

**PUNTO DE CORTE OPTIMO DE LA HORMONA TIROIDEA PARA LA
DETECCION DE HIPOTIROIDISMO EN GESTANTES DE LA UNIDAD DE
MEDICINA MATERNO FETAL EN LA CLÍNICA UNIVERSITARIA COLOMBIA
DURANTE EL 2018**

Autor:

Dr. Henry Andrés Botia Rodríguez

Asesor temático:

Dr. Mauricio Herrera Méndez

Coordinador postgrado medicina materno fetal

Dr. Jaime Arenas

Coordinador científico unidad medicina materno fetal

Asesor Metodológico:

Dr. Milcíades Ibáñez Pinilla

Universidad Colegio Mayor Nuestra Señora del Rosario

Facultad de Medicina, Área de Postgrados

Programa de Especialización En Medicina Materno Fetal

Clínica Universitaria Colombia

Bogotá D.C. Marzo de 2018

Autor:
Dr. Henry Andrés Botia Rodríguez
Médico y Cirujano General. Universidad Militar Nueva Granada
Especialista en Ginecología y Obstetricia. Universidad Militar Nueva Granada.
Fellow de Medicina Materno Fetal. Universidad del Rosario
Correo electrónico:henry9431@yahoo.com

Instituciones participantes:

Universidad Colegio Mayor Nuestra Señora del Rosario

Unidad de Medicina Materno Fetal

Clínica Universitaria Colombia

INDICE

RESUMEN

CAPITULO I

1. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

- 1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
- 1.2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN
- 1.3. OBJETIVOS
- 1.4. JUSTIFICACION DE LA INVESTIGACIÓN
- 1.5. VIABILIDAD DE LA INVESTIGACIÓN

CAPITULO II

2. MARCO TEORICO Y CONCEPTUAL

- 2.1. ESTADO DEL ARTE
- 2.2. BASES TEÓRICAS DE LA INVESTIGACIÓN

CAPITULO III

3. METODOLOGIA DE LA INVESTIGACIÓN

- 3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO
- 3.2 POBLACIÓN DIANA O BLANCO
- 3.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO
- 3.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN
- 3.5 MUESTRA
- 3.6 VARIABLES
- 3.7 DETERMINACIÓN DE COSTOS Y RECURSOS
- 3.8 ANÁLISIS ESTADISTICO
- 3.9 CONSIDERACIONES ÉTICAS

CAPITULO IV

4. RESULTADOS

5. DISCUSION

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

7. BIBLIOGRAFÍA

8. ANEXOS

8.1 CRONOGRAMA

8.2 PRESUPUESTO

8.3 INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

8.4 CONSENTIMIENTO INFORMADO

RESUMEN

Objetivo: Se determino cual es el punto de corte optimo de la hormona tiroidea (TSH) por trimestre para la detección de hipotiroidismo en pacientes gestantes con y sin factores de riesgo para disfunción tiroidea que acudieron a cita de alto riesgo obstétrico en la Unidad de Medicina Materno Fetal de la Clínica Universitaria Colombia en la ciudad de Bogotá durante el segundo semestre del 2018.

Diseño: Fue un estudio prospectivo descriptivo de una cohorte de pacientes en mujeres gestantes que asistieron a cita de alto riesgo obstétrico en la Unidad de medicina materno fetal de la Clínica Universitaria Colombia durante el segundo semestre del 2018.

Métodos: Se reviso la función tiroidea (TSH) solicitada en el control prenatal de rutina a todas las gestantes que acudieron a control de alto riesgo, a las pacientes con factores de riesgo para hipotiroidismo o que tuvieron valores superiores a 2.5 se les realizo anticuerpos antiperoxidasa y según resultados se indico continuar manejo de cada protocolo especifico acorde a la patología

Resultados: El grupo de estudio lo conformaron 260 pacientes, con un promedio de edad 30.24 ± 6.36 años, una edad mínima de 13 años y una máxima de 45 años, en el grupo predomino la raza mestiza, estrato socioeconómico 3 y un grado de escolaridad universitario. El índice de masa corporal de mayor presentación fue el de sobrepeso (IMC 25-29.9) con un peso promedio de 69.98 y una talla promedio fue de 159.78 centímetros. El promedio de edad gestacional de las pacientes fue de 24.59 semanas y el método mas utilizado para este calculo fue la fecha de ultima regla (FUR). Los factores de riesgo para disfunción tiroidea que mas se presentaron en la población fueron la edad materna mayor a 30 años, seguido por el antecedente de abortos previos, luego la obesidad materna y el antecedente de tener una enfermedad autoinmune previa. El punto de corte optimo (P95%) para la detección de riesgo de hipotiroidismo de la hormona tiroidea en las pacientes gestantes que asistieron a cita de alto riesgo en la unidad materno fetal durante el segundo semestre del 2018 por trimestre fueron, para el primer trimestre 4.79 mIU/L, segundo trimestre 5.56 mIU/L y para el tercer trimestre 5.40 mIU/L.

Palabras clave: hipotiroidismo, disfunción tiroidea, punto de corte

SUMMARY

Objective: The optimal cut-off point for thyroid hormone (TSH) per quarter was determined for the detection of hypothyroidism in pregnant patients with and without risk factors for thyroid dysfunction who attended a high-risk obstetric appointment in the Maternal Fetal Medicine Unit of the University Clinic Colombia in the city of Bogotá during the second semester of 2018.

Design: It was a prospective descriptive study of a cohort of patients in pregnant women who attended a high-risk obstetric appointment in the maternal-fetal medicine unit of the University Clinic Colombia during the second semester of 2018.

Methods: The thyroid function (TSH) requested in the routine prenatal control was reviewed for all pregnant women who attended high-risk control, for patients with risk factors for hypothyroidism or for values higher than 2.5, antiperoxidase antibodies were administered and results indicated to continue management of each specific protocol according to the pathology

Results: The study group consisted of 260 patients, with an average age of 30.24, 6.36 years, a minimum age of 13 years and a maximum of 45 years, in the group predominantly the mestizo race, socioeconomic stratum 3 and a degree of university education. . The body mass index with the highest presentation was that of overweight (BMI 25-29.9) with an average weight of 69.98 and an average height was 159.78 centimeters.

The mean gestational age of the patients was 24.59 weeks and the most used method for this calculation was the last rule date (FUR). The risk factors for thyroid dysfunction that occurred most in the population were maternal age greater than 30 years, followed by a history of previous abortions, then maternal obesity and the history of having a previous autoimmune disease. The optimal cut-off point (P95%) for the detection of risk of hypothyroidism of thyroid hormone in pregnant patients who attended high-risk appointment in the maternal fetal unit during the second semester of 2018 per quarter were, for the first trimester 4.79 mIU / L, second quarter 5.56 mIU / L and for the third quarter 5.40 mIU / L.

Keywords: hypothyroidism, thyroid dysfunction, cutoff

1. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los trastornos tiroideos son la segunda endocrinopatía más común del embarazo, después de la diabetes. El hipotiroidismo es el más frecuente de estos trastornos en la gestación, poniendo a la paciente en mayor riesgo aborto, hipertensión gestacional, preeclampsia y parto pretérmino; por lo cual, al no estar indicada la tamización universal, es importante indagar sobre los factores de riesgo para hacer un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno, iniciando la suplencia en mujeres con hipotiroidismo clínico, o con anticuerpos antitiroideos positivos si es subclínico, teniendo en cuentas las variaciones según los trimestres de la gestación y el seguimiento posparto. (American Thyroid Association).¹

La prevalencia de hipotiroidismo primario es del 10% en mujeres jóvenes en edad reproductiva y 0.1-0.2% en hombres adultos, 1-2% de la población general presenta hipotiroidismo espontáneo, 6.9-7.3%; el hipotiroidismo gestacional tiene una frecuencia de alrededor del 2.5% de todos los embarazos y en el postparto es del 5-9%²; por otro lado el hipotiroidismo congénito tiene una incidencia en américa latina que se encuentra entre la mayor reportada en Paraguay de 1:1667 hasta la de menor presentación reportada en Brasil de 1:3670 recién nacidos vivos en la población general y aumenta significativamente en hijos de madres con la patología previa.³

Durante los últimos años, diferentes sociedades científicas han emitido sus recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento de la disfunción tiroidea durante el embarazo. La publicación de sus guías ha tenido repercusión en el tratamiento real de las gestantes tanto en atención primaria como en especializada. Sin embargo, muchas de las recomendaciones se basan en datos obtenidos de un escaso número de investigaciones o en evidencias científicas de calidad cuestionable. Además, las guías difieren en algunos aspectos clave, como es el

caso del cribado de disfunción tiroidea en el que la American Thyroid Association (ATA) aconseja solo cribado selectivo en población de riesgo, mientras que la Endocrine Society (ES) ofrece opiniones particulares, y la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) aboga por el cribado universal⁴.

Según la ACOG, no se recomienda el cribado universal de la enfermedad de la tiroides en el embarazo debido a que la identificación y el tratamiento del hipotiroidismo subclínico materno no han demostrado mejorar la función neurocognitiva en la descendencia. Para el Colegio Americano debe realizarse en mujeres con antecedentes personales de enfermedad tiroidea o síntomas de la enfermedad y además se recomienda tener valores de normalidad para cada población específica debido a la variabilidad que existe entre los diferentes grupos poblacionales⁵. En el momento no tenemos rangos de referencia para nuestra población colombiana y estamos basando los diagnósticos, tratamientos y conducta adicionales en rangos de referencia de otras poblaciones muy distintas a las nuestra, como la americana y europea.

1.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cual es el punto de corte optimo por trimestre de la hormona tiroidea (TSH) para la detección de hipotiroidismo en pacientes gestantes que acuden a valoración por Alto Riesgo Obstétrico en la Unidad de Medicina Materno Fetal (UMMF) de la Clínica Universitaria Colombia en Bogotá DC durante el segundo semestre del 2018?

1.3 OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL:

- Determinar el punto de corte óptimo de la hormona tiroidea (TSH) por trimestre para la detección de hipotiroidismo en pacientes gestantes con y sin factores de riesgo para disfunción tiroidea que acudieron a cita de alto riesgo obstétrico en la Unidad de Medicina Materno Fetal de la Clínica

Universitaria Colombia en la ciudad de Bogotá durante el segundo semestre del 2018.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Realizar la descripción de las variables sociodemográficas y clínicas de la población en estudio
- Establecer la frecuencia de los factores de riesgo asociados a la disfunción tiroidea en las gestantes
- Establecer el punto de corte óptimo de la hormona tiroidea por trimestre para la detección de hipotiroidismo en nuestra población
- Establecer la diferencia entre los puntos de corte de la hormona tiroidea en los tres trimestres ajustando con y sin factores de riesgo.

1.4 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

El hipotiroidismo es la segunda endocrinopatía de presentación en el embarazo después de la diabetes gestacional y corresponde a una tasa importante de complicaciones tanto como para la madre, el feto y el resultado perinatal.

La importancia que tiene la detección temprana y manejo precoz de las pacientes con criterios de medicación ya ha sido demostrada ampliamente en la literatura y por ende es de gran relevancia identificar este tipo de pacientes para iniciar un tratamiento oportuno y lograr prevenir las posibles complicaciones que hubieron ocurrido si el diagnóstico y el manejo no se hubieran realizado según estos protocolos.

Por último, como lo expresan diferentes autores que publican a nivel internacional sobre este tema es muy importante que cada región o país tenga sus propios rangos de referencia en su población target, ya que los niveles de TSH varían con respecto a múltiples variables étnicas, alimentarias, genéticas, medio ambientales etc., por ende siempre estaremos subvalorando esta patología al hacer los diagnósticos con valores de referencia de poblaciones muy distintas como por ejemplo los americanos

y europeos que son los valores que se tienen en los protocolos de diagnóstico actual.

1.5 VIABILIDAD DE LA INVESTIGACIÓN

El estudio de investigación propuesto fue viable por las siguientes razones:

1. Se contaba con la Unidad de Medicina Materno fetal de la Clínica Universitaria Colombia donde llegan las pacientes que requieren valoración por Alto riesgo obstétrico y dentro de ese grupo se encuentran las gestantes que presentan factores de riesgo para disfunción tiroidea y además también las que no lo tienen, por ende no se requirió mucha logística para aplicar el protocolo de estudio
2. Los exámenes realizados para el protocolo de estudio se encuentran dentro del Plan Obligatorio de Salud (POS): Anticuerpos antiperoxidasa y la TSH que ya se venían realizando de forma rutinaria a todas las gestantes en la EPS por lo tanto no requirió un gasto adicional para la entidad y por el contrario se pretendía ser costo-efectivo en el estudio y posterior manejo de esta patología.
3. El protocolo propuesto del estudio no fue en contra de los múltiples lineamientos y estándares internacionales para el estudio de esta patología y por el contrario lo que se pretendía era tener nuestros propios rangos de referencia para el tipo de población que manejamos
4. Por último y no menos importante no se requirió ningún tipo de intervención ni manipulación en las pacientes a quienes se les indicó realizar este estudio complementario; por esta razón no se estuvo en contra de los lineamientos fundamentales del comité de ética médica que autorizó el estudio.

2. MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL

2.1. ESTADO DEL ARTE

El embarazo tiene un profundo impacto en la glándula tiroides y su función. Durante el embarazo, la glándula tiroides aumenta de tamaño en un 10% en países con yodo repleto pero en un 20% a 40% en áreas con deficiencia de yodo. La producción de hormonas tiroideas, tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) aumenta casi un 50%, junto con un aumento del 50% en el requerimiento diario de yodo. Estos cambios fisiológicos ocurren sin problemas en mujeres sanas, pero la disfunción tiroidea puede ocurrir en muchas mujeres embarazadas debido a procesos patológicos. Además, otras enfermedades de la tiroides como la enfermedad nodular y el cáncer de tiroides se detectan ocasionalmente durante el embarazo y pueden requerir tratamiento. En conjunto, la carga de la enfermedad tiroidea que afecta a las mujeres, ya sea antes, durante o directamente después del embarazo, es sustancial⁶.

Por estas razones, la función tiroidea se evalúa con frecuencia durante el período de gestación. Sin embargo, la evaluación precisa de la función tiroidea materna (y fetal) durante el embarazo sigue siendo difícil, y la interpretación de las pruebas de laboratorio difiere del paciente no gestante. La gonadotropina coriónica humana placentaria (hCG) estimula la secreción de la hormona tiroidea, a menudo disminuyendo las concentraciones de tirotrópica materna (TSH), especialmente al inicio del embarazo. Pero aunque tales concentraciones de TSH materna suprimidas transitoriamente a menudo se observan y se consideran seguras, la definición del límite superior de referencia para la TSH sérica en esta población sigue siendo controvertida. Además, hasta el 18% de todas las mujeres embarazadas son positivas al anticuerpo de peroxidasa tiroidea (TPOAb) o al

anticuerpo de tiroglobulina (TgAb). Cada vez más, los datos sugieren que la positividad de TPOAb modula negativamente el impacto del estado tiroideo materno (especialmente el hipotiroidismo) en el embarazo y el desarrollo del feto.

La positividad del anticuerpo tiroideo aumenta por separado el riesgo de disfunción tiroidea después del parto y durante el período posparto⁷.

Los estudios han cuestionado recientemente el tratamiento óptimo del hipertiroidismo durante el embarazo. El manejo clínico de los pacientes con la enfermedad de Graves (EG) se ve desafiado por el hecho de que los anticuerpos maternos y la medicación antitiroidea pueden afectar diferencialmente la función tiroidea materna y fetal. Los informes también han detallado los posibles efectos teratogénicos de los medicamentos antitiroideos metimazol (MMI) y propiltiouracilo (PTU). Pero si bien el hipertiroidismo leve parece seguro para la madre y el feto, el hipertiroidismo de moderado a grave puede ser peligroso. Por lo tanto, cuándo y cómo tratar a las madres afectadas durante el embarazo sigue siendo una cuestión clínica importante. Después del parto, las madres a menudo eligen amamantar. Preguntas separadas rodean el enfoque óptimo para el tratamiento del hipo e hipertiroidismo durante la lactancia⁸.

Dada la prevalencia y los peligros potenciales detallados anteriormente, muchos han sugerido la evaluación universal de la función tiroidea en todas las mujeres antes o durante el embarazo. Tal mandato de selección, sin embargo, debe tomar en cuenta el costo, la efectividad y la naturaleza práctica de cualquiera de estos enfoques. Hasta la fecha, los estudios que evalúan esta pregunta parecen demostrar conclusiones mixtas. Varias investigaciones en curso arrojarán más luz sobre esta difícil cuestión⁹. Dada la complejidad que rodea la fisiología tiroidea y la enfermedad tiroidea durante el embarazo y el período posparto, cómo y cuándo evaluar la disfunción tiroidea y cómo y si tratar la enfermedad tiroidea durante este período siguen siendo un reto. En 2011, la American Thyroid Association (ATA) publicó por primera vez directrices sobre el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad tiroidea durante el embarazo y el posparto. Ha habido una cantidad

sustancial de literatura nueva en esta área desde esa publicación¹.

Es en este contexto que la ATA encargó a un grupo de trabajo el desarrollo de directrices clínicas revisadas sobre el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad tiroidea durante el embarazo y el período posparto. El grupo de trabajo estaba compuesto por expertos nacionales e internacionales en el campo de la enfermedad tiroidea y el embarazo e incluía representantes de la ATA, la European Thyroid Association (ETA), el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos, la Society for Maternal Fetal Medicine, y el Iodine Global Network. Además de las actualizaciones basadas en evidencias de las áreas de contenido tradicionales, el equipo de trabajo también buscó expandir el documento anterior para abordar temas como la enfermedad tiroidea durante la lactancia, el tratamiento de la enfermedad tiroidea en mujeres infértiles y aquellos sometidos a técnicas de reproducción asistida (ART), así como el enfoque de la enfermedad tiroidea en el recién nacido³. La revisión de la literatura para cada sección incluyó un análisis de todos los estudios primarios en el área publicados desde 1990 y una revisión selectiva de la literatura primaria publicada antes de 1990 que fue fundamental en el campo. En los últimos 25 años, ha habido una serie de recomendaciones y declaraciones de directrices relacionadas con aspectos de la enfermedad tiroidea y el embarazo. Al derivar las presentes directrices, el grupo de trabajo realizó un análisis nuevo y exhaustivo de la literatura primaria y reformuló todas las recomendaciones clínicas. Al hacerlo, este documento representa el mejor esfuerzo para crear una guía útil, práctica y precisa diseñada para ayudar al clínico en ejercicio, al tiempo que estimula la investigación futura y el descubrimiento en este importante y complejo campo.

En múltiples estudios alrededor del mundo se ha demostrado la variabilidad que se presenta en la función tiroidea en diferentes factores de riesgo tales como la edad gestacional, paridad, el índice de masa corporal y la raza como se demuestra en las tablas anexas a continuación tomadas de estudios multicéntricos y en diferentes tipo de poblaciones^{10,11,12}:

TABLE 4. REFERENCE RANGES FOR THYROTROPIN AND FREE THYROXINE DURING EARLY PREGNANCY WORLDWIDE

Author, country (reference) (analyzing method)	N	Gestation (week)	TSH, mU/L		FT4, pmol/L (ng/dL)			Population characteristics		
			Median	2.5th– 97.5th	Median	2.5th– 97.5th	(Median, 2.5th–97.5th)	Iodine insufficiency	Mean BMI	Ethnicities
Bestwick <i>et al.</i> , Italy (24) (AutoDELFI)	5505	<16	1.07	0.04–3.19	9.3	7.4–12.2	(0.73, 0.58–0.95)	Moderate-mild ^a	NR	NR
Bestwick <i>et al.</i> , UK (24) (Advia Centaur)	16,334	<16	1.11	0.06–3.50	13.9	10.9–17.9	(1.08, 0.85–1.40)	Moderate-mild ^a	NR	NR
Bocos-Terraz <i>et al.</i> , Spain (264) (Architect)	481	<14	0.94	0.41–2.63	13.9	10.8–17.8	(1.08, 0.84–1.38)	Mild	NR	Caucasian (93%)
Gilbert <i>et al.</i> , Australia (271) ^b (Architect)	1817	9–13	0.74	0.02–2.15	13.5	10.4–17.8	(1.05, 0.81–1.39)	Borderline	NR	Australian
Lambert-Messerlian <i>et al.</i> , USA (270) ^c (Immulite 2000)	8351	T1	1.00	0.12–3.37	14.2	10.4–17.8	(1.10, 0.81–1.38)	Mild	NR	Caucasian (67%) and Hispanic (23%) ^d
La'ulu <i>et al.</i> , USA (139,265) ^e	2172	10–13	0.94	0.02–2.69	14.7	11.4–18.6	(1.15, 0.89–1.45)	Mild	NR	Hispanic (37%), Caucasian (29%), African American (27%), Asian (8%)
	2683	14–20	1.14	0.15–3.11	12.0	9.3–15.2	(0.94, 0.73–1.19)			
Li <i>et al.</i> , China (17) (Cobas EleSYS 601)	640	7–12	1.47	0.10–4.34	15.8	12.3–20.9	(1.23, 0.96–1.63)	Proven sufficient ^f	NR	Chinese (presumed)
Männistö <i>et al.</i> , Finland (266) (Architect i2000)	4333	T1	1.11	0.08–3.54	15.3	11.7–22.8	(1.12, 0.86–1.58)	Sufficient	22.4	Finnish (presumed)
	747	T2	1.37	0.11–4.24	14.6	11.2–23.4	(1.13, 0.87–1.82)			
Medici <i>et al.</i> , the Netherlands (267) (Vitros ECI)	5186	8–18	1.30	0.03–4.04	14.7	10.4–22.0	(1.15, 0.81–1.72)	Proven sufficient ^f	24.5	Dutch (52%), Surinamese/Antillean (12%), Turkish (8%), Moroccan (6%)
Pearce <i>et al.</i> , USA (142) (Advia Centaur)	585	<14	1.1	0.04–3.60	2.1 ^h	1.5–2.9 ^g	—	Borderline	NR	White (77%) and African American (10%)
Quinn <i>et al.</i> , Russia (272) (Abbott AxSYM)	380	T1	1.66	0.09–4.67	—	—	—	Moderate	NR	Russian (presumed)
	549	T2	2.00	0.20–4.68	—	—	—			
Springer <i>et al.</i> , Czech Republic (268) ^h (ADVIA Centaur)	4337	9–11	1.21	0.06–3.67	—	—	—	Mild	NR	Caucasian (99%)
Stricker <i>et al.</i> , Switzerland (262) (Architect i2000SR)	575	6–12	0.95	0.07–2.82	13.9	10.5–18.5	(1.08, 0.82–1.44)	Sufficient	NR	Swiss (presumed)
	528	T2	1.02	0.20–2.79	12.2	9.5–15.7	(0.95, 0.74–1.22)			
Vaidya <i>et al.</i> , UK (Modular E 170) (274)	1089	<12	1.08	0.14–3.19	14.6	10.7–19.4	(1.12, 0.83–1.59)	Mild-moderate	NR	Caucasian (91) and South Asian (4)

Studies were selected according to the following criteria: N ≥ 500, exclusion of thyroid peroxidase antibody (TPOAb)-positive women and availability of data from the manuscript or via personal communication. Iodine status was estimated based on references from article, WHO iodine status reports or from the Vitamin and Mineral Nutrition Information System (VMNIS).

^aWeight reported (Bestwick *et al.* median weight 59 kg in Italian and 67 kg in UK population).

^bReported FT4 level is a mean.

^cLimits are 5th and 98th percentiles for TSH and 2nd and 95th percentiles for FT4.

^dBased on reports of the total FASTER population.

^eFT4 determined in normal-range TSH only.

^fBased on iodine measurements in study population.

^gFree T4 index (reference range 1.0–4.0).

^hHigh hCG levels excluded.

TSH, thyrotropin; FT4, free thyroxine; NR, not reported; T1, first trimester; T2, second trimester.

TABLE 1 Demographic characteristics expressed as continuous and categorical data in all women and according to the ethnic backgrounds

Continuous data	Categorical data	All women n=1683 100%	SaBg n=481 28.6%	NaBg n=754 44.8%	CaBg n=448 26.6%	P value ^a
Age (yrs) ^b		29.9±5.9	29.7±5.6	30.5±5.7*	29.3±6.3	*P=.027 vs Ca
	Older Age (≥30 yrs)	861 (51.2%)	236 (49.1%)	405 (53.7%)	220 (49.1%)	P=ns
BMI (kg/m ²) ^b		25.6±4.8	26.4±5.1	26.0±4.5	24.1±4.8*	*P<.001 vs Sa & Na
	Obesity (BMI>30 kg/m ²)	306 (18.2%)	105 (21.8%)	148 (19.6%)	53 (11.8%)*	*P<.001 vs Sa and P=.001 vs Na
Parity (n) ^c		1 [0-2]	1 [0-2]	1 [0-2]	1 [0-1]*	*P<.001 vs Sa & NA
	High parity (>3 children)	72 (5.1%)	33 (8.2%)*	26 (4.1%)	13 (3.5%)	*P=.018 vs Na and P=.016 vs Ca
	Smoking (Yes)	138 (9.8%)	12 (3.0%)	42 (6.7%) [#]	84 (22.8%)*	[#] P=.029 vs Sa and *P<.001 vs Sa & Na

Bg, background; Sa, Sub-Saharan African; Na, North-African; Ca, Caucasian; BMI, body-mass index.

^aThe given P value is multiplied by 3 for multiple comparisons.

^bContinuous data expressed as mean±SD or ^cmedian [IQR] Categorical data expressed as n (%).

[#] and * Give the significance between the different study groups.

2.2. BASES TEÓRICAS DE LA INVESTIGACIÓN

PRUEBAS DE FUNCIÓN TIROIDEA Y EMBARAZO

El embarazo normal se asocia con un aumento en la excreción de yodo renal, un aumento en las proteínas de unión a tiroxina, un aumento en la producción de hormona tiroidea y efectos estimuladores de la tiroides de la hCG. Todos estos factores influyen en las pruebas de función tiroidea en la paciente embarazada. La tiroides sana se adapta a estas alteraciones a través de cambios en el metabolismo de la hormona tiroidea, la captación de yodo y la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides.

Las pruebas de función tiroidea de mujeres embarazadas sanas, por lo tanto, difieren de las de mujeres sanas no embarazadas. Además, los rangos de referencia para las pruebas más ampliamente aplicadas, TSH y tiroxina libre (FT4), pueden variar significativamente en diferentes poblaciones¹².

Después de la concepción, las concentraciones circulantes de globulina transportadora de tiroxina (TBG) y T4 total (TT4) aumentan en la semana 7 de gestación y alcanzan un pico aproximadamente a la semana 16 de gestación. Estas concentraciones permanecen altas hasta el parto. En el primer trimestre, la hCG materna estimula directamente el receptor de TSH, aumentando la producción de hormona tiroidea y dando como resultado una reducción posterior en la concentración sérica de TSH. Por lo tanto, durante el embarazo, las mujeres tienen concentraciones séricas de TSH más bajas que antes del embarazo, y se observa una TSH por debajo del límite inferior no gestante de 0,4 mU/L en hasta el 15% de mujeres sanas durante el primer trimestre del embarazo. En Japón, una TSH reprimida inferior a 0,6 mU/L se observa con frecuencia similar durante el primer trimestre del embarazo. La fracción de mujeres con TSH suprimida cae a aproximadamente 10% en el segundo trimestre y 5% en el tercer trimestre.

La medición de la concentración de FT4 mediante inmunoanálisis automáticos produce una reducción significativa y dependiente del ensayo en las

concentraciones séricas de FT4 medidas en el tercer trimestre, aunque la medición directa de T4 libre mediante métodos más precisos no muestra un grado similar de reducción. Los inmunoensayos automáticos para FT4, que se emplean en la mayoría de los laboratorios clínicos, son complicados en mujeres embarazadas por el aumento de TBG y la disminución de las concentraciones de albúmina. Otros métodos de medición directa, como la medición por diálisis en equilibrio, ultrafiltración o cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem (LC/MS/MS) están menos influenciados por los cambios asociados al embarazo en las proteínas séricas, pero son significativamente más costosos y menos ampliamente disponible. Por lo tanto, los inmunoensayos automatizados utilizados para el análisis de FT4 en suero todavía se usan ampliamente, pero se deben tener en cuenta las consideraciones importantes discutidas anteriormente. El uso de rangos de referencia específicos del trimestre basados en la población sigue siendo la mejor manera de manejar este problema¹³.

RANGOS DE REFERENCIA NORMALIDAD TSH

Se produce un desplazamiento descendente del rango de referencia de la TSH durante el embarazo, con una reducción tanto en el nivel inferior (disminuido en aproximadamente 0.1-0.2 mU/L) como en el límite superior de TSH materno (disminuido en aproximadamente 0.5-1.0 mU/L), relativo al rango típico de referencia de TSH no embarazada. La mayor disminución en la TSH sérica se observa durante el primer trimestre debido a los niveles elevados de hCG en suero que estimulan directamente el receptor de TSH y, por lo tanto, aumentan la producción de hormona tiroidea^{1,14}. A partir de entonces, la TSH sérica y su rango de referencia aumentan gradualmente en el segundo y tercer trimestres, pero aún así permanecen más bajos que en las mujeres no embarazadas. Dado que las concentraciones de hCG son más altas en embarazos múltiples que en embarazos de feto único, el cambio hacia abajo en el intervalo de referencia de la TSH es mayor en los embarazos gemelares. En un estudio de 63 mujeres con concentraciones de

hCG > 200,000 IU / L, la TSH se suprimió (< 0,2 mU/L) en el 67% de las mujeres y en el 100% de las mujeres si las concentraciones de hCG eran > 400,000 IU / L. Las determinaciones del rango de referencia de la TSH sérica deben tener en cuenta la ingesta de yodo, la positividad de TPO y, según algunos estudios, el índice de masa corporal.

Aunque el cambio hacia abajo en los rangos de referencia de TSH se observa esencialmente en todas las poblaciones, el alcance de esta reducción varía significativamente entre los diferentes grupos raciales y étnicos. Los estudios iniciales de mujeres embarazadas en los Estados Unidos y Europa primero llevaron a recomendaciones para un límite superior de referencia de TSH de 2.5 mU/L en el primer trimestre y 3.0 mU/L en el segundo y tercer trimestre ¹⁴. Sin embargo, estudios más recientes en mujeres embarazadas en Asia, India y los Países Bajos, han demostrado solo una reducción modesta en el límite superior de referencia. Un estudio de 4800 mujeres embarazadas en China mostró recientemente que el cambio hacia abajo en el rango de referencia de TSH se produjo en las semanas 7-12, pero el límite de referencia superior se redujo de 5,31 a 4,34 mU/L. Datos separados de un reciente ensayo de intervención prospectiva en los Estados Unidos respaldan este hallazgo. El análisis del "punto de ajuste" de TSH y FT4 en mujeres embarazadas mostró que las reducciones en FT4 se observaron solo cuando la TSH sérica era mayor de 4.8 mU/L. Estudios similares de mujeres embarazadas en India y Corea muestran una reducción modesta en el límite superior de TSH de primer trimestre de 0.5 1.0mU/L. En algunos casos, esto no fue estadísticamente diferente del estado no precoz (18,20). Por lo tanto, la evidencia actual solo respalda un ligero desplazamiento hacia abajo en el rango de referencia superior de TSH que ocurre en el último trimestre del embarazo, típicamente no visto antes de la semana 7.

En casi todos los estudios, se observa una reducción en el rango de referencia de TSH inferior durante el embarazo. En un pequeño porcentaje de mujeres, la TSH puede ser indetectable (<0.01 mU/L), y aun así representar un embarazo normal. Al abordar la importancia clínica de una TSH reducida durante el embarazo, es

importante tener en cuenta que el hipertiroidismo subclínico no se ha asociado con los resultados adversos del embarazo. Por lo tanto, una concentración de TSH materna que sea baja pero detectable probablemente no sea clínicamente significativa. Se ha demostrado que los rangos de TSH varían ligeramente según los diferentes métodos de análisis, aunque esta variación no es clínicamente significativa. Un enfoque para reducir esta variabilidad es utilizar el cálculo Múltiple de Medianas para comparar valores entre ensayos. Este cálculo divide un valor individual por la mediana poblacional. El valor resultante no está influenciado por las diferencias entre los ensayos¹⁵.

Existe una diversidad geográfica y étnica significativa en las concentraciones de TSH. Se reconoce la disponibilidad limitada de rangos de referencia específicos del trimestre calculados para la mayoría de las poblaciones étnicas y raciales con ingesta adecuada de yodo libre de autoanticuerpos tiroideos. No obstante, para proporcionar orientación a todos los pacientes y médicos, se recomienda el uso de los siguientes intervalos y umbrales específicos del trimestre cuando las evaluaciones locales no están disponibles. En el primer trimestre, el rango de referencia más bajo de TSH se puede reducir en aproximadamente 0,4 mU/L, mientras que el rango de referencia superior se reduce en aproximadamente 0,5 mU/L. Para el paciente típico en el embarazo temprano, esto corresponde a un límite de referencia superior de TSH de 4.0 mU/L. Este límite de referencia generalmente debe aplicarse a partir del primer trimestre tardío, semanas 7-12, con un retorno gradual hacia el rango de no embarazadas en el segundo y tercer trimestre.

ESTADO DEL YODO Y NUTRICIÓN

Debido al aumento de la producción de hormona tiroidea, el aumento de la excreción renal de yodo y los requerimientos de yodo fetal, los requerimientos de yodo en la dieta son más altos en el embarazo que en adultos no gestantes. Las mujeres con una ingesta adecuada de yodo antes y durante el embarazo tienen reservas suficientes de yodo intratiroideo y no tienen dificultad para adaptarse a la mayor demanda de hormona tiroidea durante la gestación. En estas mujeres, los niveles

de yodo en el cuerpo total permanecen estables durante todo el embarazo. Sin embargo, en áreas de deficiencia de yodo incluso leve a moderada, las reservas totales de yodo en el cuerpo, como se refleja en los valores de yodo urinario, disminuyen gradualmente desde el primer trimestre hasta el tercer trimestre del embarazo. El yodo, requerido para la nutrición infantil, se secreta en la leche materna. Por lo tanto, las mujeres que amamantan también tienen mayores requerimientos de yodo en la dieta ¹⁶.

Los valores de yodo urinario puntual se usan con mayor frecuencia para la determinación del estado de yodo en las poblaciones. Debido a que existe una importante variación diurna y diaria en la excreción de yodo urinario, las concentraciones de yodo en orina (UIC) no se pueden utilizar para identificar individuos con deficiencia de yodo. Por lo tanto, los niveles de yodo son una población más allá del marcador individual y, en el exterior, los ajustes inusuales de la prueba de yoduro urinario no son beneficiosos para el uso individual.

La deficiencia de yodo en la dieta materna causa una alteración de la síntesis de la hormona tiroidea materna y fetal. Los bajos valores de hormona tiroidea estimulan el aumento de la producción de TSH hipofisaria, y el aumento de TSH estimula el crecimiento de la tiroides, lo que provoca bocio materno y fetal. En áreas con deficiencia severa de yodo, los nódulos tiroideos pueden estar presentes hasta en un 30% de las mujeres embarazadas. La deficiencia grave de yodo en mujeres embarazadas se ha asociado con mayores tasas de pérdida de embarazos, muerte fetal y aumento de la mortalidad perinatal e infantil^{3,17}.

Los niveles normales de hormona tiroidea son esenciales para la migración neuronal, la mielinización y otros cambios estructurales del cerebro fetal. Debido a que las hormonas tiroideas son necesarias durante todo el embarazo, la deficiencia de yodo afecta tanto la producción de hormonas tiroideas maternas como fetales, y la ingesta insuficiente de yodo puede producir efectos perjudiciales. Específicamente, la deficiencia de yodo materna y fetal en el embarazo tiene efectos adversos sobre la función cognitiva de la descendencia. Los niños cuyas madres

tenían una deficiencia grave de yodo durante el embarazo pueden mostrar cretinismo, caracterizado por una profunda deficiencia intelectual, sordera-mutismo y rigidez motora. La deficiencia de yodo es la principal causa de déficit intelectuales evitables en todo el mundo. La yodación universal de la sal es la forma más rentable de administrar yodo y mejorar la salud materna e infantil.

AUTO-ANTICUERPOS TIROIDES Y COMPLICACIONES DE EMBARAZO

Los autoanticuerpos tiroideos anti-TPO o anti-Tg están presentes en 2% a 17% de las mujeres embarazadas no seleccionadas. La prevalencia de anticuerpos varía con la etnia. En las poblaciones de EE. UU., Los anticuerpos tiroideos son más frecuentes en mujeres caucásicas y asiáticas y menos frecuentes en afroamericanos. La ingesta de yodo en la dieta también puede estar asociada con la positividad del Ab anti-tiroideo durante el embarazo. Shi y colegas recientemente demostraron una relación en forma de U entre las UIC y la positividad de los anticuerpos entre las mujeres embarazadas¹⁸.

Un estudio reciente de Bélgica en mujeres que buscaban tratamiento de fertilidad mostró que tanto TPOAb como TgAb estaban presentes en 8% de las mujeres, mientras que 5% demostraron anticuerpos Tg aislados y 4% demostraron concentraciones aisladas de TPOAb. Aquellas mujeres con positividad para TgAb aislada tuvieron una TSH sérica significativamente más alta que las mujeres sin autoinmunidad tiroidea. Si bien el equipo de trabajo reconoce que las pruebas de autoinmunidad tiroidea usando solo TPOAb probablemente perderían una pequeña proporción de mujeres con anticuerpos Tg aislados, observamos que la gran mayoría de los estudios que investigan la autoinmunidad tiroidea y los resultados clínicos utilizaron solo las mediciones de TPOAb. Por esta razón, el grupo de trabajo recomienda la evaluación de TPOAb cuando se prueba la presencia de autoinmunidad tiroidea.

En mujeres con autoinmunidad tiroidea, el hipotiroidismo puede ocurrir debido al estrés del embarazo porque la capacidad de la tiroides para aumentar la producción

de hormonas se ve comprometida. En 1994, Glinoe et al. realizaron un estudio prospectivo de 87 mujeres eutiroideas (TSH ≤ 4 mU/L) que fueron positivas para TPOAb, TgAb o ambas. El veinte por ciento de las mujeres en el estudio desarrollaron una TSH sérica > 4 mU/L durante la gestación a pesar de los valores normales de TSH previos al embarazo. Los títulos de anticuerpos antitiroideos fueron más altos en el primer trimestre, aunque disminuyeron aproximadamente un 60% en el transcurso de la gestación. Doce años después, en un estudio prospectivo, Negro et al. demostraron resultados similares. Los autores encontraron que en mujeres eutiroideas positivas para TPOAb, los niveles de TSH aumentaban a medida que progresaba la gestación, de una media de 1,7 mU/L (12ª semana) a 3,5 mU/L (término), y el 19% de las mujeres tenía un valor de TSH supra normal en entrega. Debido a que el riesgo de elevación de la TSH aumenta en esta población, debe aumentarse la vigilancia de las mujeres eutiroideas tiroideas con Ab positivo. Los anticuerpos TPO pueden atravesar la placenta. En el momento del parto, los niveles de TPOAb en la sangre del cordón se correlacionan fuertemente con las concentraciones de TPOAb materna en el tercer trimestre. Sin embargo, el paso materno de TPOAb o TgAb no está asociado con la disfunción tiroidea del feto.

EL IMPACTO DE LA ENFERMEDAD TIROIDEA SOBRE LA INFERTILIDAD Y LA REPRODUCCIÓN ASISTIDA

La infertilidad se define como la incapacidad de lograr un embarazo clínico después de 12 o más meses de relaciones sexuales regulares sin protección. La infertilidad afecta al 7.4% de las mujeres de los EE. UU. Entre 15 y 44 años. La infertilidad se debe a factores femeninos en aproximadamente el 35% de los casos, debido a factores masculinos en el 30% de los casos, y debido a factores femeninos y masculinos en el 20% de los casos. En aproximadamente el 15% de los casos, se desconoce la causa de la infertilidad.

La menstruación irregular puede ocurrir en mujeres con hipertiroidismo evidente. Krassas y colegas informaron que las irregularidades mentales estaban presentes en el 22% de los pacientes con hipertiroidismo, en comparación con el 8% en los

controles eutiroides compatibles con la edad y el peso. Sin embargo, en un estudio transversal, la prevalencia de hipertiroidismo (tanto subclínico como evidente) fue similar en las mujeres infértiles en comparación con los controles fértiles ¹⁸.

El riesgo de infertilidad en mujeres con hipotiroidismo manifiesto está menos estudiado. En un estudio de 171 mujeres hipotiroideas con concentraciones de TSH > 15 mU/L, el 68% informó tener menstruaciones irregulares, mucho más altas que la tasa de irregularidades menstruales del 12% informadas por controles eutiroides. En un estudio transversal entre 129 mujeres infértiles, el 5% tenía niveles séricos de TSH > 4.5 mU/L. En un estudio transversal separado entre mujeres de 18-50 años, la prevalencia de infertilidad fue del 52.3% en mujeres con diabetes gestacional y del 47% en mujeres con tiroiditis de Hashimoto; sin embargo, la función tiroidea no se informó en ninguno de los grupos. Por lo tanto, a pesar de los datos imperfectos, la mayoría de la evidencia parece apoyar una asociación entre una disfunción tiroidea manifiesta y un mayor riesgo de infertilidad. La disfunción tiroidea también es reversible, y el tratamiento generalmente es seguro y puede ejercer un efecto positivo sobre la fertilidad. Por lo tanto, es razonable tratar la disfunción tiroidea manifiesta en mujeres infértiles, con el objetivo de normalizar la función tiroidea.

HIPOTIROIDISMO Y EMBARAZO

El hipotiroidismo materno evidente primario generalmente se define como la presencia de una TSH elevada y una concentración sérica de FT4 disminuida durante la gestación, con ambas concentraciones fuera de los intervalos de referencia (específicos del trimestre). En casos muy raros, es importante excluir otras causas de la función tiroidea anormal, como tumores hipofisarios que secretan TSH, resistencia a la hormona tiroidea o hipotiroidismo central con TSH inactiva biológicamente. Varias investigaciones informan que al menos el 2% -3% de las mujeres sanas, no embarazadas en edad fértil tienen una TSH sérica elevada (259,260). La prevalencia puede ser mayor en áreas con insuficiencia de yodo. Cuando la nutrición con yodo es adecuada, la causa más frecuente de

hipotiroidismo es la enfermedad tiroidea autoinmune (tiroiditis de Hashimoto). Por lo tanto, no es sorprendente que los autoanticuerpos tiroideos se puedan detectar en aproximadamente el 30% -60% de las mujeres embarazadas con una concentración elevada de TSH^{3,17}.

En las guías ATA de 2011, el límite superior de referencia para la concentración sérica de TSH durante el embarazo se definió como 2.5 mU/L en el primer trimestre y 3.0 mU/L en el segundo y tercer trimestres. Estos puntos de corte se basaron predominantemente en los rangos de referencia publicados obtenidos de seis estudios de gestación juntos que comprendían una cohorte total de aproximadamente 5500 sujetos. Desde esa publicación, cohortes adicionales mucho más grandes han publicado rangos de referencia de embarazo específicos del centro y del trimestre específico. Estos análisis combinan datos de más de 60,000 sujetos. Es importante destacar que este análisis más amplio demuestra diferencias sustanciales de población en el límite de referencia superior de TSH. Estas diferencias pueden ser en parte atribuibles a las diferencias en el estado de yodo entre las poblaciones, así como a los ensayos de TSH utilizados para el análisis. Sin embargo, estos datos también demuestran influencias importantes de IMC, geografía y etnia sobre la "normalidad" de las concentraciones de TSH en mujeres embarazadas. En resumen, existe una variación sustancial entre poblaciones, con muchas investigaciones recientes que confirman un rango de referencia de TSH superior más liberal en mujeres embarazadas sanas sin enfermedad tiroidea.

Igualmente importante, estudios recientes también han demostrado una importante influencia aditiva de la positividad de TPOAb sobre el estado tiroideo de la madre. Cada vez más, parece haber un mayor riesgo de eventos adversos en mujeres que son positivas para TPOAb en comparación con aquellas que son TPOAb negativas, incluso cuando la función tiroidea es idéntica. Las razones para esta diferencia siguen sin estar claras. Como se describió en la Sección V, algunos estudios sugieren que las mujeres eutiroideas positivas para TPOAb pueden estar en mayor riesgo de resultados clínicos adversos no observados en los comparadores

negativos de TPOAb. Como consecuencia, es difícil definir con precisión un corte de TSH universal por encima del cual se debe iniciar la terapia con LT4 para todas las mujeres embarazadas. Más bien, las decisiones sobre LT4 el tratamiento debe basarse tanto en la medición de la función tiroidea como en el estado de TPOAb¹⁸.

CONSIDERACIONES FETALES Y NEONATALES

En circunstancias normales, el sistema hipotalámico-hipofisario-tiroideo del feto se desarrolla con relativa independencia de la influencia materna debido a la presencia de la placenta, que regula el paso de muchas sustancias, incluida la T4, al feto. Por lo tanto, los niveles circulantes de hormonas tiroideas fetales reflejan en gran medida la etapa de maduración fetal.

Los receptores de la hormona tiroidea están presentes en el cerebro del feto a bajas concentraciones hasta la semana 10 de gestación. Las concentraciones del receptor de la hormona tiroidea aumentan rápidamente 10 veces hasta la semana 16 del embarazo.

Los niveles séricos de TT4 y FT4 se pueden medir primero en niveles bajos en el suero fetal a las 12-14 semanas de desarrollo. En base a los valores obtenidos por muestreo de cordón fetal en mujeres embarazadas normales, se ha estimado que el TT4 en suero fetal promedio es de 2 lg/dL (26 nmol/l) a las 12 semanas, y una proporción relativamente mayor en la forma libre . A partir de la estación de gestación, la concentración fetal de TT4 comienza a aumentar y, por lo general, alcanza valores comparables a las mujeres no embarazadas (10 µg/dl [138 nmol/l]) a las 36 semanas. Este aumento en TT4 sigue a un aumento en la concentración de TBG en suero debido principalmente a los efectos estimulantes del estrógeno materno en el hígado fetal. Además, debido a la regulación al alza del receptor de TSH, hay un aumento en la concentración fetal de FT4 desde una media de aproximadamente 0.1 ng/dL (1.3 pmol/L) a 2 ng/dL (25.7 pmol/L), comenzando temprano en el tercer trimestre.

En contraste con T4, los niveles circulantes fetales de su metabolito activo T3 permanecen significativamente más bajos en la vida fetal que en el posnatal,

mientras que los metabolitos inactivos revierten T3 y el sulfato T3 son elevados. La concentración de T3 en suero fetal es aproximadamente de 6 ng / dL (0.09 nmol / L) a las 12 semanas, aumentando a 45 ng/dL (0.68 nmol/L) a las 36 semanas. A pesar de los bajos niveles de T3 circulante, los niveles cerebrales de T3 son del 60% -80% los del adulto por edad fetal de 20-26 semanas (503). Esto refleja la importancia de la conversión local de T4 a T3 en el cerebro mismo. Durante el segundo trimestre, la expresión de deiodinasa tipo 2, que convierte T4 a T3, aumenta en la corteza cerebral fetal en paralelo a las concentraciones de T3 (504). El sulfato de T3 también puede servir como una fuente alternativa de T3 para la hipófisis¹⁹.

La concentración sérica de TSH aumenta modestamente de * 4 mU / L a las 12 semanas a 8 mU / L a término y es siempre más alta que los niveles maternos correspondientes (500,506). La razón de esto no se comprende completamente, pero puede ser una consecuencia de la maduración incompleta del eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo y / o los altos niveles de TRH en el feto²⁰.

ENFERMEDAD TIROIDEA Y LACTANCIA

Las concentraciones anormales de la hormona tiroidea materna (hipotiroidismo e hipertiroidismo) pueden afectar la bajada de la leche y la capacidad de amamantar con éxito. Si bien no hay ensayos controlados o aleatorizados en humanos, se informaron varias series de casos y análisis de cohortes. Un estudio informó 26 embarazos humanos complicados por hipotiroidismo en Nueva Delhi, India. La lactancia deficiente se informó en el 19,2% de los sujetos. Otros informes de casos describen la lactancia apaciguada, que mejoró con el tratamiento exitoso del hipotiroidismo (528). Los ensayos intervencionistas en mamíferos no humanos corroboran estos hallazgos. Hapon y colegas investigaron los efectos del hipotiroidismo inducido por PTU en ratas a los 10-12 días de lactancia²¹.

Después de 30 minutos de amamantamiento, la excreción de leche se redujo en comparación con los controles eutiroideos. Los autores sugirieron que la función

mamaria se mantuvo mientras que un reflejo de eyección de leche reducido fue probablemente responsable. Una investigación separada de las vacas Brahman demostró una reducción de la producción de leche en las vacas hipotiroideas inducidas por PTU en comparación con los controles eutiroideos. Tras el cese de la PTU y la normalización del estado tiroideo, la lactancia en estos animales volvió a la línea base. En conjunto, estos datos sugieren fuertemente que el hipotiroidismo materno puede afectar negativamente la lactancia. Sin embargo, con datos humanos limitados y sin estudios de intervención controlados o aleatorizados, no está claro qué proporción de madres hipotiroideas se vería afectada. Además, es posible que muchas madres que solo experimentan hipotiroidismo de leve a moderado puedan experimentar solo dificultades mínimas con la lactancia materna y la producción de leche. Es importante destacar que los datos disponibles confirman que el hipotiroidismo materno en sí no es dañino para el lactante en sí, siempre que se proporcione una nutrición adecuada (leche). Por lo tanto, parece más razonable recomendar la evaluación de la función tiroidea en mujeres que demuestren una lactancia deficiente, con el objetivo de devolver efectivamente a cualquier madre hipotiroidea a un estado eutiroideo²².

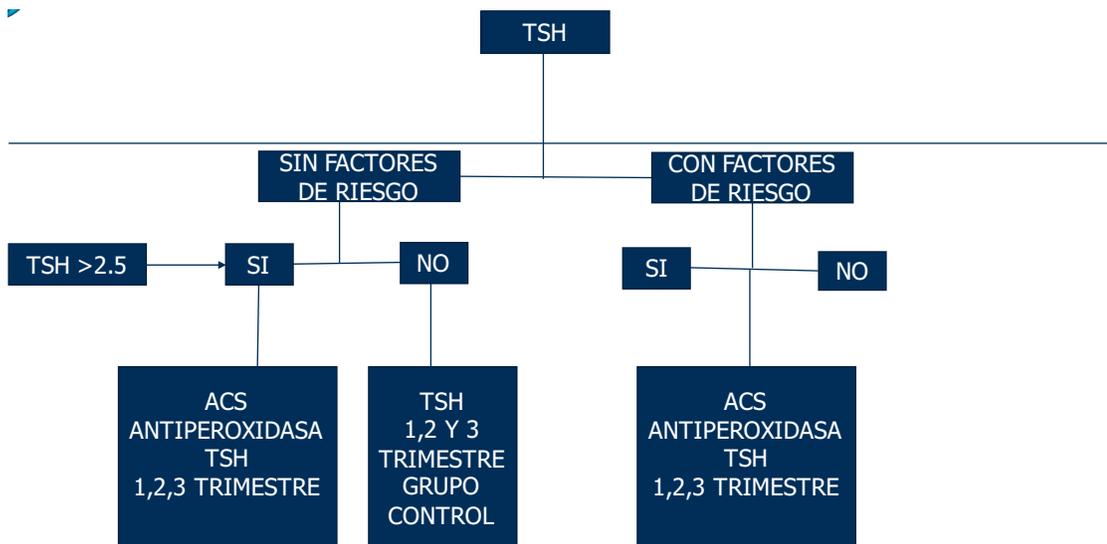
El hipertiroidismo materno también puede afectar la lactancia, aunque los datos son menos claros. No se han realizado ensayos controlados en humanos o grandes cohortes. Dos estudios en ratas demostraron los efectos adversos del hipertiroidismo en la lactancia. En un estudio, se indujo hipertiroidismo de moderado a grave en ratas gestantes durante y después del embarazo. Se observó una falla completa en la lactancia (531). Un segundo estudio en el que se indujo hipertiroidismo moderado demostró la capacidad continua de las ratas para el lactato, pero el deterioro de la eyección de la leche. En última instancia, esto dio como resultado la muerte de la descendencia debido a la malnutrición. Dichos datos limitados, obtenidos solo de poblaciones no humanas, hacen que sea imposible sacar conclusiones firmes. Por lo tanto, no se puede hacer ninguna recomendación

para tratar el hipertiroidismo materno con el argumento de que mejorará la lactancia²³.

3. METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio prospectivo descriptivo de una cohorte de paciente



3.2 POBLACIÓN DIANA O BLANCO

Pacientes embarazadas con y sin factores de riesgo para disfunción tiroidea que asistieron a cita de alto riesgo obstétrico en la Unidad de medicina materno fetal de la Clínica Universitaria Colombia durante el segundo semestre del 2018

3.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes embarazadas que asistieron a la primera valoración por alto riesgo obstétrico en la Unidad de medicina materno fetal de la Clínica Universitaria Colombia durante el segundo semestre del 2018

3.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión →

- Pacientes embarazadas que asistieron por primera vez a valoración de alto riesgo obstétrico en la Unidad de medicina materno fetal de la Clínica Universitaria Colombia con y sin factores de riesgo para disfunción tiroidea en cualquier trimestre de gestación

Criterios de exclusión →

- Pacientes con embarazo múltiple
- Pacientes con diagnóstico pre gestacional de patología tiroidea con o sin manejo actual
- Uso de medicación antidepresiva, anticonvulsivante o antipsicótica

3.5 MUESTRA

- DISEÑO DE LA MUESTRA

Muestreo no probabilístico de tipo secuencial en el periodo del segundo semestre del año 2018

- MARCO MUESTRAL

Listado de pacientes gestantes que asistieron a la primera valoración de alto riesgo obstétrico en la Unidad de medicina materno de la Clínica Universitaria Colombia durante el segundo semestre del 2018.

- TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se determino el punto de corte optimo de la TSH en la detección de hipotiroidismo entre las pacientes gestantes con factores de riesgo para disfunción tiroidea durante los tres trimestres y un grupo control de gestantes sin factores de riesgo, teniendo en cuenta los valores obtenidos en el grupo control⁷ (1.71 ± 0.98) y el grupo con factores de riesgo por trimestre (primer trimestre 1.31 ± 0.51 , segundo trimestre 1.67 ± 0.77 y tercer trimestre 2.36 ± 0.99), esperando una diferencia de 0.4 entre los promedios del grupo control y el de gestantes con factores de riesgo con una confiabilidad del 95% y un poder del 99%, con una relación 1:3 (un control por cada 3 casos con factores de riesgo); el tamaño de la muestra fue de 67 para el grupo control y 201 para el grupo de paciente con factores de riesgo, ajustando por un 10% de perdidas posibles el tamaño final fue de 75 en grupo control y 225 en el grupo con factores de riesgo, para un tamaño total de 300.

3.6 PROCEDIMIENTOS DE MEDICIÓN, RECOLECCIÓN Y SISTEMATIZACION

- Se construyo el instrumento de recolección de información
- Se realizo una prueba piloto (una muestra de 10 pacientes)
- Se aplico el consentimiento de informado: Las pacientes que aceptaron participar en el estudio firmaron un consentimiento informado
- Se aplico el instrumento de recolección de información: este se les realizo a las pacientes en el momento que se diligenciaba la historia clínica de ingreso por parte del personal medico de la unidad materno fetal
- Se les practico un examen clínico de rutina según protocolos institucionales a una cita de alto riesgo obstétrico sin tener que realizar ningún tipo de examen adicional para el estudio
- Se les reviso el resultado de la TSH solicitada en el control prenatal y si valor era >2.5 o presentaban algún factor de riesgo para disfunción tiroidea se les entregaba la orden para anticuerpos antiperoxidasa

- Las pacientes que presentaron anticuerpos antiperoxidasa positivos o que por criterio medico requirieron inicio de medicación, se les inicio suplencia con levotiroxina según protocolo específico de manejo del hipotiroidismo y no tuvieron que continuar dentro del estudio debido a que ya se cumplió el objetivo indicado
- Se revisaron los instrumentos diligenciados
- Se construyo la base de datos en Excel
- Se depuro la información
- Se proceso la información a partir del plan de análisis
- Para confirmar la presencia o ausencia de factores de riesgo a las pacientes en estudio, se midieron dentro del Instrumento de recolección de datos en el punto N.2 subitems 2.1 a 2.5 los 5 grupos de factores de riesgo para patología tiroidea establecidos por la Sociedad Americana de Tiroides y estos se les preguntaron directamente a la paciente durante la consulta en la unidad de medicina materno fetal por parte del investigador y la respuesta fue dirigida a confirmar o descartar la presencia de algún factor de riesgo.
- Aunque en la unidad de medicina materno fetal durante la consulta se valoraron pacientes remitidas por algún factor de riesgo, no todas estas pacientes tenían un factor de riesgo relacionado con la enfermedad tiroidea, sino que fueron remitidas por múltiples circunstancias como factores de riesgo epidemiológicos, hallazgos de anomalías en el estudio fetal, alteraciones en el patrón de crecimiento fetal, antecedentes previos no relacionados con patología materna, entre otros. Aunque también se controlaron por variables relacionadas con hipotiroidismo, teniendo un subgrupo de pacientes que no presentan ningún factor de riesgo para hipotiroidismo, otro con valores de TSH normal que son el grupo que denominaremos “control” y también se realizo una comparación entre pacientes con y sin factores de riesgo para hipotiroidismo; por ello consideramos se tubo controlado este probable sesgo de selección del estudio.

3.7 VARIABLES

Nombre	Definición Operativa	Unidad de Medición	Escala de Medición	Tipo de Variable	Relación de Variables
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el ingreso al estudio	Años	Discreta	Cuantitativa	Descriptiva
Raza	grupo étnico al que pertenece el paciente	1 Blanco 2 Negro 3 Mestizo 4 Indígena 5 Otros	Nominal	Cualitativa	Descriptiva
Escolaridad	Grado de escolaridad del paciente al momento de ingreso en el estudio	1 Primaria 2 Secundaria 3 Universitario 4Especialización 5 Doctorado 6 otros	Ordinal	Cualitativa	Descriptiva
Índice de Masa Corporal	Es una medida que se calcula dividiendo los kilogramos de peso por el cuadrado de la estatura en metros (IMC = peso [kg]/ estatura [m ²]) tomada en la primera valoración por alto riesgo obstétrico	1. Bajopeso (<18.5) 2. Normopeso (18.5 – 24.9) 3. Sobrepeso (25 – 29.9) 4. Obesidad (>30)	Ordinal	Cualitativa	Confusión
Estrato socioeconómico	Nivel de social y económico dado por recibo de servicio público	Estrato 1 al 6	Ordinal	Cualitativo	Descriptiva
Edad Gestacional	Semanas y días de embarazo tomadas por una Fecha de última menstruación (FUM) confiable ^{26,27} o ecografía temprana	Semanas y días	Continua	Cuantitativa	Descriptiva
Factores de riesgo para disfunción tiroidea	Son cada uno de los factores de riesgo que se han identificado se relación con el aumento de la presentación de disfunción tiroidea en embarazadas. 1. Historia previa de enfermedad tiroidea (Historia familiar de enfermedad tiroidea autoinmunitaria o hipotiroidismo, Antecedentes personales de cirugía tiroidea previa, Antecedentes personales de irradiación craneocervical) 2. Síntomas o signos en la gestación actual (Bocio, síntomas o signos indicativos de enfermedad tiroidea) 3. Enfermedades auto inmunitarias (Presencia de anticuerpos anti tiroideos, especialmente aTPO, Diabetes tipo 1, Otra enfermedad autoinmunitaria: vitíligo, insuficiencia suprarrenal, hipoparatiroidismo, gastritis atrófica, anemia perniciosa, etc.)	1-Historia previa de enfermedad tiroidea 2-Síntomas o signos en la gestación actual 3-Enfermedades autoinmunes 4-Historia obstétrica previa 5-Otros	Nominal	Cualitativa	Descriptiva

	4. Historia obstétrica previa (Infertilidad, historia previa de abortos o partos prematuros) 5. Otros factores de riesgo (Edad > 30 años, Obesidad, pacientes tratadas con amiodarona o litio, residencia en regiones con presunta deficiencia de yodo, exposición reciente (< 6 semanas) a contrastes yodados)				
Niveles de TSH	Valor absoluto de la hormona tiroidea (TSH) tomada en la primera valoración por alto riesgo obstétrico	Mili Unidades Internacionales/litro	Continua	Cuantitativa	Prueba Diagnóstica
Presencia de anticuerpos antiperoxidasa	Presencia de anticuerpos antitiroideos (acs antiperoxidasa) se tomarán como positivos cuando se encuentren por encima del rango de normalidad del valor de referencia del laboratorio institucional (tomada en la primera valoración por alto riesgo obstétrico)	Presencia o ausencia	Razón	Cuantitativo	Confusión

3.8 DETERMINACIÓN DE COSTOS Y RECURSOS

Los recursos y gastos se determinaron mediante la revisión de las historias clínicas de las pacientes a las cuales les fueron solicitados los parámetros instrumentales de medición del estudio y se determinó el costo de cada prueba que se realizó y se computó con el total de los sujetos vinculados al estudio. Los costos administrativos fueron los correspondientes a la aplicación del protocolo y al estudio estadístico del mismo.

3.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la descripción de las variables de estudio, las variables de tipo cualitativa se utilizaron frecuencias absolutas y porcentajes; y en las variables de tipo cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central (promedio y medianas) y de dispersión (desviación estándar, rango y rango intercuartílico).

Para evaluar el punto de corte de los valores numéricos de TSH se utilizaron las pruebas de Shapiro Wilk y Kolmogorov-Smirnov.

El intervalo de lo normal se realizó con el método del 95% de los valores centrales o de más o menos dos (2) desviaciones estándar, donde se excluyó en cada cola de la distribución (derecha e izquierda) para cada caso respectivamente el 2.5%.

En caso de tener una distribución diferente de lo normal, se utilizo el método utilizando el teorema de Chebyshev.

La comparación de los valores de TSH entre los pacientes con y sin factores de riesgo para disfunción tiroidea se realizo utilizando una prueba de comparación de medias T-student y en el caso de tres (3) o mas grupos de comparación se utilizo una ANOVA paramétrico y en los casos de diferencia entre los grupos se utilizo la prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni y Student-newman-keuls (S-N-K). Se evaluo previamente el supuesto de homogeneidad de varianzas con la prueba de Levene y Bartlett-Box. En los casos en que no se cumplieron los supuestos se utilizaron pruebas no paramétricas, para dos grupos la prueba de Mann Whitney y para tres grupos o mas una ANOVA no paramétrica de Kruskal-Wallis y en caso de diferencia se utilizo la prueba de comparaciones múltiples. El punto de corte óptimo se realizo teniendo en cuenta el percentil 95 y 97.5, utilizando la curva ROC para identificar el optimo donde se hace máxima la sensibilidad mas la especificidad.

Las pruebas estadísticas se evaluaron a un nivel de significancia del 5% ($p < 0,05$).

3.10 CONSIDERACIONES ÉTICAS

1. El protocolo lo realizaron médicos especialistas de medicina materno fetal y un fellow de medicina materno fetal en proceso de educación y formación, que conocian las bases éticas apropiadas para realizar dicho protocolo, los investigadores estuvieron en supervisión constante de médicos especialistas.
2. El protocolo fue directamente apoyado en bibliografía científica y fuentes de información pertinentes y actualizadas.
3. Uno de los objetivos principales de dicho protocolo fue generar nuevos conocimientos, donde siempre primo la confidencialidad y seguridad de los datos de la historia clínica de cada paciente.
4. El estudio nunca puso en riesgo ni a los investigadores ni participantes.

5. En las pacientes participantes que tuvieron criterios para manejo de su patología tiroidea se les contacto de forma inmediata por vía telefónica y se les inicio manejo médico específico y se ordenaron los estudios adicionales que para cada caso se necesitaban sin esperar el final del estudio
6. La paciente que en algún momento durante el proceso del estudio se decidió retirar o no continuar, se sacó del estudio y fueron excluidas del mismo.
7. Teniendo en cuenta las normas éticas establecidas en la declaración de Helsinki y la resolución N.008430 de 1993 este estudio fue considerado una investigación con riesgo mínimo ya que se empleó una intervención de recolección de una muestra sanguínea que no alteró el bienestar de la madre o el feto. Se mantuvo la confidencialidad de los datos de las pacientes y solo tuvo acceso a ellos el grupo investigador y los médicos tratantes de las pacientes.
8. En la publicación de los resultados de investigación se mantuvo a su vez la confidencialidad de las pacientes y los resultados fueron dirigidos a la comunidad médica.

4. RESULTADOS

CARACTERISTICAS SOCIO-DEMOGRAFICAS

El grupo de estudio lo conformaron 260 pacientes, con un promedio de edad 30.24 \pm 6.36 años, una edad mínima de 13 años y una máxima de 45 años, en el grupo predominó la raza mestiza, estrato socioeconómico 3 y un grado de escolaridad universitario. El índice de masa corporal de mayor presentación fue el de sobrepeso (IMC 25-29.9) con un peso promedio de 69.98 y una talla promedio fue de 159.78 centímetros.

El promedio de edad gestacional de las pacientes fue de 24.59 semanas y el método más utilizado para este cálculo fue la fecha de última regla (FUR).

Tabla 1. Distribución de las características sociodemográficas en el grupo de estudio del punto de corte de la TSH para hipotiroidismo durante el segundo semestre del 2018 en la unidad materno fetal de la Clínica Colombia

Variable	Edad (años)	Peso (kilogramos)	Talla (centímetros)	Edad Gestacional (semanas)
Media	30.24	69.98	159.78	24.59
DE	6.36	11.63	6.59	7.61
Mínimo	13	44	142	6
Máximo	45	116	179	38

Tabla 2. Frecuencia de presentación de otras características sociodemográficas en el grupo de estudio del punto de corte de la TSH para hipotiroidismo durante el segundo semestre del 2018 en la unidad materno fetal de la Clínica Colombia

Variable	Frecuencia de presentación	Porcentaje
Raza		
Blanco	24	9.2%
Negro	8	3.1%
Mestizo	225	86.5%
Otra	3	1.2%
Escolaridad		
Primaria	4	1.5%
Secundaria	93	35.8%
Universitario	101	38.8%
Especialización	34	13.1%
Doctorado	3	1.2%
Otro (mayor presentación el técnico)	25	9.6%
Índice de masa corporal		
Bajo peso	0	0%
Normopeso	85	32.7%
Sobrepeso	130	50%
Obesidad	45	17.3%
Estrato socioeconómico		
1	6	2.3%
2	67	25.9%
3	163	62.9%
4	20	7.7%
5	2	0.8%
6	1	0.4%

FACTORES DE RIESGO PARA DISFUNCION TIROIDEA (5 grupos)

En el grupo de estudio de las 260 pacientes, los factores de riesgo para disfunción tiroidea que se presentaron con mas frecuencia dentro de los 5 grupos de riesgo determinados por la Asociación Americana del Tiroides fueron: La historia familiar de enfermedad tiroidea autoinmunitaria o hipotiroidismo (19.6%), los síntomas sugestivos de enfermedad tiroidea (1.5%), otras enfermedades autoinmunes (lupus, SAAF, trombofilias) (12.7%), la historia previa de abortos (23.1%) y la edad mayor de 30 años (47.7%).

Tabla 3. Distribución de los factores de riesgo para disfunción tiroidea en el grupo de estudio del punto de corte de la TSH para hipotiroidismo durante el segundo semestre del 2018 en la unidad materno fetal de la Clínica Colombia

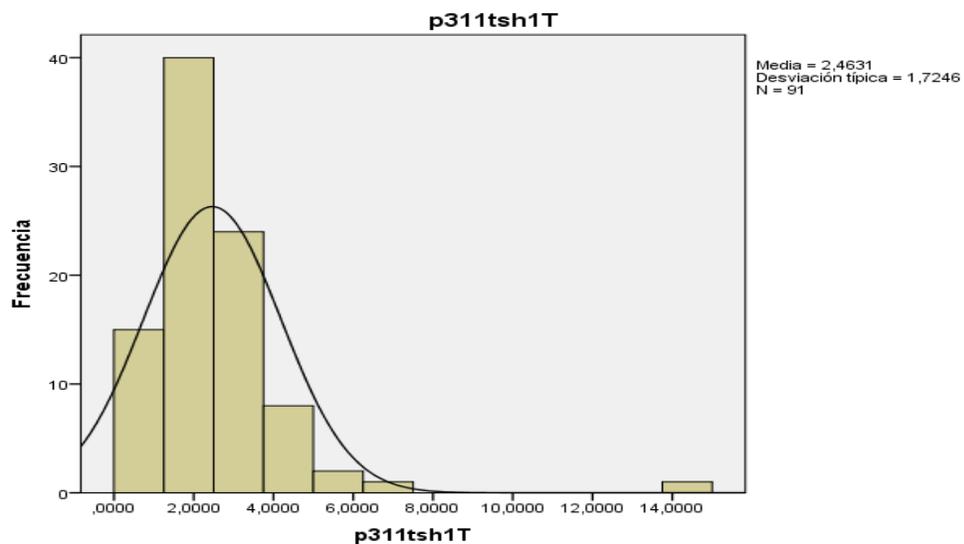
FACTOR DE RIESGO	FRECUENCIA PRESENTACION	PORCENTAJE DE PRESENTACION
Grupo 1: Historia previa de enfermedad tiroidea		
Historia familiar de enfermedad tiroidea autoinmunitaria o hipotiroidismo	51	19.6%
Antecedentes personales de cirugía tiroidea previa	0	0%
Antecedentes personales de irradiación craneocervical	1	0.4%
Grupo 2: Síntomas o signos sugestivos de enfermedad tiroidea		
Bocio (coto)	1	0.4%
Exoftalmia (ojos salidos)	1	0.4%
Síntomas sugestivos de enfermedad tiroidea	4	1.5%
Grupo 3: Diagnostico previa de enfermedades autoinmunes		
Presencia de anticuerpos anti-tiroideos	0	0%
Diabetes tipo 1	1	0.4%
Vitiligo	0	0%
Insuficiencia suprarrenal	0	0%
Hipoparatiroidismo	0	0%
Gastritis atrófica	1	0.4%
Anemia perniciosa	0	0%
Otras ¿? Cuales: lupus, SAAF, trombofilias	33	12.7%
Grupo 4: Antecedentes obstétricos previos		
Infertilidad	2	0.8%
Historia previa de abortos	60	23.1%

Historia previa de partos pretérminos	17	6.5%
Grupo 5: Otros factores de riesgo		
Obesidad	53	20.4%
Edad >30 años	124	47.7%
Tratamiento actual con amiodarona o litio	1	0.4%
Residencia actual en lugares con sospecha de yodo	0	0%
Exposición menor a 6 semanas a contrastes con yodo	0	0%

VALORES DE FUNCION TIROIDEA

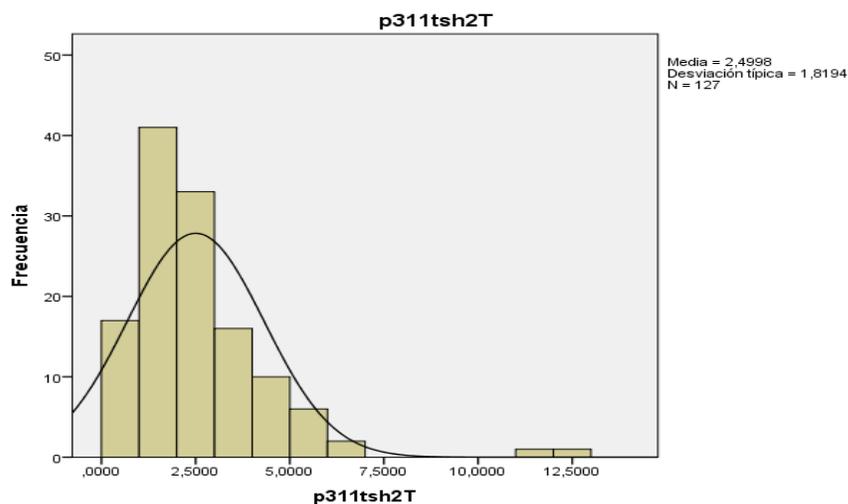
Dentro del grupo de estudio de las 260 pacientes, 91 fueron tomadas en el primer trimestre de gestación, el valor promedio de la hormona tiroidea en el primer trimestre de las pacientes que participaron en el estudio fue de 2.46 ± 1.72 mIU/L con un valor mínimo de 0.03 mIU/L y un valor máximo de 14.00 mIU/L

Figura 1. Distribución de la frecuencia de los valores de la TSH en el grupo de pacientes que se encontraban en el primer trimestre de embarazo durante el estudio



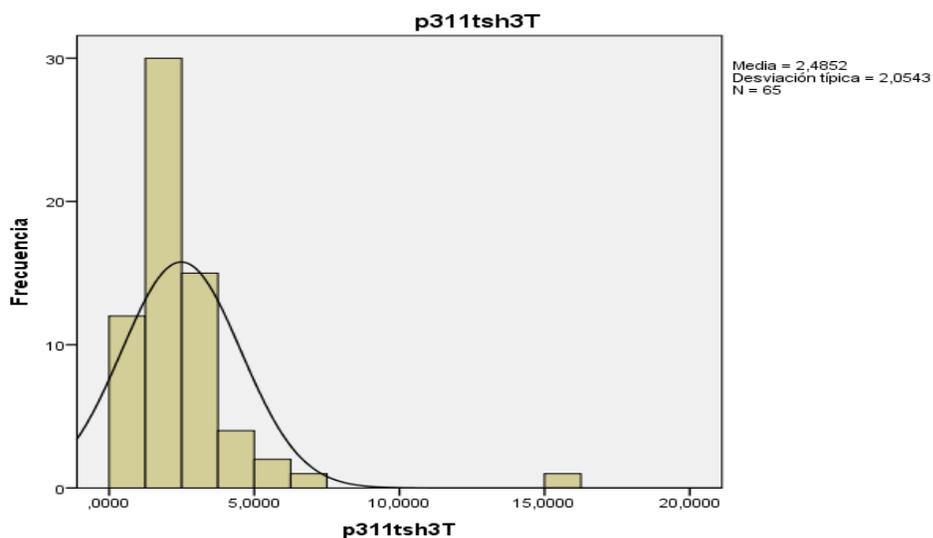
Para el grupo de embarazadas que se encontraban en el segundo trimestre, el total de pacientes fue de 127 y el valor promedio de hormona tiroidea fue de 2.49 ± 1.81 mIU/L con un valor mínimo de 0.11 mIU/L y un valor máximo de 12.70 mIU/L

Figura 2. Distribución de la frecuencia de los valores de la TSH en el grupo de pacientes que se encontraban en el segundo trimestre de embarazo durante el estudio



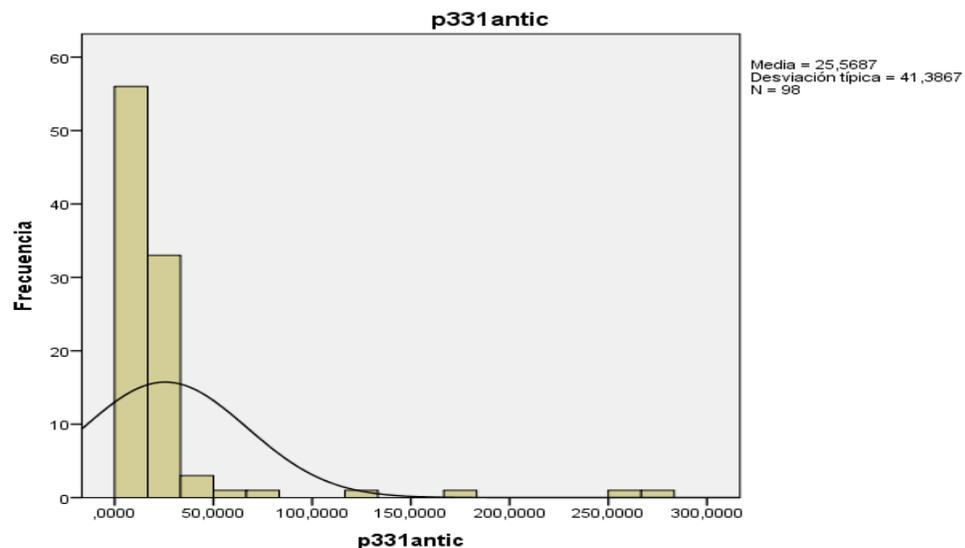
Para el ultimo grupo de embarazadas que se encontraban en el tercer trimestre, el total de pacientes fue de 65 y el valor medio de hormona tiroidea en el segundo trimestre de las pacientes que participaron en el estudio fue de 2.48 ± 2.05 mIU/L con un valor mínimo de 0.55 mIU/L y un valor máximo de 15.50 mIU/L

Figura 3. Distribución de la frecuencia de los valores de la TSH en el grupo de pacientes que se encontraban en el tercer trimestre de embarazo durante el estudio



Dentro del grupo de las pacientes que participaron en el estudio, 98 pacientes tenían factores de riesgo para disfunción tiroidea o TSH mayor a 2.5, dentro de estas el valor promedio de los anticuerpos antiperoxidasa fue de 25.56 ± 12.00 UI/ml con un valor mínimo de 9.40 UI/ml y un valor máximo de 279.00 UI/ml

Figura 4. Distribución de la frecuencia de los valores de los anticuerpos antiperoxidasa en el grupo de pacientes que presentaron factores de riesgo para disfunción tiroidea y/o TSH>2.5 durante el estudio



El número de pacientes que presentaron valores de la hormona tiroidea por encima del rango de normalidad establecido internacionalmente para cada uno de los trimestres (1T: 2.5, 2T: 3.0 y 3T: 3.0) fueron:

TABLA 4. Distribución de la presentación de TSH >2.5 en primer trimestre y >3.0 en segundo y tercer trimestre

TRIMESTRE	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Primero	36	39.6%
Segundo	36	28.3%
Tercero	18	27.7%

Por otro lado el total de muestras de TSH obtenidas fue de 283 ya que en 23 pacientes de las 260 del estudio ya tenían una muestra de TSH previa tomada en el control prenatal o en otro centro de salud donde asistió, pero cabe anotar que estas fueron en un trimestre anterior al de la fecha de consulta, por eso se tuvieron en cuenta y ninguna se encontraba dentro de las cuales de exclusión del estudio.

PUNTO DE CORTE OPTIMO DE LA TSH

El punto de corte optimo (P95%) para la detección de riesgo de hipotiroidismo de la hormona tiroidea en las pacientes gestantes que asistieron a cita de alto riesgo en la unidad materno fetal durante el segundo semestre del 2018 por trimestre fueron, para el primer trimestre 4.79 mIU/L, segundo trimestre 5.56 mIU/L y para el tercer trimestre 5.40 mIU/L.

TABLA 4. Distribución de los percentiles de la TSH por trimestre de gestación en las pacientes del estudio

Variable	TSH 1 trimestre (mIU/L)	TSH 2 trimestre (mIU/L)	TSH 3 trimestre (mIU/L)
N de pacientes	91	127	65
Mediana	2.22	2.01	2.00
Moda	1.50	2.00	2.30
Desviación tip	1.72	1.81	2.05
Percentil 50	2.22	2.01	2.00
Percentil 75	3.08	3.10	3.17
Percentil 95	4.79	5.56	5.40

5.0 DISCUSION

En los estudios realizados a nivel internacional para la disfunción tiroidea y los factores de riesgo se ha visto que en los diferentes grupos de trabajo (Asociación americana de tiroides (ATA) (1), la European Thyroid Association (ETA), el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos, la Society for Maternal Fetal Medicine, y el Iodine Global Network) los puntos de corte para iniciar el estudio en pacientes gestantes difiere de forma importante(15), ya que como se había mencionado anteriormente en el estado del arte las diferencias poblacionales en factores de riesgo, nutrición y otros van a cambiar los diferentes puntos de cohorte específicos para la hormona tiroidea, además como referencia a nivel Latinoamérica tenemos el estudio de los chilenos que relaciono como la obesidad es un factor riesgo importante para disfunción tiroidea y también como en este tipo de población los valores de la TSH estuvieron en rango promedio mayores que los establecidos internacionalmente(12) y por otro lado como los rangos de normalidad de los niveles de TSH aumentan dependiendo el trimestre que se demostró en el estudio realizado en Turquía incluyendo como grupo control pacientes no gestantes (7).

En nuestro estudio tuvimos una cohorte de 260 pacientes gestantes que ingresaban a consulta de primera vez a la unidad de medicina materno fetal de la Clínica Universitaria Colombia, cada una de ellas por una patología distinta, algunas por estudio de compromiso fetal, otras por alteraciones propiamente del embarazo y las últimas por algún antecedente médico previo de importancia, por ende la población fue representativa en cuanto a que tomamos una muestra adecuada para poder hacer el estudio y no tener sesgos de selección ya que los motivos de consulta eran distintos entre sí. Además también se evidencio que dentro de la muestra de pacientes tuvimos una mezcla de características sociodemográficas, incluyendo pacientes de diferentes edades, hasta en extremos, índices de masa corporal variables, estratos y de diferentes niveles de educación.

Por otro lado se tuvieron pacientes que no presentaban ningún factor de riesgo para disfunción tiroidea y en estas se demostró como los reporta la literatura internacional

que los valores en los niveles de la hormona tiroidea no cambiaron significativamente como si se observo en las pacientes que presentaron factores de riesgo.

Sin embargo debemos anotar que la presentación de factores de riesgo de nuestra población fue variable y el comportamiento no fue igual que el reportado en la literatura internacional(4), ya que en diferentes publicaciones se tiene la obesidad como el factor con mas riesgo para disfunción tiroidea y en nuestra población fue el tercero en frecuencia de presentación, en la población a estudio el factor de riesgo que mayor presentación presento fue el tener una edad mayor a 30 años seguido del antecedente de haber presentado algún tipo de aborto y el antecedente de una enfermedad de tipo autoinmune previa al embarazo, esto lo que nos lleva a interpretar es que al igual que se referencia en la ATA lo ideal es conocer en cada población cuales son los factores de riesgo de mayor incidencia para poderlos tener en cuenta y realizar la respectiva asesoría a las pacientes cuando se presente el evento acerca de las implicaciones que eso tiene, las recomendaciones específicas de cada caso y además el protocolo que debe seguir esta paciente para hacer un diagnostico temprano en aras de un tratamiento oportuno y evitar las posibles complicaciones materno perinatales que conllevaría el no haber realizado el manejo como lo demuestra la literatura y los diferente meta-análisis realizados(18).

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Una limitación del estudio fue no haber podido realizar el estudio desde la etapa preconcepcional para poder observar y describir el cambio a la adaptación fisiopatológica de las pacientes con y sin factores de riesgo para disfunción tiroidea para así poder influir en el manejo desde esta etapa

Otra limitación fue no haber podido tomar los niveles de TSH en cada uno de los trimestre independientemente si estaban normales y sin factores de riesgo, lo anterior no fue factible debido a al costo para nuestro sistema de salud que es regido por las EPS y que conllevarían a un proceso de glosa.

6.0 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Los valores para el punto de corte óptimo de la hormona tiroidea para estudio de hipotiroidismo en nuestra población fueron un poco más altos que los establecidos internacionalmente, aunque esto ya se encuentra descrito en la literatura para este tipo de población en donde tenemos un alto índice de obesidad, pacientes con antecedentes de abortos y gestantes mayores con edad >30 años que constituyeron los 3 factores de riesgo que más se presentaron en la población a estudio

Por otro lado se apoyó el planteamiento de las diferentes sociedades científicas y se recomienda que la solicitud de la hormona tiroidea solo debe hacerse por indicación en las pacientes que cumplan con alguno de los factores de alto riesgo para disfunción tiroidea y no como una prueba de tamizaje a todas las gestantes

Las recomendaciones específicas después de haber realizado el presente estudio son: primero se debe tener en cuenta que la solicitud de la TSH se debe hacer por indicación y no como prueba de tamizaje a toda la población, teniendo en cuenta los 5 grupos de riesgo que se mencionan en el trabajo y que son de referencia mundial; segundo que se deben tomar los puntos de corte óptimos (p95%) específicos para cada trimestre de gestación para iniciar el manejo indicado de hipotiroidismo con levotiroxina según las guías de manejo establecidas por la ATA; y por último se plantea la posibilidad de continuar con estudios posteriores para ver el impacto en los resultados de costo-beneficio, morbilidad materno perinatal y resultados neonatales, que van a tener el no realizar tamizaje universal y establecer estos puntos de corte específicos para iniciar tratamiento a las pacientes.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Alexander E., Pearce E., Brent G., Rosalind S. Brown R., (2017). Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *THYROID* Volume 27, Number 3 paginas 315-389.
2. Macchia C., Sánchez J., (2007). Hipotiroidismo en el embarazo. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, Vol. 58 - N.4, paginas 316-321.
3. Grob F., Martínez-aGuayo A., (2012). Hipotiroidismo congénito: un diagnóstico que no debemos olvidar. *Revista chilena de Pediatría*, Vol 83 - N.5, paginas 482-491.
4. Spencer L, Bubner T, Bain E, Middleton P., (2015). Screening and subsequent management for thyroid dysfunction pre-pregnancy and during pregnancy for improving maternal and infant health (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 9. Art. No.: CD011263.
5. The American College of Obstetricians and Gynecologists (2015). PRACTICE BULLETIN: Clinical management guidelines for thyroid Disease in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, Vol 125, N. 4, paginas 996-1005.
6. Córdoba N., García H., Builes C.,(2013). Cambios fisiológicos de la función tiroidea en el embarazo: bases para la interpretación de las pruebas tiroideas. *Iatreia* Vol. 26, N.2, paginas 185-196.
7. Suleyman A., Filiz A., Karaismailoglu E. and Dikmen Z. (2016). Gestation specific reference intervals for thyroid function tests in pregnancy. *Clin Chem Lab Med* 2016.
8. Diez J., Iglesias P. y Donnay S. (2014) Disfunción tiroidea y embarazo. *Med Clin (Barc)*. Vol 08 N.007.
9. Donnay S., Balsa J., Álvarez J. (2015). Cost-effectiveness analysis of universal screening for thyroid disease in pregnant women in Spain. *Endocrinol Nutrition* Volumen 62 N.7 Paginas 322-330.
10. Veltri F., Belhomme J., Kleynen P.(2017). Maternal thyroid parameters in pregnant women with different ethnic backgrounds: Do ethnicity-specific reference ranges improve the diagnosis of subclinical hypothyroidism?. *Clinical Endocrinology*. Volumen 86, paginas 830–836.

11. Sekhri T., Agarwal J., Wilfred R. (2016). Trimester specific reference intervals for thyroid function tests in normal Indian pregnant women. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism / Jan-Feb / Vol 20 | Issue 1*
12. Mosso L., Martinez A., Rojas M. (2016). Early pregnancy thyroid hormone reference ranges in Chilean women: the influence of body mass index. *Clinical Endocrinology* volumen 85, paginas 942–948
13. McNeil A., Stanford P. (2015) Reporting Thyroid Function Tests in Pregnancy. *Clin Biochem Rev*, vol 36, N.4, paginas 109-126.
14. Elhaj E., Adam I., Ahmed M. And Lutfi M. (2016). Trimester-specific thyroid hormone reference ranges in Sudanese women. *BMC Physiology*, Vol 16, N:5.
15. Carty D., Doogan F., Welsh P., Dominiczak A., Delles C. (2017). Thyroid stimulating hormone (TSH) !2.5 mU/l in early pregnancy: Prevalence and subsequent outcomes. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 210, paginas 366–369.
16. American Thyroid association (2016). La Enfermedad de la Tiroides y el Embarazo. www.thyroid.org.
17. Zeeshan Javed Z. and Sathyapalan T.(2016). Levothyroxine treatment of mild subclinical hypothyroidism: a review of potential risks and benefits. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, vol 7, N:!, paginas 12-23.
18. Li J., Shen J., Qin L. (2017). Effects of Levothyroxine on Pregnancy Outcomes in Women With yroid Dysfunction: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *ALTERNATIVE THERAPIES*, MAR/APR Vol. 23 N. 2, Pag 49-58.
19. Maraka S., Naykky M., Ospina S., O’Keeffe D.(2016). Effects of Levothyroxine Therapy on Pregnancy Outcomes in Women with Subclinical Hypothyroidism. *THYROID* Vol 14. Pag 1-24.
20. Uchida S., Maruyama T., Kagami M., Miki F., Hihara H. (2017). Impact of borderline–subclinical hypothyroidism on subsequent pregnancy outcome in women with unexplained recurrent pregnancy loss. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, Vol. 43, No. 6, pag 1014–1020.
21. Zhang Y., Wang H., Pan X., Teng W., Shan Z. (2017). Patients with subclinical hypothyroidism before 20 weeks of pregnancy have a higher risk of miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE* journal April 17.

22. Hegedüs L., Brix T. (2017). Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. (2017). *The new england journal of medicine*, Vol 377, N: 7- August 17, pag 700-701.
23. Pop V., Broeren M., Wiersinga W., Stagnaro-Green A. (2017) Thyroid disease symptoms during early pregnancy do not identify women with thyroid hypofunction that should be treated. *Clinical Endocrinology*. Pag 1–6.
24. Maraka S., Mwangi R., McCoy R., Yao X. (2017). Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment. *British Medical Journal*, Vol 356, i6865.
25. Casey B., Thom E., Peaceman A., Varner M., Sorokin Y. (2017). Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. *n engl j med*, vol 376, N:9, pag 815-825.

5. ANEXOS

ANEXO 1. CRONOGRAMA

ACTIVIDAD A REALIZAR	NOV 2017	DIC 2017	ENE 2018	FEB 2018	MAR 2018	ABR 2018	MAY 2018	JUN 2018	JUL 2018	AGO 2018	SEP 2018	OCT 2018	NOV 2018	DIC 2018
1. PROTOCOLO														
PROPUESTA DE INVESTIGACION														
REVISION DE LA BIBLIOGRAFIA														
PRESENTACION DE ANTEPROYECTO														
AJUSTES AL ANTEPROYECTO														
2. INSTRUMENTOS DE RECOLECCION DE DATOS														
CREACION DE INSTRUMENTO RECOLECTOR Y BASE DE DATOS.														
3. EVALUACION POR EL COMITÉ DE ETICA														
4. EJECUCION DEL PROYECTO														
AJUSTES AL ESTUDIO Y RECOLECCION DE DATOS														
5. PROSESAMIENTO Y ANALISIS DE LOS DATOS														
ANALISIS Y PRESENTACION DE LOS DATOS														
CONCLUSION DEL ESTUDIO														
6. REDACCION DEL DOCUMENTO FINAL														
REVISION DEL TRABAJO FINAL														
INFORME FINAL														
7. PUBLICACION														

ANEXO 2. PRESUPUESTO

Rubros y Fuentes	Cantidad	Descripción	Valor Individual	Valor Total en los 14 meses	Otorgado por el apoyo de una entidad
Recurso humano					
Investigador principal	1	Persona encargada de, realizar el protocolo y coordinar la investigación	30 mil pesos/hora 30 horas mes	\$3.600.000	Especialista en formación Universidad del Rosario en la Ummf Clínica Universitaria Colombia
Coinvestigador 1	1	Colaborador y asesor temático	30 mil pesos/hora 30 horas mes	\$3.600.000	Especialista laboral, jefe del servicio de la Ummf Clínica Universitaria Colombia y docente de la Universidad del Rosario
Coinvestigador 2	1	Colaborador y asesor temático	30 mil pesos/hora 30 horas mes	\$3.600.000	Especialista laboral, coordinador científico de la Ummf Clínica Universitaria Colombia y docente de la Fundación Universitaria Sanitas
Total Personal	3			\$10.800.000	
Papelería					
Papel carta	4 resmas (500 hjs c/u)	Elemento para consignar información	13 mil pesos la unidad	\$52.000	Dotación de la Ummf Clínica Universitaria Colombia
Esferos	20	Elemento para consignar información	2 mil pesos la unidad	\$40.000	Dotación de la Ummf Clínica Universitaria Colombia
Cartucho impresora	2 tonner imp. laser	Elemento para consignar información	250 mil pesos	\$500.000	Dotación de la Ummf Clínica Universitaria Colombia
Carpetas	400 carpetas folios	Elemento para archivar información	1 mil pesos	\$400.000	Dotación de la Ummf Clínica Universitaria Colombia
Fotocopias	1000		50 pesos	\$50.000	Dotación de la Ummf Clínica Universitaria Colombia
Equipos.					
Computador	1	Instrumento para registrar y procesar los datos	500 mil pesos	\$500.000	Dotación de la Ummf Clínica Universitaria Colombia
Servicios					
Servicios varios (luz)		Medio para realizar investigación y medio de comunicación	20 mil pesos mes	\$220.000	Dotación de la Ummf Clínica Universitaria Colombia
Laboratorio					
TSH, Acs Antiperoxidasa	300	Prueba diagnóstica a evaluar	100 mil pesos	\$30.000.000	Dotación de la Ummf Clínica Universitaria Colombia
Total				\$42.562.000	

2. FACTORES DE RIESGO DISFUNCION TIROIDEA (Se marcara si como presente el factor de riesgo y no como ausente)

2.1- Tiene una historia previa de enfermedad tiroidea de las relacionadas a continuacion:

1. Historia familiar de enfermedad tiroidea autoinmunitaria o hipotiroidismo ____
2. Antecedentes personales de cirugía tiroidea previa ____
3. Antecedentes personales de irradiación craneocervical ____

2.2- Ha presentado alguno de los sintomas o signos en el embarazo actual sugestivos de enfermedad tiroidea:

1. Bocio (coto) ____
2. Exoftalmia (ojos salidos) ____
3. Sintomas sugestivos de enfermedad tiroidea ____

2.3- Usted presenta o ha tenido un diagnostico de las siguientes enfermedades autoinmunitarias:

1. Presencia de anticuerpos anti-tiroideos ____
2. Diabetes tipo 1 ____
3. Vitiligo ____
4. Insuficiencia suprarrenal ____
5. Hipoparatiroidismo ____
6. Gastritis atrófica ____
7. Anemia perniosa ____
8. Otras cual? _____

2.4- Ha tenido alguno de los siguientes antecedentes obstetricos:

1. Infertilidad ____
2. Historia previa de abortos ____
3. Historia previa de partos preterminos ____

2.5- Usted presenta alguno de "otros" de los siguientes factores de riesgo:

1. Obesidad ____
2. Edad > a 30 años ____
3. Tratamiento actual con amniodarona o litio ____
4. Residencia actual en lugares con sospecha de deficit de yodo ____
5. Exposición < 6 semanas a contrastes con yodo ____

3. VALORES FUNCION TIROIDEA

Fecha de toma de la muestra: ____ / ____ / ____
DD MM AA

3.1- Valor de la TSH: _____

Fecha de toma de la muestra: ____ / ____ / ____
DD MM AA

ANEXO 4. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Investigador principal: Doctor Mauricio Herrera

Co-investigadores: Doctor Henry Botia, Doctor Jaime Arenas, Doctor Milciades Ibañez.

Presidente del comité de ética medica: Eduardo Low Padilla

Comité de ética medica calle 23 # 66-46 sede salitre, teléfono (1)5895377 Ext 571990, E mail comiteetica@unisanitas.edu.co

Institución: Clínica Universitaria Colombia, Unidad de Medicina Materno Fetal.

INVESTIGACION: PUNTO DE CORTE OPTIMO DE LA HORMONA TIROIDEA PARA LA DETECCION DE HIPOTIROIDISMO EN GESTANTES DE LA UNIDAD DE MEDICINA MATERNO FETAL EN LA CLÍNICA UNIVERSITARIA COLOMBIA DURANTE EL 2018

Introducción:

Soy el Doctor Mauricio Herrera, jefe de la Unidad de Medicina Materno Fetal de la Clínica Universitaria Colombia e investigador principal de este protocolo sobre la hormona tiroidea; a continuación le voy a dar información e invitarle a participar de esta investigación y además que cualquier duda que se genere al respecto la puede aclarar con los investigadores que hacen parte del proyecto.

¿Cuál es el propósito del estudio?

El enfermedad tiroidea es la segunda endocrinopatía de presentación en el embarazo después de la diabetes gestacional y corresponde a una tasa importante de complicaciones tanto como para la madre, el feto y el resultado perinatal. La importancia que tiene la detección temprana y manejo precoz de las pacientes con criterios de medicación ya ha sido demostrada ampliamente en la literatura y por ende es de gran relevancia identificar este tipo de pacientes para iniciar un tratamiento oportuno y lograr prevenir las posibles complicaciones que hubieron ocurrido si el diagnostico y el manejo no se hubieran realizado según estos protocolos. El propósito de este estudio es determinar el punto de corte optimo de la hormona tiroidea (TSH) para la detección de hipotiroidismo por trimestre en pacientes gestantes que acuden a cita de alto riesgo obstétrico en la Unidad de Medicina Materno Fetal de la Clínica Universitaria Colombia en la ciudad de Bogotá.

¿Qué tipo de intervención se realizara?

Se tomara la hormona tiroidea (TSH) a todas las gestantes que acudan a su primera cita de de alto riesgo y las que ya la tengan de su control prenatal se les revisara el trimestre en que se tomo y se analizara; luego si esta TSH se encuentra ≥ 2.5 se entregara una orden para la toma de los anticuerpos antiperoxidasa; por otro lado se tomaran los exámenes que se requieran para el estudio de su patología o motivo de consulta inicial y por lo tanto no cambiara el enfoque inicial del estudio por el cual la paciente fue remitida a valoración por la unidad materno fetal.

¿Por qué he sido escogida para la investigación?

Estamos invitando a todas las pacientes que inician controles de alto riesgo en la Unidad de Medicina Materno Fetal de la Clínica Universitaria Colombia para poder determinar el punto de corte óptimo de la hormona tiroidea para la detección de hipotiroidismo en gestantes dentro de nuestra población.

¿La participación es voluntaria?

Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria, usted puede elegir si quiere participar o no. Tanto si elige participar o no, se continuara la atención y el manejo integral de todos los servicios que reciba en esta clínica y nada cambiara. Usted puede cambiar de idea mas adelante y dejar de participar en el estudio aun cuando haya aceptado antes sin ningún problema.

¿Cómo es el proceso de la investigación?

Si decide participar en el estudio durante su primera consulta de alto riesgo en la unidad materno fetal se revisara si tiene el examen de función tiroidea (TSH), si el valor es mayor a 2.5 mUI/min se entregara una orden para realizarse los anticuerpos antiperoxidasa, si el valor esta por debajo de ese punto de corte si continuara el seguimiento con la toma de la nueva TSH en el siguiente trimestre; se aclara que estas ordenes son adicionales a todos los exámenes y ordenes medicas que el especialista de alto riesgo considere para el estudio de la patología por la cual la remitieron, y posteriormente con los resultados se realizara el análisis de la información y todo el protocolo del estudio completo, además de ser necesario si los resultados salieran positivos se iniciara manejo según manejo específico para hipotiroidismo

¿Cuánto dura la investigación?

La investigación dura aproximadamente 6 meses en total, tiempo en el cual se recogerán las muestras de las pacientes y se procesara toda la información de los datos recolectados; sin embargo durante ese tiempo no será necesario tomar otro tipo de examen ni asistir a ninguna consulta adicional como parte del protocolo del estudio en proceso.

¿Trae algún efecto secundario, riesgos o molestias?

Teniendo en cuenta las normas éticas establecidas en la declaración de Helsinki y la resolución N. 008430 de 1993 este estudio es considerado una investigación con riesgo mínimo ya que se emplea una intervención de toma de paraclínicos en muestra de sangre materna que no altera el bienestar de la madre o del feto. Participar en el estudio no implica ningún riesgo ni para usted ni para su bebe en proceso de gestación, tampoco presentara efectos secundarios ni molestias debido a que estos exámenes se tomaran en conjunto con el resto de paraclínicos que se le soliciten dentro de la valoración de alto riesgo obstétrico y no requerirá la toma de una muestra no convencional aparte del suero en sangre rutinario.

¿Tiene algún beneficio?

Participar en el estudio no trae beneficios directos sobre las participantes, pero traerá beneficios directos sobre la población a la cual pertenece, ya que con los resultados del estudio se lograra tener valores propios de nuestra población de la función tiroidea y con estos poder hacer un diagnostico adecuado y por ende dar un manejo temprano en las pacientes que lo requieran para lograr disminuir la morbi-mortalidad materno-perinatal a largo plazo.

¿La información será confidencial?

La información que se recoja en esta investigación se mantendrá confidencial, será puesta fuera del alcance de otras personas ajenas al estudio y nadie sino los investigadores tendrán acceso a ella. No será compartida ni entregada a nadie excepto a los miembros del grupo de investigación y a sus médicos tratantes.

¿Tendré conocimiento de los resultados de la investigación?

Los resultados que obtengamos de la investigación se compartirá con usted antes de que se haga disponible a la comunidad científica. No se compartirá información confidencial o datos personales y se publicaran los resultados en una revista medica para que otras personas interesadas puedan aprender de nuestra investigación.

Derecho a retirarse o negarse:

Usted no tiene que participar en esta investigación sino lo desea, y el negarse a participar no le afectara en ninguna forma la atención en esta clínica; usted tendrá todos los beneficios a los cuales tiene derecho en esta institución. Además en cualquier momento que lo desee puede dejar de participar en la investigación sin perder los derechos como paciente en esta clínica y su tratamiento integral no será afectado en ninguna forma.

A quien contactar:

Si tiene cualquier pregunta adicional posterior al día de la consulta inicial después de haberse iniciado el estudio puede contactarse directamente a la siguiente persona: Nombre: Dr Henry Botia, celular: 3214204732, correo electrónico: henry9431@yahoo.com.

Esta propuesta ha sido revisada y aprobada por el comité de ética medica de la Clínica Universitaria Colombia, que es un comité cuya tarea es asegurarse de proteger de daños a los participantes en la investigación. Si desea averiguar mas sobre el comité, contacte: calle 23 # 66-46 sede salitre, teléfono (1)5895377 Ext 571990, E mail comiteetica@unisanitas.edu.co

He sido invitada a participar en la investigación: PUNTO DE CORTE OPTIMO DE LA HORMONA TIROIDEA PARA LA DETECCION DE HIPOTIROIDISMO EN GESTANTES DE LA UNIDAD DE MEDICINA MATERNO FETAL EN LA CLÍNICA UNIVERSITARIA COLOMBIA DURANTE EL 2018.

Entiendo que tendré que tomarme un examen de sangre adicional a los que me solicite mi medico de alto riesgo para el presente estudio. He sido informada de que no representa ningún tipo de riesgo para mi ni para mi bebe en gestación. Se que no hay beneficios personales y que no tendrá ningún tipo de incentivo. Se me ha proporcionado el nombre y datos personales de un investigador que puede ser fácilmente contactado.

He leído la información proporcionada, he tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas. Me ha quedado claro todo el procedimiento a realizar durante el tiempo que dura el estudio de tal manera:

Consiento voluntariamente formar parte de esta investigación como participante y entiendo que tengo el derecho de retirarme en cualquier momento sin que me afecte en ninguna mi atención medica integral.

Nombre del paciente: _____ Firma: _____

HC: _____ Fecha (Día/mes/año): _____

Nombre del testigo: _____ Firma: _____

Fecha (Día/mes/año): _____

He leído con exactitud el documento del consentimiento informado, el participante ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y confirmo que la paciente ha dado el consentimiento libremente.

Nombre del investigador: _____ Firma: _____

Fecha (Día/mes/año): _____