



UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
POSGRADO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA.

HIPOTIROIDISMO Y SUS IMPLICACIONES EN EL EMBARAZO.
REVISIÓN SISTEMÁTICA.

**Tesis previa la obtención
del título de Especialista en
Ginecología y Obstetricia.**

Autora: Md. Victoria de Jesús Parra Muñoz

CI: 0104665013

kivikypm@hotmail.com

Director: Dra. Diana Patricia Cando Zhingri

CI: 1400481782

Asesor: Dra. Katherine Salazar Torres

Cuenca – Ecuador

01-Junio-2021



RESUMEN

Antecedentes: el hipotiroidismo gestacional (HG) es la segunda causa de patología endócrina en las pacientes embarazadas luego de la diabetes, identificándose con mayor frecuencia la forma subclínica, sin embargo, puede conllevar a múltiples alteraciones materno-fetales, por ello la importancia en la detección y tratamiento oportuno.

Objetivo general: determinar la prevalencia del hipotiroidismo y sus implicaciones en el embarazo

Metodología: estudio observacional, revisión sistemática. Se incluyeron 19 estudios, entre ensayos controlados aleatorios, analíticos de cohorte y/o casos y controles, metanálisis, con participantes gestantes en diferentes trimestres de embarazo. Se seleccionaron artículos cuartil uno a cuatro, obtenidos de diferentes bases de datos electrónicas, principalmente de Pubmed, publicados en idioma inglés y español, en un periodo no mayor a los últimos 5 años.

Resultados: la prevalencia de hipotiroidismo durante la gestación mostró cifras variables, sin embargo, el hipotiroidismo subclínico fue la entidad más frecuente. El cribado tiroideo se realizó en su mayoría durante el primer trimestre, con rangos de referenciales que mostraron diferencias dependencia de las áreas geográficas y los autores consultados. El aborto espontáneo, parto prematuro y la muerte fetal fueron las complicaciones perinatales más relevantes del hipotiroidismo durante la gestación.

Conclusiones: aunque la prevalencia del hipotiroidismo clínico durante la gestación reportada en la mayoría de estudios fue baja, el hipotiroidismo subclínico mostró cifras más representativas. Las complicaciones perinatales atribuidas al hipotiroidismo gestacional más comunes fueron: aborto espontáneo, parto prematuro y muerte fetal.

Limitaciones: heterogeneidad metodológica de estudios incluidos en el estudio.

Palabras clave: Hipotiroidismo. Gestación. Diagnóstico. Epidemiología. Complicaciones.



ABSTRACT

Background: Gestational hypothyroidism (GH) is the second cause of endocrine pathology in pregnant patients after diabetes, the subclinical form being identified more frequently, however, it can lead to multiple maternal-fetal alterations, therefore the importance in the timely detection and treatment.

General objective: to determine the prevalence of hypothyroidism and its implications in pregnancy

Methodology: observational study, systematic review. Nineteen studies were included, including randomized controlled trials, analytical cohort and / or controls and controls, meta-analyzes, with pregnant participants in different trimesters of pregnancy. Quartile one to four articles were selected, obtained from different electronic databases, mainly from Pubmed, published in English and Spanish, in a period no longer than the last 5 years.

Results: the prevalence of hypothyroidism during pregnancy showed variable figures, however, subclinical hypothyroidism was the most frequent entity. Thyroid screening was mostly performed during the first trimester, with reference ranges that showed differences in dependence on the geographic areas and the authors consulted. Spontaneous abortion, premature delivery, and fetal death were the most relevant perinatal complications of hypothyroidism during pregnancy.

Conclusions: although the prevalence of clinical hypothyroidism during pregnancy reported in most studies was low, subclinical hypothyroidism showed more representative figures. The most common perinatal complications attributed to gestational hypothyroidism were: spontaneous abortion, premature delivery and stillbirth.

Limitations: methodological heterogeneity of studies included in the study.

Keywords: Hipothyroidism. Pregnancy. TSH deficiency. Central hypothyroidism



INDICE	
RESUMEN	2
ABSTRACT	3
1. INTRODUCCION, PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION	10
1.1 INTRODUCCIÓN	10
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
1.3 JUSTIFICACIÓN.....	13
2. MARCO TEÓRICO	15
2.1 MARCO TEORICO.	15
3. OBJETIVOS	18
3.1 OBJETIVO GENERAL:	18
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	18
4. METODOLOGÍA	19
4.1 Diseño metodológico:	19
4.2 Fuentes de información:	19
4.3 Criterios de elegibilidad:	19
4.4 Criterios de exclusión:	19
4.5 Estrategia de búsqueda:	19
4.6 Selección de estudios:	19
4.7 Lista de datos:	19
4.8 Proceso de recopilación y extracción de los datos:	20
4.9 Síntesis de resultados:	20
4.10 Consideraciones éticas:	20
4.11 Financiamiento:	20
5. RESULTADOS	21
5.1 Caracterización de artículos científicos	21
5.2 Prevalencia de Hipotiroidismo durante la gestación	21
5.3 Cribado tiroideo por trimestre de hipotiroidismo gestacional	24
5.4 Complicaciones perinatales del hipotiroidismo	27
6. DISCUSIÓN	31
6.1 DISCUSION.	31



Universidad de Cuenca.

6.2 LIMITACIONES.....	34
6.3 IMPLICACIONES.....	34
7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	35
7.1 CONCLUSIONES.....	35
7.1 RECOMENDACIONES.....	35
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36
9. ANEXOS.....	42
9.1 ANEXO 1: MATRIZ DE BÚSQUEDA DE LOS ESTUDIOS.....	42
ANEXO 2: PRESUPUESTO.....	47
ANEXO 3: CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	47



Universidad de Cuenca.

Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

Victoria de Jesús Parra Muñoz. en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales de la tesis “HIPOTIROIDISMO Y SUS IMPLICACIONES EN EL EMBARAZO”. REVISION SISTEMÁTICA., de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de la tesis en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 01 de Junio 2021

Victoria de Jesús Parra Muñoz

0104665013



Universidad de Cuenca.

Cláusula de Propiedad Intelectual

Victoria de Jesús Parra Muñoz, autora de la Tesis “HIPOTIROIDISMO Y SUS IMPLICACIONES EN EL EMBARAZO”. REVISION SISTEMÁTICA. , certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 01 de junio 2021

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Victoria de Jesús Parra Muñoz", with a large circular flourish above it.

Victoria de Jesús Parra Muñoz

0104665013



Universidad de Cuenca.

DEDICATORIA

Dedico el esfuerzo de la realización de esta revisión a mis hijos que son el motivo de mi existencia.



Universidad de Cuenca.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por permitirme realizar esta especialización, a la vez q agradezco el esfuerzo de la Universidad de Cuenca en nuestra formación sobre todo a nuestras guías Dra. Jeanneth Tapia y Dra. Katherine Salazar. Agradezco a mi directora de Tesis Dra. Diana Cando por su apoyo incondicional.



1. INTRODUCCION, PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION

1.1 INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo (HT), es una disfunción tiroidea definida como el aumento del nivel de hormona tirotropina (TSH) en su forma subclínica, con niveles de tiroxina libre (T4) disminuida en la clínica. La frecuencia aproximada del HT en el embarazo es de 0,5% a 2,5% y complica entre 0,2 y 1% de gestaciones (1).

Dentro del cuadro clínico se ha observado que puede presentarse varios síntomas tales como: fatiga, intolerancia al frío, estreñimiento, aumento de peso, síndrome de túnel carpiano, piel seca, caída de cabello (2,3). Además, se observa un mayor riesgo de alteración del desarrollo neurológico y puntuaciones más bajas en los test de inteligencia infantiles (4).

El HT durante la gestación tiene múltiples factores de riesgo entre los que se incluyen: anticuerpos antitiroideos (anti peroxidasa, anti tiroglobulina) (2), patologías autoinmunes, cirugía tiroidea, diabetes tipo 1, radioterapia de cabeza o cuello, mujeres en tratamiento con amiodarona, litio o expuestas a contrastes yodados, gestantes residentes en áreas con deficiencia de yodo en la dieta, antecedentes de aborto o parto pretérmino, obesidad mórbida, historia familiar de disfunción tiroidea y edad materna >36 años (5).

Es importante subrayar que la normal producción de hormonas tiroideas interviene de manera trascendental en un periodo tan crítico como lo es la organogénesis, el desarrollo neuronal del feto y la conservación del embarazo (7), por lo que es necesaria una oportuna detección y manejo del HT, pues dicha patología es considerada como una disfunción tiroidea que se asocia con importantes complicaciones maternas, fetales y neonatales (8).

La Sociedad Americana y Europea de Endocrinología recomiendan el cribado tiroideo universal durante el embarazo en pacientes con factores de riesgo para desarrollar dicha patología, el mismo que debería ser realizado óptimamente <12 semanas de gestación,



ello permitiría una detección y tratamiento oportuno permitiendo un embarazo sin complicaciones (5,6).

A pesar de que es bien conocido por los profesionales de atención obstétrica que el HT no controlado, es generador de amplia gama de implicaciones durante la gestación, el neurodesarrollo fetal y la alteración del desarrollo neurológico y puntuaciones más bajas en los test de inteligencia infantiles, siendo necesario por ello un cribado adecuado del hipotiroidismo en la gestación como una estrategia para detectar tempranamente esta disfunción tiroidea, en la práctica dicho screening se ha visto limitado por múltiples situaciones tales como: la ausencia de planificación familiar lo cual conlleva a una deficiencia en los controles prenatales, el bajo nivel socio-económico de las gestantes, la falta de reactivos y/o pruebas tiroideas de las unidades asistenciales públicas, entre otros aspectos que inciden directamente en la identificación prematura de pacientes hipotiroideas (1).

Ante lo expuesto nos hemos propuesto con la presente investigación exponer información de calidad respecto al hipotiroidismo durante la gestación, referenciando no sólo las cifras de prevalencia, sino también el cribado y las complicaciones propias de esta entidad patológica durante la gestación.

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El hipotiroidismo es la disfunción tiroidea más prevalente en gestantes, siendo el hipotiroidismo subclínico (HTS) más frecuente que el hipotiroidismo clínico (HC) manifiesto. En este contexto, Casey et al., (8) evidenció que la prevalencia del hipotiroidismo gestacional (HG) fue del 1% y el hipotiroidismo subclínico (HTS) fue del 3%, en contraste con lo encontrado por Rivera J, et al (4) cuyas cifras en nuestro país de HTS fueron del 40% en comparación con el 35.3% en Chile, 18,21% en México, 11,8% en España, 6% en Italia y 2,3% en Estados Unidos (4).

El hipotiroidismo es la segunda patología endocrinológica después de la diabetes que complica los embarazos con cifras entre un 0.2% a 1% (5). Además se asocia con el



incremento de la morbimortalidad perinatal: 20% pérdida fetal, 20% alteraciones estructurales, 44% preeclampsia, 33% anemia, 20% desprendimiento de placenta, 20% hemorragia postparto, 30% bajo peso fetal al nacer (6).

En este contexto, Liangkun M., et al., en China observaron que aquellas pacientes con TSH de 10 mUI/L, presentaron abortos espontáneos con una frecuencia del 8,5% en relación a aquellas con TSH de 2,5 mUI/L con un 3,1%, sincrónicamente evidenciaron que la macrosomía fetal de hijos de madres hipotiroideas fue del 7,1% de los nacidos vivos en relación a 3,4% de eutiroideas (9). En este mismo país, Zhang et al., identificaron que pacientes hipotiroideas no tratadas tuvieron un mayor riesgo de aborto espontáneo (RR: 1,9; IC 95%: 1,59 - 2,27; $p < 0,01$) (10).

Igualmente, la literatura consultada, Rao M., et al., (11) especifican el diagnóstico y tratamiento oportuno con levotiroxina en gestantes hipotiroideas reduce las tasas de aborto (RR: 0,51; IC 95%: 0,32 - 0,82; valor $p < 0,05$), conclusiones en las que coinciden Wang et al., donde las pacientes que recibieron tratamiento solo presentaron una tasa de aborto del 10,3% (12). Begum et al., en India, observaron la presencia de preeclampsia en un 20,83% de pacientes hipotiroideas (13).

En cuanto a los niños con bajo peso y su relación con el hipotiroidismo en el embarazo, en Reino Unido Carty et al., concluyeron que aquellas pacientes con TSH > 5 mUI/L, tuvieron bebés con menor peso al nacer en (14). Negro y colaboradores, en Italia determinaron que la presencia de anticuerpos tiroideos positivos sin tratamiento con levotiroxina se asoció con el 10,8% de partos prematuros comparadas con aquellas a las que se le administró levotiroxina en un 16,9% (11).

En cuanto a los factores relacionados con HG, la mayoría de estudios están enfocados a la asociación de diferentes factores con la disfunción tiroidea de manera general, no obstante, en la literatura consultada se ha detectado que la edad materna (15,16), el grupo étnico, la ingesta de yodo en la alimentación (17), la presencia de anticuerpos



antitiroideos (18,19), un mayor índice de masa corporal (IMC) podría relacionarse con el hipotiroidismo en la gravidez (20–23).

En cuanto al diagnóstico del HTS y HC generalmente se basa en pruebas de laboratorio debido a la falta de características clínicas representativas, además de que puede confundirse con las manifestaciones provocadas por la gestación. No obstante, comparada con HC, la incidencia de complicaciones perinatales relacionadas con HTS es menor y tal como se ha expuesto en párrafos anteriores estas incluyen: aborto espontáneo, desprendimiento prematuro de placenta normoinsera, parto prematuro, compromiso agudo del bienestar fetal (10).

Por lo expuesto, resulta evidente que el embarazo genera un impacto profundo en la glándula y la función tiroidea, por la elevada demanda en la producción hormonal propia de la gestación, por ende en aquellas mujeres que no pueden suplir dichos requerimientos por una reserva limitada podrían visibilizarse riesgos importantes en la salud de la madre y el feto, por lo que la comprensión, prevención, diagnóstico y tratamiento de los trastornos de la tiroides y concretamente del hipotiroidismo es trascendental en un periodo tan crítico como lo es la gravidez (24).

Nosotros nos hemos planteado la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la prevalencia del hipotiroidismo y sus implicancias en el embarazo?

1.3 JUSTIFICACIÓN

Las hormonas tiroideas son cruciales para el crecimiento y la maduración de tejidos, sobre todo durante el periodo de organogénesis, en especial en el desarrollo del cerebro, el esqueleto, la hipófisis y la glándula tiroides. En el caso concreto del hipotiroidismo materno, dicha patología pone en evidencia los riesgos tanto en la madre como en el feto, por lo que el diagnóstico y tratamiento temprano podría evitar serias complicaciones perinatales.



Universidad de Cuenca.

El tema planteado se engloba dentro de las prioridades de investigación del posgrado en la línea de salud sexual y reproductiva, y en salud del Ministerio de Salud Pública 2013-2017 en el área de sistema nacional de salud, línea de atención primaria de salud, sublínea promoción y prevención.

La información obtenida de esta revisión permitirá resaltar la importancia del cribaje oportuno de las pacientes en riesgo de padecer esta patología y con ello enfocar el tratamiento oportuno durante la gestación, sobre todo en la fase del desarrollo embriológico, lo cual como es evidente reducirá la afectación fetal, salvaguardando la salud de los nuevos individuos en nuestra sociedad, así como en la reducción de la pérdida fetal; a la vez que proporcionará el conocimiento adecuado al personal de salud relacionado con la atención obstétrica de pacientes gestantes de nuestro medio.

Las beneficiarias indirectas serán las pacientes gestantes, debido a que la información expuesta en el presente informe se enfocará en subrayar la detección temprana del HG, para proveerlas del tratamiento adecuado correspondiente a la afectación tiroidea, ello sobre todo por la presencia de complicaciones y consecuencias desfavorables durante el embarazo y en la etapa infantil.

Los resultados de esta revisión reposarán en la biblioteca de la Universidad de Cuenca para acceso de estudiantes de medicina en formación y como actualización de los conocimientos en esta patología por parte del personal de atención obstétrica. Además, la información recabada en este informe de investigación será difundida por medios electrónicos de la universidad, y se planea la publicación en formato artículo y una revista indexada.



2. MARCO TEÓRICO

2.1 MARCO TEORICO.

La glándula tiroides es un órgano endocrino, localizado en la parte anterior e inferior del cuello, de manera primordial su función es regular la homeostasis metabólica a través de las hormonas tiroxina (T4) y triyodotironina (T3), las mismas que se regulan por acción de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) (29).

Durante la gestación se produce un aumento de volumen de la glándula tiroides (de hasta un 30%) resultado del efecto hormonal propio del embarazo; además, el aclaramiento de yodo se eleva, al igual que la des yodación del anillo interno de T3 y T4, requiriendo en la gravidez una tiroides intacta y una disponibilidad adecuada de yodo en la dieta (25).

Por otro lado, es importante mencionar que en el embarazo la concentración sérica de la globulina fijadora de tiroxina aumenta de forma simultánea con la concentración de hormona tiroidea total, la TSH disminuye por la débil estimulación de sus receptores a causa de la cantidad masiva de gonadotropina coriónica humana (B-hCG) secretada por el trofoblasto placentario (26). En este contexto, a las 12 semanas cuando la alcanza B-hCG su punto máximo, se estimula la secreción de hormona tiroidea, y al incrementarse la tiroxina se suprime la hormona liberadora de tiotropina que a su vez disminuye la TSH (25).

La producción de hormonas tiroideas se incrementa durante la gestación en un 40-100% (5), fenómeno que es crucial, pues dichos productos glandulares son esenciales para el crecimiento y la maduración de tejidos diana, especialmente el cerebro y esqueleto, la organogénesis, maduración del hipotálamo, hipófisis y glándula tiroidea (27).

El hipotiroidismo durante el embarazo es consecuencia de una reducción de la actividad metabólica, considerándose que el hipotiroidismo clínico se caracteriza por el incremento de los niveles de TSH y disminución de los niveles de T4 y T3 y el subclínico se identifica por el incremento de los niveles de TSH y la concentración de T4 es normal (1).



A su vez son varios los factores considerados como responsables de esta disfunción tiroidea entre los que se detallan: antecedentes personales y/o familiares de disfunción tiroidea, bocio, cirugía o ablación de tiroideas, portadoras de anticuerpos anti tiroideos u otras enfermedades autoinmunes, diabetes tipo I, radioterapia previa sobre cabeza o cuello, mujeres expuestas a litio, contrastes yodados radiológicos, agenesias y disgenesias tiroideas, deficiencia de yodo, historia obstétrica de abortos o partos prematuros, índice de masa corporal $\geq 40 \text{ kg/m}^2$, edad materna >36 años, entre otros (5).

En lo referente a al cuadro clínico, el hipotiroidismo se caracteriza por presentar una clínica inespecífica e inconstante (17), además de que algunos síntomas son particularmente indistinguibles con los propios del embarazo tales como: astenia, estreñimiento, calambres e incremento de peso. Otros síntomas característicos de esta patología incluyen: intolerancia al frío, síndrome del túnel carpiano, piel seca y caída de cabello, y el bocio que es un hallazgo inconstante en gestantes hipotiroideas. Igualmente, se estima que un tercio de embarazadas hipotiroideas evidencian síntomas clásicos, otro tercio presenta clínica moderada y el resto de pacientes son asintomáticas, a pesar de existir alteración funcional manifiesta (5).

En cuanto al diagnóstico del hipotiroidismo, es importante considerar los factores de riesgo, hallazgos clínicos y resultados de laboratorio (17), para ello se han considerado los siguientes rangos cuantitativos de referencia según los diferentes trimestres de la gestación (5):

Tabla 1: valores de normalidad de pruebas tiroideas por trimestre de embarazo

Trimestre	TSH	T4 total	T4 libre
1T	0,1-2,5 mUI/ml	5-12 mcg/dl	vpg*
2T	0,2-3 mUI/ml	7,5-18 mcg/dl	vpg*
3T	0,3-3 mUI/ml	7,5-18 mcg/dl	vpg*

Abreviaturas: vpg*: valor pregestacional

Fuente: (5)

En el hipotiroidismo, la levotiroxina, se emplea con el objetivo de mantener niveles de TSH $< 2,5 \text{ mUI/l}$ en el primer trimestre y $< 3 \text{ mUI/l}$ en el segundo y tercer trimestre (8).



El manejo inicial del hipotiroidismo clínico, se inicia con levotiroxina de 2,4 ug/kg/24 horas, durante la primera semana, hasta normalizar los valores, luego se reduce la dosis a 1,6 ug/kg/24 h por medio de un monitoreo con pruebas de función tiroidea las cuales deben repetirse entre los 30 a 40 días y luego cada 4 a 6 semanas hasta la semana 20, posteriormente entre las 26 y 32 semanas en función de los resultados (28).

En el hipotiroidismo subclínico con presencia de anticuerpos antitiroideos se recomienda el tratamiento con levotiroxina, en dosis de 1,2 ug/kg/día y en el hipotiroidismo clínico de 2,3 ug/kg/día (28). Además, después del parto se debe volver a la dosis de levotiroxina preconcepcional en aquellas que tomaban levotiroxina preconcepcional o reducir en un 25% en aquellas en las que el tratamiento se inició durante el embarazo (28).

Finalmente, es importante mencionar la gran gama de efectos gestacionales del hipotiroidismo durante el embarazo, pues se ha asociado a dicha patología con un incremento de la morbi-mortalidad fetal con complicaciones obstétricas tales como pérdidas fetales, alteraciones estructurales, preeclampsia, anemia, abrupto placentario, hemorragia posparto, bajo peso al nacer. Además se ha descrito una estrecha relación del hipotiroidismo no controlado con alteraciones en el neurodesarrollo fetal, con influencia en la inteligencia infantil (4,5,8).



3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL:

- Determinar la prevalencia del hipotiroidismo y sus implicaciones en el embarazo

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Describir la prevalencia del hipotiroidismo gestacional.
- Establecer el cribado tiroideo por trimestre del embarazo.
- Detallar las complicaciones perinatales del hipotiroidismo.



4. METODOLOGÍA

- 4.1 **Diseño metodológico:** estudio observacional, revisión sistemática.
- 4.2 **Fuentes de información:** para la obtención de la información necesaria para esta revisión sistemática, se realizó la indagación detallada de artículos y publicaciones científicas avaladas mediante la utilización de buscadores acreditados tales como: Scielo, Pubmed, Cochrane, Medline, LILACS entre otros.
- 4.3 **Criterios de elegibilidad:** artículos publicados en los últimos cinco años con diseños metodológicos: metanálisis, ensayos clínicos controlados, cohorte, casos y controles, descriptivos, prospectivos, sin discriminación de idioma, con calidad de evidencia científica del cuartil uno a cuatro.
- 4.4 **Criterios de exclusión:** estudios cualitativos, tesis de pregrado y posgrado e investigaciones que no involucren a pacientes embarazadas con diagnóstico de hipotiroidismo.
- 4.5 **Estrategia de búsqueda:** se realizó una investigación exhaustiva por medio de la búsqueda de información en las diferentes bases de datos electrónicas de portales científicos como Pubmed, Cochrane, Medline, LILACS, Scielo, entre otros, donde se indagaron artículos relacionados con el hipotiroidismo en la gestación que cumplieron los criterios de elegibilidad. Las palabras claves en español fueron: hipotiroidismo, gestación, diagnóstico, epidemiología, complicaciones, y en inglés: hypothyroidism, pregnancy, TSH deficiency, central hypothyroidism. Además, se aplicaron operadores booleanos para ampliar, limitar y/o definir la búsqueda tales como: not, or y and.
- 4.6 **Selección de estudios:** los estudios analizados en el capítulo de resultados se seleccionaron de acuerdo a diferentes criterios de elegibilidad, así como aquellos que se ajustaban a los objetivos de esta investigación.
- 4.7 **Lista de datos:** las variables que se revisaron y que constan en las tablas de datos del capítulo de resultados se basaron principalmente en los objetivos del estudio incluyéndose: prevalencia y complicaciones perinatales del hipotiroidismo durante el embarazo, además del cribado tiroideo.



- 4.8 **Proceso de recopilación y extracción de los datos:** se recolectaron 19 artículos, cuyo idioma predominante fue el inglés. Posteriormente se realizó una lectura comprensiva de cada uno de los estudios incluidos con la finalidad de verificar que posean las variables necesarias para cumplir con los objetivos de investigación. Finalmente se aplicó la estrategia PICO (p: participantes, i: intervención, c: comparación y s: diseño metodológico) para cada uno de los estudios, además se obtuvo información referente al año de publicación, autores y lugar de estudio y se consolidó dicha información en los resultados.
- 4.9 **Síntesis de resultados:** una vez finalizado el proceso de recopilación y extracción de la información de acuerdo a todos los procedimientos mencionados anteriormente, la información depurada fue plasmada en diferentes tablas de datos en orden secuencial a los objetivos.
- 4.10 **Consideraciones éticas:** la autora declara no presentar conflictos de interés.
- 4.11 **Financiamiento:** autofinanciado por la autora de la investigación.

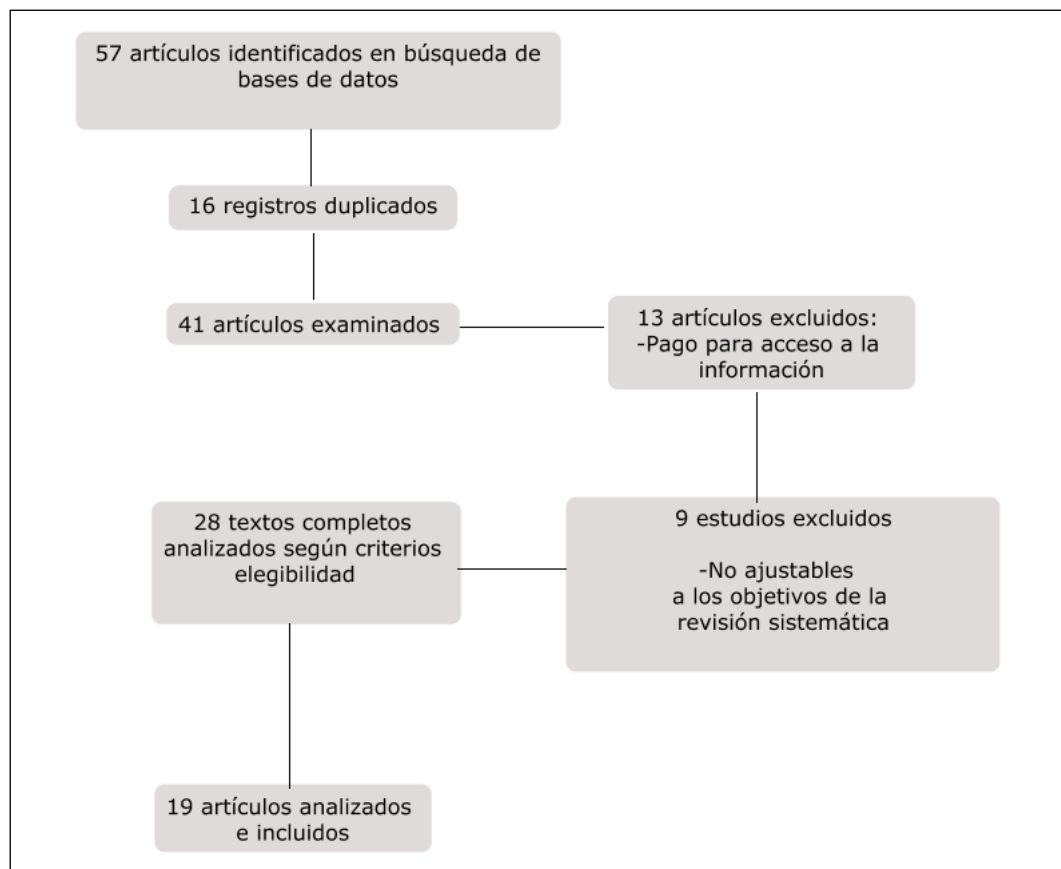


5. RESULTADOS

5.1 Caracterización de artículos científicos

Se incluyeron en el análisis 19 artículos, en su mayoría en idioma inglés, cuartil 1 y 2, de la base de datos de Pubmed (gráfico 1).

Gráfico 1: Flujo de recolección de artículos



5.2 Prevalencia de Hipotiroidismo durante la gestación

Se consideraron diez artículos para la revisión de la prevalencia de hipotiroidismo gestacional (HG), los cuales mostraron resultados variables, algunos autores demostraron bajas prevalencias globales de hipotiroidismo clínico (HC) y su afectación a gestantes con cifras que variaron entre el 1% al 13,01% (11,22,28–30) (tabla 2).



En cuanto a los subtipos de hipotiroidismo encontramos que el hipotiroidismo subclínico (HTS), fue el denominador común en diversas investigaciones mostrando cifras variables, así Nelson et al., (22) Casey et al., (22) Tim et al., (18), Baumgart et al., (31) Fan Xuegang et al., (30) y Diéguez et al., (19) identificaron frecuencias de dicho subtipo en la etapa gestacional con valores que oscilaron entre un 2,1% a un 9,88%. A diferencia de los autores Jianxia et al., (20) Rivera et al., (4) y Liangkun et al., (9) quienes demostraron prevalencias de HTS que fluctuaron entre un 24,8% al 40% (tabla 2).

En referencia a la hipotiroxemia y embarazo, Casey et al., (28), Fan Xuegang et al., (30) y Jianxia et al., (20) observaron que las mujeres que presentaron esta entidad patológica durante la gravidez variaron entre un 3% al 17,7%, sin embargo, Tim et al., (18) concluyeron que un 7% de pacientes fueron categorizadas con una hipotiroxinemia aislada (tabla 2).



Tabla 2: prevalencia de hipotiroidismo durante el embarazo

AUTOR	AÑO	LUGAR	DISEÑO	GESTANTES	VARIABLE	PREVALENCIA
Dieguez et al., (19)	2015	España	Transversal	2.509	HTS ^a	3,6
Rao et al., (11)	2018	China	Metaanálisis	787	HC ^b	3
Farnaz et al., (29)	2020	Irán	Metaanálisis	1767	HC ^b	13,01
Rivera et al., (4)	2016	Ecuador	Transversal	210	HTS ^a	40
Baumgart et al., (31)	2020	Suiza	Metaanálisis	30085	HTS ^a	6,5
Casey et al., (28)	2017	Inglaterra	ECA ^c	97.228	HC ^b	1
					HTS ^a	3
					Hipotiroxinemia	3
Fan y Wu et al., (30)	2016	China	Metaanálisis	4499	HC ^b	2
					HTS ^a	9,88
					Hipotiroxinemia	4,19
Jianxia et al., (20)	2019	China	Descriptivo	42,492	HTS ^a	24,8
					Hipotiroxinemia	17,7
Nelson et al., (22)	2019	Reino Unido	Prospectivo	4615	HC ^b	4,3
					HTS ^a	2,1
Tim et al., (18)	2019	Inglaterra	Metaanálisis	47045	HTS ^a	3,1
					Hipotiroxinemia aislada	7,1
Liangkun et al., (9)	2015	China	ECA	1975	HTS ^a	25,4

Abreviaturas: HC^b: hipotiroidismo clínico; HTS^b: Hipotiroidismo subclínico; ECA^c: ensayo clínico controlado y aleatorizado



5.3 Cribado tiroideo por trimestre de hipotiroidismo gestacional

Los puntos de corte sobre la función tiroidea variaron en dependencia a las áreas geográficas y los autores consultados, en este contexto, seleccionamos cuatro artículos sobre el cribado tiroideo por trimestre gestacional donde identificamos que sus autores concluyeron que el tamizaje se realizó en su mayoría en el primer trimestre de gestación (9,14,20,21), sin embargo, Jianxia et al., (20) aplicaron el screening también durante el tercer trimestre y Laurberg et al., (21) hasta las 19 semanas (tabla 3).

En cuanto a los rangos de referencia de las hormonas del perfil tiroideo, encontramos que estas cifras variaron dependiendo de las semanas de gestación, así Jianxia Fan et al., (20), observaron que los valores basales variaron entre un 0,03 mUI/L a 3.60 mUI/L, con una media de 1,2 mUI/L durante el primer trimestre y 0,39 a 3,69 mUI/L en el tercero, cuya media representó 1,5 mUI/L. Este autor también demostró diferentes rangos de referencia estandarizados tanto para la T3 como para T4, igualmente en función de las semanas de gestación, encontrando medias de T3 y T4 dentro del rango de normalidad en la mayoría de pacientes (tabla 3).

En este acápite de rangos de referencia realizamos especial énfasis en las conclusiones de Laurberg et al., (21) pues dichos autores realizaron en su estudio de cohorte con un cauto análisis y seguimiento prospectivo de TSH y T4 a las gestantes de manera semanal hasta cumplir las 19 semanas, identificando que la media de la TSH sérica disminuyó gradualmente entre las 9 a 12 semanas para aumentar nuevamente después de este periodo, además encontraron cambios de la media de TSH que se acompañaron de modificaciones similares de los percentiles 2,5 y 97,5 y las variaciones séricas de la T4 fueron inversas a la TSH, aunque no con valores tan pronunciados (tabla 4).



Tabla 3: cribado tiroideo por trimestre de hipotiroidismo gestacional

AUTOR	AÑO	LUGAR	DISEÑO	GESTANTES	CRIBADO TIROIDEO	HORMONA	RANGO DE REFERENCIA	MEDIA					
Jianxia Fan et al., (20)	2019	China	Prospectivo	46.186	1T ^a de la gestación (9 a 14 semanas)	TSH	0,03 a 3,6 mUI/L	1,2 mUI/L					
						T3	1,6 a 3,1 nmol/L	2,2 nmol/L					
						T4	11,7 a 19,8 nmol/L	14,8 nmol/L					
										3T ^b de gestación (32 a 36 semanas)	TSH	0,39 a 3,69 mU/L	1,5 mUI/L
											T3	1,4 a 2,8 nmol/L	2 nmol/L
											T4	11 a 14,4 nmol/L	11,5 nmol/L
Liangkun et al., (9)	2015	China	Ensayo clínico controlado	1975	1T ^a de gestación	TSH	0,1-2,5 mUI/L*	1,64 ± 1,58					
						T4	No registrado	1,22 ± 0,23					
Carty et al., (14)	2017	Reino Unido	Cohorte	4343	1T ^a de gestación	TSH	2,5mUI/L	1,3 ± 1,06					
						T4	No registrado	14,39 ± 2,26					

Abreviaturas: 1T^a: primer trimestre; 3 T^b: tercer trimestre

* Las mujeres con TSH elevada (42 mUI/L) en conjunto con una reducción FT4 se identificaron con HO, al igual que gestantes con TSH > 10 mIU/L independientemente de los niveles de T4. El HTS se consideró con TSH entre 2.5 a 10 mUI/L con T4 normal y la disminución de T4 con TSH normal como hipotiroxemia.



Tabla 4: cribado tiroideo por trimestre de hipotiroidismo gestacional

AUTOR	AÑO	LUGAR	DISEÑO	GESTANTES	Semanas de gestación																	
					5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15-19							
Laurberg et al (21)	2016	Dinamarca	Cohorte	6671	n	142	497	884	119	128	100	690	448	221	140	163						
					TSH																	
					P25	0,69	0,57	0,32	0,2	0,13	0,06	0,06	0,09	0,1	0,14	0,24						
					Mediana	1,7	1,61	1,45	1,21	1,1	1,03	0,99	0,98	1,12	1,34	1,29						
					P97,5	3,84	3,47	3,68	3,46	3,41	3,27	3,09	3,37	3,12	3,85	3,29						
					T4																	
					P25	11,5	11,5	11,7	11,8	11,8	12,0	12,0	11,8	11,6	11,2	11,5						
					Mediana	14,5	14,3	14,5	14,7	14,7	14,8	14,7	14,3	14,4	14,4	14,0						
					P97,5	17,6	18,3	18,4	18,5	18,9	19,1	18,8	18,6	18,6	17,9	17,9						



5.4 Complicaciones perinatales del hipotiroidismo

En cuanto a las complicaciones perinatales resultantes del HG, seleccionamos ocho artículos, donde Begum et al., (13) identificaron que el parto prematuro en mujeres hipotiroideas se presentó 14,8% con relación estadísticamente significativa (valor $p < 0,01$). Blumenthal et al., (26) encontraron una prevalencia inferior del 1,9% sin reportar si existió asociación (tabla 5).

Tim et al., (18) Maraka et al., (32) y Parizad et al., (33) evidenciaron que el parto prematuro fue una complicación relacionada con el hipotiroidismo gestacional, pues la razón de probabilidades superó la unidad, al igual que los intervalos de confianza al 95%, con relación estadísticamente significativa (valor $p < 0,01$) (tabla 5).

En lo que respecta al aborto espontáneo, Liangkun et al., (9) concluyeron una prevalencia de 3,1% en mujeres que se sometieron al cribado tiroideo comparado con 8.5% del grupo control, identificándose un factor de protección a la identificación temprana del HG (valor $p < 0,01$). Zhang et al., (10) observaron una asociación de riesgo entre el hipotiroidismo gestacional y la ocurrencia de aborto espontáneo, evidenciando un odds ratio >1 , con intervalos de confianza concluyentes y una relación estadísticamente significativa (valor $p < 0,01$) (tabla 5).

Begum et al., (13) evidenciaron que el 20,83% de mujeres que fueron diagnosticadas de hipotiroidismo presentaron preeclampsia, concluyendo relación estadística. Maraka et al., (32) observaron que el abrupto placentario tuvo la razón de momios de riesgo en gestantes hipotiroideas, información apoyada por los intervalos de confianza, además de que el valor de p significativo ($p < 0,01$) (tabla 5).

La muerte fetal fue considerada como un efecto perinatal importante en las conclusiones de investigaciones de diversos autores, es así que Begum et al., (13) identificaron una frecuencia del 3,89% de dicho fenómeno con relación estadísticamente significativa (valor $p < 0,01$) y Blumenthal et al., (26) mostraron un valor inferior con un 1,4%. A su vez Maraka et al., (32) demostraron una asociación de riesgo entre la muerte fetal y el HG (tabla 5).



Universidad de Cuenca.

Finalmente, la macrosomía fetal, cesárea, bajo peso al nacer y discapacidad intelectual, también fueron consideradas complicaciones poco frecuentes en los diferentes artículos consultados en pacientes hipotiroideas durante la gestación (9,13,32,34) (tabla 5).



Tabla 5: complicaciones perinatales del hipotiroidismo

Autor	Año	Lugar	Diseño	Gestantes	Complicaciones	Cribado %	Control %	OR	IC 95%	Valor p
Liangkun et al., (9)	2015	China	Ensayo multicéntrico	1975	Aborto espontáneo	3,1	8,5	0,34	0,21 0,56	<0,01
					Macrosomía fetal	3,4	7,1	0,46	0,28 0,74	<0,01
					Cesárea	41	33,5	1,38	1,13 1,69	<0,01
Zhang et al., (10)	2017	China	Metaanálisis	20665	Aborto espontáneo	-	-	1,9	1,59 2,27	<0,01
Tim et al (18)	2019	Inglaterra	Metaanálisis	47.045	PP ^a	-	-	1,29	1,01 1,69	<0,01
Maraka et al., (32)	2016	Minnesota	Metaanálisis	3.995	PP ^a	-	-	2,01	1,66 2,44	<0,01
					Abrupto placentario	-	-	2,14	1,23 3,7	<0,01
					Muerte fetal	-	-	2,58	1,41 4,73	<0,01
Parizad et al., (33)	2017	Irán	Metaanálisis	2.079	PP ^a	-	-	1,3	1,05 1,61	0,013
Thompson et al., (34)	2018	Reino Unido	Metaanálisis	39	Discapacidad intelectual	-	-	2,14	1,2 3,83	<0,01

Autor	Año	Lugar	Diseño	Gestantes	Complicaciones	Porcentaje	Valor P
Begum et al., (13)	2016	India	Prospectivo	9.117	Preeclampsia	20,83	<0,01
					PP ^a	14,8	<0,01
					Bajo peso al nacer	17,14	<0,01



Universidad de Cuenca.

Blumentha
I et al., 2017 Australia Prospectivo 1025
(26)
Abreviaturas: PP^a: parto prematuro

Muerte fetal	3.89	<0,01
PP ^a	1,9	-
Muerte fetal	1,4	-



6. DISCUSIÓN

6.1 DISCUSION.

La naturaleza transitoria de la disfunción tiroidea durante el embarazo es causada por el aumento de la demanda tiroidea durante este periodo, fenómeno que se atribuye al consumo de la hormona tiroidea por parte del feto, además, de una elevación globulina de unión y de la inactivación de la hormona tiroidea por la desyodasa tipo III. Asimismo del hecho de que la glándula tiroidea es estimulada por la BhCG específica del embarazo, lo cual plantea una incapacidad sobre todo durante el primer trimestre de la gestación para cubrir la demanda gestacional (35).

Los datos reportados en las diferentes publicaciones sobre la función tiroidea durante el embarazo varían según la epidemiología y el medio ambiente. En el presente estudio encontramos investigaciones recientes que reportaron que la prevalencia del hipotiroidismo osciló entre 1% al 13,01% (11,22,28–30). Sin embargo, el hipotiroidismo subclínico (HTS), se presentó con frecuencias muy superiores, así Jianxia et al., (20) Rivera et al., (4) y Liangkun et al., (9) identificaron que el HTS fluctuó entre un 24,8% al 40%, en contraste con otros autores que mostraron cifras de 2,1% a un 9,88% (18,19,22,28,30,31). En lo concerniente a la hipotiroxemia del embarazo, Casey et al., (28), Fan Xuegang et al., (30) y Jianxia et al., (20) coincidieron que un 3% al 17,7% fueron diagnosticadas con dicha entidad patológica.

En esta investigación identificamos rangos de referencia del cribado tiroideo muy variables en función a los trimestres de la gestación, donde en la mayoría de estudios se especificaron diversos cortes cuantificados en función a las particularidades de cada una de las participantes de los estudios. Particularmente en cuatro investigaciones consultadas identificamos que el cribado tiroideo se realizó en el primer trimestre (9,14,20,21), en contraste a lo expuesto por Jianxia Fan et al., (20) quienes realizaron el screening en el tercer trimestre y Laurberg et al., (21) hasta las 19 semanas.



Fisiológicamente durante el embarazo la hormona tiroidea total eleva la concentración sérica de la globulina transportadora de tiroides, concomitantemente la tirotropina, conocida como hormona estimulante de la tiroides (TSH), desempeña un rol importantísimo en la detección de muchos trastornos de la tiroides (35). En este contexto, los puntos de corte definidos para el hipotiroidismo según un estudio de Jianxia Fan et al., (20), quienes utilizaron la prueba de TSH, identificaron cortes durante el primer trimestre de $>3,6$ mUI/L y $>3,69$ mUI/L en el tercero, con el cual la prevalencia del hipotiroidismo subclínico fue de 24,8%, mientras que al utilizar niveles de 2,5 mUI/L Liangkun et al., (9) concluyeron frecuencias similares pues que el 25,4%% de las mujeres de este estudio dieron positivo en términos de hipotiroidismo subclínico. Resultados que resaltan como es evidente la importancia de utilizar parámetros bioquímicos adecuados y estandarizados para evaluar adecuadamente la función tiroidea durante el embarazo.

En lo que concierne a los valores de T3 y T4, solamente Jianxia Fan et al., (20), reportaron valores considerados en los rangos de normalidad según trimestre de gestación, especificando que en cuanto a la T3 durante el primer trimestre los rangos normales fueron de 1,6 a 3,1 nmol/L y en el tercero 1,4 a 2,8 nmol/L, además, dichos autores identificaron que la T4 normal fluctuó en 11,7 a 19,8 mmol/L y de 11 a 14,4 nmol/L en el primero y el tercer trimestre respectivamente. No obstante, aunque Liangkun et al., (9) y Carty et al., (14) reconocieron el valor de los niveles de T4 en el diagnóstico del hipotiroidismo gestacional, no registraron los rangos utilizados en sus investigaciones.

Tomando en consideración que al inicio del embarazo hay una débil estimulación de los receptores de TSH causada por una importante producción de gonadotropina coriónica humana potenciada sobre todo en las primeras 12 semanas de gestación (36), la TSH se reduce y se estimula la secreción de hormona tiroidea, con el consecuente aumento de niveles séricos de tiroxina libre (T4) que suprime la hormona liberadora de tirotropina hipotalámica, que a su vez limita aún más la secreción de TSH hipofisiaria. Además, luego del primer trimestre, los niveles de TSH retornan a valores iniciales y van elevándose de manera progresiva durante el tercer trimestre en función del crecimiento placentario y la producción de desyodasa placentaria (35).



Por lo tanto, entendiendo dichos cambios tiroideos de orden fisiológico propios de la gravidez los cuales son trascendentales al momento de la interpretación de la función tiroidea (35), es pertinente nombrar el estudio de Laurberg et al., (21) quienes en su estudio prospectivo identificaron que efectivamente la TSH se redujo gradualmente entre las 9 a las 12 semanas y posteriormente a dicho periodo mostró una tendencia a la recuperación de valores séricos, concomitantemente con variaciones de T4 que fueron inversas a los niveles de TSH, aunque no se identificaron cifras tan pronunciadas.

En relación a los efectos indeseables de los trastornos tiroideos sobre los resultados del embarazo, concretamente del hipotiroidismo, varios estudios demostraron algunas complicaciones perinatales relacionadas con la alteración anormal de la función tiroidea durante la gestación. Zhang et al., (10) y Liangkun et al., (9) coincidieron que en etapas tempranas del embarazo el aborto espontáneo se presentó con mayor prevalencia en gestantes hipotiroideas. Además, Blumenthal et al., (26) y Begum et al., (13) evidenciaron que el 1.9% al 14,8% respectivamente de gestantes hipotiroideas fueron diagnosticadas de parto prematuro. En concordancia con lo expuesto, pero con valores más concretos en la medición de riesgo Tim et al., (18) Maraka et al., (32) y Parizad et al., (33) especificaron que el hipotiroidismo gestacional, fue un factor de riesgo para parto prematuro con una razón de momios superior a la unidad, contextualizada con intervalos de confianza concluyentes y una relación estadísticamente significativa.

Begum et al., (13) identificaron otras complicaciones obstétricas, concluyendo que el 20,83% de gestantes participantes en su investigación diagnosticadas de hipotiroidismo tuvieron preeclampsia, subrayando una relación estadísticamente significativa. Maraka et al., (32) identificaron una relación de riesgo muy estrecha en gestantes hipotiroideas y el abrupto placentario. En cuanto a las repercusiones fetales, la muerte fetal fue sin duda la alteración más representativamente relacionada con el hipotiroidismo gestacional, resultados aportados por Begum et al., (13), Blumenthal et al., (26) y Maraka et al., (32).



6.2 LIMITACIONES

La selección arbitraria de artículos es sin duda una de las limitaciones que consideramos son más relevantes en las revisiones sistemáticas, sin embargo, en nuestro estudio aplicamos una rigurosidad metodológica con la cual minimizamos a posibilidad de incluir estudios que no correspondan a una alta calidad científica.

Por otro lado, identificamos estudios que fueron sumamente heterogéneos, y a la luz de los datos disponibles, podríamos atribuir este fenómeno a las diferencias geográficas, año de estudio y tamaño muestral. Además, la prevalencia de hipotiroidismo manifiesto y subclínico también se mostró significativamente diferente según las conclusiones de múltiples autores.

6.3 IMPLICACIONES

Los resultados expuestos en la presente revisión sistemática apoyan una asociación del hipotiroidismo durante la gestación con resultados adversos maternos y neonatales, sin embargo, en algunos estudios esta relación no fue causal.



7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

7.1 CONCLUSIONES

- La prevalencia de hipotiroidismo durante la gestación mostró cifras variables, pero con bajas frecuencias, no obstante, el HTS mostró frecuencias muy representativas según las conclusiones de diversos autores.
- En cuanto al cribado tiroideo, este se realizó en su mayoría durante el primer trimestre de gestación, con rangos de referencia que mostraron cifras variables en dependencia de las áreas geográficas y los autores consultados.
- Las complicaciones perinatales del hipotiroidismo durante la gestación fueron referenciadas como un gran riesgo tanto a la madre como al feto, resaltando su influencia sobre todo si el hipotiroidismo no es detectado y/o tratado tempranamente en madres con factores de riesgo, identificándose sobre todo el aborto espontáneo y parto prematuro; en cuanto a las alteraciones del producto, se subrayó la muerte fetal.

7.1 RECOMENDACIONES

- Tomando en consideración los efectos negativos en el binomio madre e hijo resultantes del hipotiroidismo durante la gestación, y tomando en consideración las recomendaciones de guías internacionales, es importante recomendar el cribado tiroideo en todas las gestantes que tengan riesgo de desarrollar hipotiroidismo manifiesto, no solo porque el diagnóstico temprano reduce la incidencia de complicaciones perinatales en gestantes hipotiroideas, sino porque la efectividad del tratamiento tiroideo es un verdadero desafío, pues el efecto terapéutico temprano de la suplementación de levotiroxina minimiza los riesgos y, en general, posibilita un embarazo sin complicaciones.



- La prueba de detección de primera línea que se utiliza para evaluar a función tiroidea de las gestantes es la TSH y T4 libre, y en mujeres con hipotiroidismo manifiesto deben ser tratadas con un reemplazo adecuado de hormona tiroidea; además, los niveles de TSH deben ser estrictamente monitoreados en embarazadas hipotiroideas durante la evolución de su embarazo.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Medici M, Korevaar TIM, Visser WE, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid function in pregnancy: what is normal? Clin Chem. mayo de 2015;61(5):704-13.
2. Temboury M. El hipotiroidismo en la gestante: guía clínica para prevenir alteraciones en el desarrollo cerebral del hijo. Revista Española Endocrinología Pediátrica [Internet]. noviembre de 2014 [citado 16 de marzo de 2021];(5 Suppl). Disponible en: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2014.Nov.262>
3. Segni M. Disorders of the Thyroid Gland in Infancy, Childhood and Adolescence. En: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dungan K, et al., editores. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [citado 17 de marzo de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279032/>
4. Rivera J, Vivero S, Rivera C, Patajalo S, Mereci W, Zanini M. Alta prevalencia de hipotiroidismo sub-clínico en embarazadas del sur de Quito. Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Quito [Internet]. 2016;41(1):3. Disponible en: <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=109399>
5. Vinagre I, Guirior C, Nogue L, Martí C,. Tiroides y Embarazo [Internet]. Clinic Barcelona Hospital Universitario; 2017. Disponible en: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/tiroides-y-embarazo.html>
6. Usadi RS, Merriam KS. Subclinical Hypothyroidism: Impact on Fertility, Obstetric and Neonatal Outcomes. Semin Reprod Med. noviembre de 2016;34(6):337-42.
7. Abalovich M, Alcaraz G, Ase E, Bergoglio L, Cabezon C, Gutierrez S, et al. Guía de tiroides y embarazo. Rev Argent Endocrinol Metab [Internet]. 1 de enero de 2016 [citado 17 de marzo de 2021];53(1):5-15. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es->



revista-revista-argentina-endocrinologia-metabolismo-185-articulo-guia-tiroides-embarazo-S0326461016300079

8. Soldin OP. News & Views: Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and Postpartum. *Clinical Chemistry* [Internet]. 1 de octubre de 2011 [citado 17 de marzo de 2021];57(10):1466-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.173351>
9. Liangkun M, Qi H, Chai X, Jiang F, Mao S, Liu J, et al. The effects of screening and intervention of subclinical hypothyroidism on pregnancy outcomes: a prospective multicenter single-blind, randomized, controlled study of thyroid function screening test during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(9):1391-4.
10. Zhang Y, Wang H, Pan X, Teng W, Shan Z. Patients with subclinical hypothyroidism before 20 weeks of pregnancy have a higher risk of miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE* [Internet]. 17 de abril de 2017 [citado 16 de marzo de 2021];12(4):e0175708. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0175708>
11. Rao M, Zeng Z, Zhao S, Tang L. Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Reproductive Biology and Endocrinology* [Internet]. 24 de septiembre de 2018 [citado 16 de marzo de 2021];16(1):92. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0410-6>
12. Wang H, Gao H, Chi H, Zeng L, Xiao W, Wang Y, et al. Effect of Levothyroxine on Miscarriage Among Women With Normal Thyroid Function and Thyroid Autoimmunity Undergoing In Vitro Fertilization and Embryo Transfer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 12 de diciembre de 2017 [citado 17 de marzo de 2021];318(22):2190. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2017.18249>
13. Begum F. Thyroid Dysfunction And Pregnancy Outcome. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences* [Internet]. 2016; Disponible en:



<https://www.semanticscholar.org/paper/Thyroid-Dysfunction-And-Pregnancy-Outcome-Begum/5ceb242552c4346bfbd0d679a67d250ef164ebc3>

14. Carty DM, Doogan F, Welsh P, Dominiczak AF, Delles C. Thyroid stimulating hormone (TSH) ≥ 2.5 mU/l in early pregnancy: Prevalence and subsequent outcomes. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* [Internet]. 1 de marzo de 2017 [citado 16 de marzo de 2021];210:366-9. Disponible en: [https://www.ejog.org/article/S0301-2115\(17\)30056-8/abstract](https://www.ejog.org/article/S0301-2115(17)30056-8/abstract)
15. Hou Y, Liu A, Li J, Wang H, Yang Y, Li Y, et al. Different Thyroidal Responses to Human Chorionic Gonadotropin Under Different Thyroid Peroxidase Antibody and/or Thyroglobulin Antibody Positivity Conditions During the First Half of Pregnancy. *Thyroid* [Internet]. 27 de febrero de 2019 [citado 17 de marzo de 2021];29(4):577-85. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/thy.2018.0097>
16. Derakhshan A, Shu H, Broeren MAC, de Poortere RA, Wikström S, Peeters RP, et al. Reference Ranges and Determinants of Thyroid Function During Early Pregnancy: The SELMA Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 de septiembre de 2018;103(9):3548-56.
17. Peña S LF. Fisiología de la glándula tiroides. Disfunción y parámetros funcionales de laboratorio en patología de tiroides. *Revista ORL* [Internet]. 2020 [citado 17 de marzo de 2021];11(3):253-7. Disponible en: <https://revistas.usal.es/index.php/2444-7986/article/view/21514>
18. Tim K, Derakhshan A, Taylor PN, Meima M, Chen L, Bliddal S, et al. Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity With Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 20 de agosto de 2019;322(7):632-41.
19. Diéguez M, Herrero A, Avello N, Suárez P, Delgado E, Menéndez E. Prevalence of thyroid dysfunction in women in early pregnancy: does it increase with maternal age? *Clin Endocrinol (Oxf)*. enero de 2016;84(1):121-6.
20. Jianxia F, Zhang Y, Zhang C, Barjaktarovic M, Yang X, Peeters RP, et al. Persistency of Thyroid Dysfunction from Early to Late Pregnancy. *Thyroid*. octubre de 2019;29(10):1475-84.



21. Laurberg P, Andersen SL, Hindersson P, Nohr EA, Olsen J. Dynamics and Predictors of Serum TSH and fT4 Reference Limits in Early Pregnancy: A Study Within the Danish National Birth Cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* junio de 2016;101(6):2484-92.
22. Nelson SM, Haig C, McConnachie A, Sattar N, Ring SM, Smith GD, et al. Maternal thyroid function and child educational attainment: prospective cohort study. *BMJ* [Internet]. 20 de febrero de 2018 [citado 16 de marzo de 2021];360:k452. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/360/bmj.k452>
23. Akhtar MA, Agrawal R, Brown J, Sajjad Y, Craciunas L. Thyroxine replacement for subfertile women with euthyroid autoimmune thyroid disease or subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev.* 25 de junio de 2019;6:CD011009.
24. Donnay Candil S, Balsa Barro JA, Álvarez Hernández J, Crespo Palomo C, Pérez-Alcántara F, Polanco Sánchez C. Análisis coste-efectividad del cribado universal de la enfermedad tiroidea en mujeres embarazadas en España. *Endocrinología y Nutrición* [Internet]. 1 de agosto de 2015 [citado 17 de marzo de 2021];62(7):322-30. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1575092215000935>
25. Cunningham F, Leveno J, Bloom L, Hauth J, Gilstrap L. *Williams Obstetricia.* 24.^a ed. Vol. II. 1147-1150 p.
26. Blumenthal NJ, Eastman CJ. Beneficial Effects on Pregnancy Outcomes of Thyroid Hormone Replacement for Subclinical Hypothyroidism. *Journal of Thyroid Research* [Internet]. 14 de febrero de 2017 [citado 16 de marzo de 2021];2017:e4601365. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/jtr/2017/4601365/>
27. Springer D, Jiskra J, Limanova Z, Zima T, Potlukova E. Thyroid in pregnancy: From physiology to screening. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* [Internet]. 17 de febrero de 2017 [citado 17 de marzo de 2021];54(2):102-16. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/10408363.2016.1269309>
28. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y, Hirtz DG, et al. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. *New*



- England Journal of Medicine [Internet]. 2 de marzo de 2017 [citado 16 de marzo de 2021];376(9):815-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606205>
29. Farnaz S, Rashidian T, Shokri M, Badfar G, Kazemi F, Azami M. Thyroid dysfunction in Iranian pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 14 de julio de 2020;20(1):405.
 30. Fan X, Wu L. The impact of thyroid abnormalities during pregnancy on subsequent neuropsychological development of the offspring: a meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* [Internet]. 16 de diciembre de 2016 [citado 16 de marzo de 2021];29(24):3971-6. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/14767058.2016.1152248>
 31. Baumgartner C, da Costa BR, Collet T-H, Feller M, Floriani C, Bauer DC, et al. Thyroid Function Within the Normal Range, Subclinical Hypothyroidism, and the Risk of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 28 de noviembre de 2017;136(22):2100-16.
 32. Maraka S, Ospina NMS, O’Keeffe DT, Espinosa De Ycaza AE, Gionfriddo MR, Erwin PJ, et al. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. abril de 2016;26(4):580-90.
 33. Parizad M, Badfar G, Shohani M, Rahmati S, YektaKooshali MH, Abbasalizadeh S, et al. The relation of maternal hypothyroidism and hypothyroxinemia during pregnancy on preterm birth: An updated systematic review and meta-analysis. *Int J Reprod Biomed*. septiembre de 2017;15(9):543-52.
 34. Thompson W, Russell G, Baragwanath G, Matthews J, Vaidya B, Thompson-Coon J. Maternal thyroid hormone insufficiency during pregnancy and risk of neurodevelopmental disorders in offspring: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. abril de 2018;88(4):575-84.
 35. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 148: Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol*. abril de 2015;125(4):996-1005.
 36. American Thyroid Association (ATA) Satellite Symposium – The 2016 Release of Two ATA Clinical Guidelines. American Thyroid Association (ATA) Satellite Symposium – The 2016 Release of Two ATA Clinical Guidelines [Internet]. American



Universidad de Cuenca.

Thyroid Association. 2016 [citado 26 de marzo de 2021]. Disponible en:
<https://www.thyroid.org/professionals/meetings/spring-2016-satellite/>



9. ANEXOS

9.1 ANEXO 1: MATRIZ DE BÚSQUEDA DE LOS ESTUDIOS

Base datos/ autor	Revista	Año	Lugar	Diseño	Participantes	Resultados
Pub Med Dieguez et al ().	Clinical Endocrinology Q1	2015	España	Transversal	2509 gestantes	Se realizó un estudio transversal con 2509 gestantes el objetivo fue evidencia la prevalencia de hipotiroidismo gestacional, los resultados fueron: hipotiroidismo gestacional en un 54% https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25488673/
Pub Med Rao et al ().	Reproductive Biology and Endocrinology Q1	2018	China	Metaanálisis	787 gestantes	Se realizó un metaanálisis con los resultados sobre la prevalencia de hipotiroidismo en 787 gestantes los resultados fueron: que esta patología estuvo presente en un 3% de las participantes https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12958-018-0410-6
Pub Med Farnazsepsi et al ().	BMC Embarazo Parto Q1	2020	Irán	Metaanálisis	17,670 gestantes	Se realizó un metaanálisis con los resultados sobre la prevalencia de hipotiroidismo en 17,670 gestantes iraníes los resultados fueron: que esta patología estuvo presente en un 13.01% de las participantes https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32664874/
Pub Med Rivera et al ().	Revista de la facultad de ciencias médicas de Quito Q1	2016	Ecuador	Transversal	210 gestantes	Se realizó un estudio un estudio transversal con 210 gestantes ecuatorianas sobre la prevalencia de hipotiroidismo gestacional, los resultados fueron: hipotiroidismo subclínico en un 40%. https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=109399
			Suiza			Se realizó un estudio un estudio transversal con 30.085 gestantes



Pub Med Baumgart et al ().	American Heart Association Q1	2020		Metaanálisis	30,085 gestantes	sobre la prevalencia de hipotiroidismo gestacional, los resultados fueron: hipotiroidismo subclínico en un 6,50%. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29061566/
Pub Med Casey et al ().	The New England Journal of Medicine Q1	2017	Inglaterra	Ensayo multicéntrico aleatorizado y controlado	97.228 gestantes	Se realizó un ensayo multicéntrico aleatorizado y controlado con 97.228 gestantes sobre hipotiroidismo los resultados fueron: 1% de hipotiroidismo gestacional, 3% de hipotiroidismo subclínico y 3% de hipotiroxinemia. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1606205
Pub Med Fan Xuegang et al ().	The Journal of Maternal-Fetal & Medicine Q4	2016	China	Metaanálisis	4.499 gestantes	Se realizó un metaanálisis con los resultados sobre la prevalencia de hipotiroidismo en 4.499 gestantes chinas los resultados fueron: que esta patología estuvo presente en un 13.01% de las participantes, seguida del 9,88% para hipotiroidismo subclínico y hipotiroxinemia en un 4,19% https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/14767058.2016.1152248
Pub Med Jianxia et al ().	Thyroid Q2	2019	China	Descriptivo	42.492 gestantes	Se realizó un estudio descriptivo con 42.492 gestantes sobre la prevalencia de hipotiroidismo en este grupo los resultados fueron hipotiroidismo subclínico en un 24,80% e hipotiroxinemia en un 17,70%, así como también que el cribado fue más frecuente en el primer trimestre de gestación con una TSH de 0.03 a 3.6 mU/L, T3 1.6 a 3.1 nmol/L y T4 11.7 a 19.8 nmol/L y para el tercer trimestre de gestación con valores de TSH 11.7 a 19.8 nmol/L, T3 1.4 a 2.8 nmol/L, T4 1 a 14.4 pmol/L https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31347461/



Pub Med Nelson et al ().	British Medical Journal Q1	2019	Reino Unido	Prospectivo	4615 gestantes	Se realizó un estudio prospectivo con 4615 gestantes sobre prevalencia de hipotiroidismo, los resultados fueron: hipotiroidismo en un 4,30% e hipotiroidismo subclínico en un 2,10% https://www.bmj.com/content/360/bmj.k452
Pub Med Tim et al ().	Jama Q1	2019	Inglaterra	Metaanálisis	47045 gestantes	Se realizó un metaanálisis con los resultados sobre la prevalencia de hipotiroidismo en 47045 gestantes los resultados fueron: que esta patología estuvo presente en un 3,10% para hipotiroidismo subclínico, seguida del 7,10% para hipotiroxemia aislada, así como también se evidencio que la complicación perinatal más frecuente fue parto prematuro con (OR:1,92; IC 95%: 1.01-1.69; valor de p <0.01) https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31429897/
Pub Med Liangkun et al ().	The journal of maternal – fetal neonatal medicine Q2	2015	China	Ensayo multicéntrico	1975 gestantes	Se realizó un ensayo multicéntrico con 1975 gestantes sobre el cribado tiroideo por trimestre gestacional los resultados fueron que se realizó con mayor frecuencia en el primer trimestre de gestación con una TSH de 2,5 mU/L y entre las complicaciones perinatales encontradas fueron: aborto espontáneo 3,1% (valor de p <0.01), macrorsmía fetal 3,4% (valor de p <0.01), cesárea 41% (valor de p <0.01) https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26181769/
Pub Med Carty et al ().	European Journal of Obstetrics and Gynecology and reprod	2017	Reino Unido	Cohorte	4363 gestantes	Se realizó un estudio de cohorte con 4363 gestantes sobre el cribado tiroideo por trimestre gestacional los resultados fueron que se realizó con mayor frecuencia en el primer trimestre de gestación con una TSH de <2,5 mU/L https://www.ejog.org/article/S0301-2115(17)30056-8/fulltext



	active Biology Q2					
Pub Med Laurb erg et al ().	J Clin Endocr inol Metab Q1	20 16	Dina marc a	Cohor te	6671 gestan tes	Se realizó un estudio de cohorte con 6671 gestantes sobre el cribado tiroideo por trimestre gestacional los resultados fueron que se realizó con mayor frecuencia en el primer trimestre de gestación con una TSH de 2,5 pmol/L y T4 de 4.1 a 3.3 pmol/L https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27115059/
Pub Med Begum et al ().	Journal of Dental and Medica l Scienc es Q4	20 16	India	Prosp ectivo	9117 gestan tes	Se realizó un estudio prospectivo con 9117 gestantes sobre hipotiroidismo gestacional entre las complicaciones perinatales determinadas con frecuencia están: parto prematuro 14,% (valor de p <0.01), preeclapmsia 20,83% (valor de p <0.01), bajo peso al nacer 17,14% (valor de p <0.01), muerte fetal 3,89% (valor de p <0.01) https://www.semanticscholar.org/paper/Thyroid-Dysfunction-And-Pregnancy-Outcome-Begum/5ceb242552c4346bfbd0d679a67d250ef164ebc3
Pub Med Blum enthal et al ().	Hinda wi Q2	20 17	Austr alia	Prosp ectivo	1025 gestan tes	Se realizó un estudio prospectivo con 1025 gestantes sobre hipotiroidismo gestacional entre las complicaciones perinatales determinadas con frecuencia están: parto prematuro 1,9%, muerte fetal 1,4% https://doi.org/10.1155/2017/4601365
Pub Med Zhan g et al ().	PLOS ONE Q1	20 17	Chin a	Metaa nálisis	20665 artícu los	Se realizó un metaanálisis con los resultados sobre la prevalencia de hipotiroidismo en 20665 artículos los resultados fueron que la complicación perinatal más frecuente fue aborto espontáneo con (OR:1,9; IC 95%: 1.59-2.27; valor de p <0.01) https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0175708
Pub Med	Thyroi d	20 16	Minn esota	Metaa nálisis	3995	Se realizó un metaanálisis con los resultados sobre la prevalencia de



Mara ka et al ().	Q1				artícu los	hipotiroidismo en 3995 gestantes los resultados fueron que la complicación perinatal más frecuente fue desprendimiento de placenta con (OR:2,14; IC 95%: 1.2-3,70; valor de p <0.01), parto prematuro (OR:2,01; IC 95%: 1.66-2.44; valor de p <0.01, muerte fetal (OR:2,58; IC 95%: 1.41-4,73; valor de p <0.01 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26837268/
Pub Med Pariz ad et al ()	Int J Reprod Biome d Q2	20 17	Irán	Metaa nálisis	2079 artícu los	Se realizó un metaanálisis con los resultados sobre la prevalencia de hipotiroidismo en 2079 artículos los resultados fueron que la complicación perinatal más frecuente fue parto prematuro (OR:1,3; IC 95%: 1.05-1.61; valor de p <0.013) https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29662962/
Pub Med Thom pson et al ().	Clin Endocr inol Q1	20 18	Rein o Unid o	Metaa nálisis	39 artícu los	Se realizó un metaanálisis con los resultados sobre la prevalencia de hipotiroidismo en 39 artículos los resultados fueron que la complicación perinatal más frecuente fue discapacidad intelectual con (OR:2,14; IC 95%: 1.2-3,83; valor de p <0.01) https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29325223/



- RECURSOS:
 - Humanos: autora: Md. Victoria Parra
Directora de Tesis: Dra. Diana Cando
Asesora de Tesis: Dra. Katherine Salazar.

ANEXO 2: PRESUPUESTO

Fuentes	Discriminación detallada de Recursos	Unidades que se Requieren	Valor de cada Unidad (USD)	Costo Total (USD)
Autora del estudio	Computadora	1	--	--
	Impresora	1	--	--
	Hoja A4	1500	0.01	15.00
	Impresiones	1000	0.02	20.00
	Fotocopias	600	0.01	6.00
	Internet (horas)	800	0.1	80.00
	Esferográficos	1	0.6	0.60
	Varios	1	70	70.00
TOTAL		--	USD	191.60

ANEXO 3: CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	Mensual					
	1	2	3	4	5	6
1. Revisión final del protocolo y aprobación	X					
2. Diseño y prueba de instrumentos		X				
3. Recolección de datos			X	X		
4. Procesamiento y análisis de datos.					X	X
5. Informe final					X	X