios se ha estimado como el más común de los 3 tipos (22, 25, 49,52) y 4) la escasa búsqueda de autoinmunidad tiroidea. Por lo anterior, se podría estimar que la prevalencia en el presente estudio se encuentra subvalorada.

Capítulo 7. Conclusiones y Recomendaciones

7.1 Conclusiones

El hipotiroidismo gestacional es una patología común que tiene relación directa con el desenlace obstétrico adverso: mayor riesgo de sepsis neonatal temprana y muerte perinatal.

En la población estudiada no hubo diferencias en cuanto edad mayor de 35 años para la presentación de la enfermedad. Sin embargo, se evidenció una mayor proporción de comorbilidades en estas pacientes.

Una intervención temprana podría reducir el riesgo de complicaciones maternas y fetales. En Colombia, las guías planteadas como lineamientos de control prenatal a nivel nacional no incluyen la realización obligatoria de TSH como parte de la atención de inicio del control prenatal, entre ellas se incluyen la Norma técnica para la detección temprana de las alteraciones del embarazo, publicada por el Ministerio de Salud en el 2000 (16); las Guías de Práctica Clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio, publicada por el Ministerio de Salud - Protección Social y Colciencias en el 2013 (17); la Guía de control prenatal y factores de riesgo, realizada por la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá y la Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología (ASBOG) (18). Por lo tanto, al corroborar con esta investigación la relevancia del hipotiroidismo gestacional para el binomio materno fetal, se les hace un llamado a las entidades de salud y a los profesionales de salud, para que se le dé la real importancia a la realización de la prueba de TSH desde la consulta preconcepcional y primer control prenatal y que sea realizada de manera obligatoria.

La constante actualización del personal de salud es fundamental para la promoción de la salud y prevención de la enfermedad, por lo que en este tema, debería implementarse la realización de conferencias en las instituciones que ofrezcan atención a la población gestante.

Parte del problema radica en la falta de educación para las pacientes y la población en general, pues se detecta en la investigación actual al revisar las historias clínicas cómo las pacientes toman de forma inadecuada la levotiroxina, o algunas incluso llegan a excluirla

de forma voluntaria como parte de su tratamiento. Partiendo de esto, se propone la realización de charlas en vocabulario entendible para la población no médica donde se explique la importancia del diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo durante el embarazo.

7.2 Recomendaciones

Dadas las variaciones en los valores de TSH según condiciones étnicas y geográficas, se recomienda la realización de estudios donde se encuentre el rango de normalidad de TSH para las gestantes colombianas, teniendo en cuenta la diversidad de nuestro país.

Para fortalecer el presente estudio, la autora de este trabajo está desarrollando un proyecto de investigación en SES Hospital Universitario de Caldas, empleando la misma metodología y objetivos, para lograr un mayor acercamiento a la prevalencia de la enfermedad en la ciudad de Manizales.

Durante la revisión bibliográfica que se hizo para desarrollar el presente trabajo la autora escribió un artículo de reflexión sobre la importancia de la prueba de TSH desde la consulta preconcepcional y el primer control prenatal. Dicho artículo se envió a una revista indexada: “Revista de la facultad de medicina” de la Universidad Nacional de Bogotá, el cual se encuentra en proceso de evaluación.

Referencias Bibliográficas

1. Li C, Shan Z, Mao J, Wang W, Xie X, Zhou W, et al. Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women? *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99 (1): 73-79.
2. Yamamoto JM, Benham JL, Nerenberg KA, Donovan LE. Impact of levothyroxine therapy on obstetric, neonatal and childhood outcomes in women with subclinical hypothyroidism diagnosed in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2018; 8(9): e022837
3. Pacheco-Romero J. Parto pretérmino, avances y retos. A manera de prologo. *Rev Perú Ginecol Obstet*. 2018; 64(3): 393-398
4. Burron GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *New England Journal of medicine*. 1994; 331 (16):1072-1078
5. Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, Minziori G, Unuane D, Weghofer A. 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction. *Eur Thyroid J*. 2020; 9: 281-295
6. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011; 21(10): 1081-1125
7. Díez JJ, Iglesias P, Donnay S. Disfunción tiroidea y embarazo. *Med Clin (Barc)*. 2015; 145 (8): 344- 349
8. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter F, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2008;112:85–92
9. Vila L, Serra-Prat M, Palomera E, Casamitjana R, De Castro A, Legaz G, et al. Reference values for thyroid function tests in pregnant women living in Catalonia, Spain. *Thyroid*. 2010;20:221–5
10. Bocos-Terraz JP, Izquierdo-Álvarez S, Bancalero-Florez L, Alvarez-Lahuerta R, Aznar-Sauca A, Real-López E, et al. Thyroid hormones according to gestational age in pregnant Spanish women. *BMC Res Notes*. 2009;2:237
11. Lombardo Grifol M, Gutiérrez Menéndez ML, García Menéndez L, Valdazo Revenga MV. Valores de referencia y estudio de la variabilidad de hormonas tiroideas en gestantes de El Bierzo. *Endocrinol Nutr*. 2013;60:549–54
12. García de Guadiana Romualdo L, González Morales M, García de Guadiana R, Martín-Ondarza MC, Martín García E, Martínez Uriarte JM, Blásquez Abellán A, et al. Valoración de la función tiroidea durante la gestación: intervalos de referencia de tirotrópina y tiroxina no unida a proteína durante el primer trimestre. *Endocrinol Nutr*. 2010; 57:290–5
13. Santiago P, Berrio M, Olmedo P, Velasco I, Sánchez B, García E, et al. Valores de referencia de hormonas tiroideas en la población de mujeres gestantes de Jaén. *Endocrinol Nutr*. 2011;58:62–7

14. Díaz-Soto G, Largo E, Álvarez-Colomo C, Martínez-Pino I, De Luis D. Valores de referencia y cribado universal de la disfunción tiroidea en la mujer gestante. *Endocrinol Nutr.* 2014;61:336–8
15. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Marrón 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.* 2017; 27(3):315-389.
16. Ministerio de Salud de Colombia. Norma técnica para la detección temprana de las alteraciones del embarazo. Bogotá; 2000
17. Ministerio de Salud y Protección Social. Guías de práctica clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio. Bogotá; 2013
18. Cancino E, León H, Otálora R, Pérez-González E, Sarmiento R, Yates A. Guía de control prenatal y factores de riesgo. Secretaría Distrital de Salud de Bogotá, D. C: Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología (ASBOG); 2013
19. Ayala-Yáñez R, Velasco-Sordo R, Alfaro-Alfaro J. Repercusiones del hipotiroidismo al principio del embarazo: consideraciones para mejorar el diagnóstico y la intervención. *Ginecol Obstet Mex.* 2016; 84(10):652-667
20. Larson C, Hermos R, Delaney A, Daley D, Mitchell M. Risk factors associated with delayed thyrotropin elevations in congenital hypothyroidism. *The Journal of Pediatrics.* 2003; 143:587-91
21. Negro R, Stagnaro-Green A. Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in pregnancy. *BMJ.* 2014; 349: g4929
22. Alvarado- Rodríguez VL, Fonseca- Figueroa JD, Morales- Vindas V. Hipotiroidismo durante el embarazo: revisión bibliográfica. *Ciencia y salud ECIMED.* 2021; 5(2):4-14.
23. Muñoz de Cote- Frade JM, Vorhauer- Ramírez S, Rodríguez- Lane R, Palacios- Macedo A, Villagomez- Alemán MI, Ayala- Yáñez R. Hipotiroidismo y embarazo. *An Med (Mex)* 2019; 64 (2): 111-117
24. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Verde A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2,5 and 5,0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95 (9): E44- E48
25. Delitala A, Capobianco G, Cherchi PL, Dessole S, Delitala G. Thyroid function and thyroid disorders during pregnancy: a review and care pathway. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;299(2):327-338.
26. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2005; 105: 239–245.
27. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen.* 2000; 7:127–130.
28. Donnay S, Fajardo C, Fernández-García JC, Torres T, Bandrés O, Domínguez JR, et al. Diagnosis, treatment, and management of gestational hypothyroidism. The TIROGEST study. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2020; 67 (1): 36- 42
29. Speroff L, Fritz MA. *Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad*

30. El Baba KA, Azar ST; Thyroid dysfunction in pregnancy. *Int J Gen Med.* 2012; 5:227-30
31. Chen AX, Leung AM, Korevaar TIM. Thyroid function and conception. *N Engl J med.* 2019; 381 (12): 178-181
32. Wassner AJ. Congenital hypothyroidism. *Clin Perinatol.* 2018; 45:1–18
33. Vila L, Castell C, Wengrovicz S, De Lara N, Casamitjana R. Estudio de la yoduria de la población catalana adulta. *Med Clin(Barc).* 2006; 127 (19):730-3
34. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child; *N Engl J Med.* 1999; 341(8):549-55
35. Chaudhari M, Masacre JL. Thyroid Function in the Neonatal Intensive Care Unit. *Clin Perinatol.* 2018; 45:19–30
36. Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, McClain S, Pulkkinen. The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. *J Med Screen.* 2004; 11:170–174
37. Marwaha RK, Chopra S, Gopalakrishnan S, Sharma B, Kanwar RS, Sastry Un, et al. Establishment of reference range for thyroid hormones in normal pregnant Indian women. *BJOG.* 2008; 115:602–606
38. 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,* August 2012; 97(8):2543–2565
39. De Leo S, Pearce EN. Autoimmune thyroid disease during pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6: 575-586
40. Shan Z, Teng W. Thyroid hormone therapy of hypothyroidism in pregnancy. *Endocrine.* 2019;66(1):35-42
41. FIGO working group. Good clinical practice advice. Thyroid and pregnancy. *Int J Gynecol Obstet.* 2019; 144: 347- 351
42. Taylor P, Lazarus J. Hypothyroidism in Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2019;48(3):547-556
43. Arroyo Bros J, Gil Lluís P, Llauro Cabot G, Caixa´s Pedrago A. Hipotiroidismo primario: consideraciones para una buena utilización del tratamiento con levotiroxina. *Med Clin (Barc).* 2011;136(5):207–214
44. Martínez Ruiz A, Sarabia Meseguer A, Martínez Hernández P, Tovar Zapata I. Intoxicación por ingesta de levotiroxina (Eutiroxs). *Rev Lab Clin.* 2010; 3 (3): 136-138
45. Tunget CL, Clark RF, Turchem SG, Manoguerra AS. Raising the decontamination level for thyroid hormone ingestions. *Am J Emerg Med.* 1995;13:913–5
46. Yamamoto JM, Metcalfe A, Nerenberg KA, Khurana R, Chin A, Donovan LE. Thyroid function tes-ting and management during and after pregnancy among women without thyroid disease before preg-nancy. *CMAJ.* 2020;192(22):E596-E602
47. Hales C, Taylor P, Channon S, Paradice R, McEwan K, Zhang L, et al. Controlled Antenatal Thyroid Screening II: Effect of Treating Maternal Suboptimal Thyroid Function on Child Cognition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103(4):1583-1591
48. Toloza F, Abedzadeh-Anaraki S, Maraka S. Subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Curr Opin En-docrinol Diabetes Obes.* 2019;26(5):225-23

49. Nazarpour S, Ramezani- Tehrani F, Amiri M, Bidhendi- Yarandi R, Azizi F. Levothyroxine treatment and pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;300(4):805-819
50. Casey B, Thom E, Peaceman A, Varner M, Sorokin Y, Hirtz D, et al. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. *NEJM.* 2017;376(9):815-825
51. Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. *Rev Asoc Médica Mund.* 2008;1–8
52. República de Colombia. Ministerio de Salud. Resolución N° 8430 de 1993: Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Colombia; 1993