

**PREVALENCIA DE HIPOTIROIDISMO GESTACIONAL EN UN HOSPITAL
DE ALTA COMPLEJIDAD (POPAYÁN – COLOMBIA), FACTORES
ASOCIADOS Y DESENLACES MATERNO PERINATALES EN EL
PERIODO 2020 – 2021.**

ANDRES MARTIN MELLIZO GAVIRIA

Residente de tercer de ginecología y obstetricia

**INSTITUTO DE POSTGRADOS
PROGRAMA ÁREA FORMATIVA INTEGRAL
UNIVERSIDAD DEL CAUCA
POPAYÁN, CAUCA 2021**

**PREVALENCIA DE HIPOTIROIDISMO GESTACIONAL EN UN HOSPITAL
DE ALTA COMPLEJIDAD (POPAYAN – COLOMBIA), FACTORES
ASOCIADOS Y DESENLACES MATERNO PERINATALES EN EL
PERIODO 2020 – 2021.**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

DIRECTOR CIENTÍFICO:

CESAR AUGUSTO RENDON, MD

Docente del Departamento de ginecología

Especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad del Cauca, Especialista en Cirugía endoscópica ginecológica de la Fundación universitaria de ciencias de la salud.

DIRECTOR METODOLÓGICO:

ROBERTH ALIRIO ORTÍZ MARTINEZ, MD

Especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad del Cauca, Magíster en Epidemiología de la Universidad del Valle

**PREVALENCIA DE HIPOTIROIDISMO GESTACIONAL EN UN HOSPITAL
DE ALTA COMPLEJIDAD (POPAYAN – COLOMBIA), FACTORES
ASOCIADOS Y DESENLACES MATERNO PERINATALES EN EL
PERIODO 2020 – 2021.**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

ANDRES MARTIN MELLIZO GAVIRIA

Residente de tercer de ginecología y obstetricia

GRUPO DE TRABAJO:

Jhon Edison Ijaji Piamba
Médico y cirujano de la Universidad del Cauca

Yohana Katherine Caicedo Cabezas
Médico y cirujano de la Universidad del Cauca

Pedro Alejandro Ardila Fernandez
Médico y cirujano de la Universidad del Cauca

**INSTITUTO DE POSTGRADOS
PROGRAMA ÁREA FORMATIVA INTEGRAL
UNIVERSIDAD DEL CAUCA
POPAYÁN, CAUCA 2021**

El Dr. Roberth Ortíz Martínez, docente en el área de epidemiología en el Departamento de Ginecología, de la Facultad de Ciencias de la Salud, de la Universidad del Cauca y el Dr. Cesar Augusto Rendon, docente del Departamento de Ginecología, de la Facultad de Ciencias de la Salud, de la Universidad del Cauca.

CERTIFICAN:

Que la presente memoria que lleva por título: “PREVALENCIA DE HIPOTIROIDISMO GESTACIONAL EN UN HOSPITAL DE ALTA COMPLEJIDAD (POPAYAN – COLOMBIA), FACTORES ASOCIADOS Y DESENLACES MATERNO PERINATALES EN EL PERIODO 2020 – 2021” del trabajo de investigación del residente de Ginecología y obstetricia: M.D. Andres Martin Mellizo Gaviria, ha sido realizada bajo nuestra dirección, considerándolo en condiciones para optar al título de Especialista en Ginecología y Obstetricia.

Y para que así conste, firmamos la presente en Popayán (Cauca) a los 27 días del mes de septiembre de 2021.



DR ROBERTH ORTÍZ MARTINEZ

Director metodológico.



DR CESAR AUGUSTO RENDON

Director científico.

Popayán, septiembre de 2021

AGRADECIMIENTOS

A los doctores Roberth Ortiz y Cesar Rendon docentes del departamento de Ginecología y Obstetricia y al grupo de trabajo los doctores Jhon Ijaji, Katherine Caicedo y Pedro Ardila, por su inmensa colaboración en la elaboración de este trabajo de investigación, y en general en nuestra formación como especialistas.

Eterna gratitud.

CONTENIDO

	Página
I. Resumen	9
II. Introducción	13
III. Marco teórico	17
IV. Estado del arte.	28
V. Pregunta problema	35
VI. Objetivos.	36
1. Objetivo general.	
2. Objetivo específico	
VII. Metodología de la investigación.	37
1. Diseño del estudio.	
2. Definición de caso.	
3. Definición operativa.	
4. Población y muestra	
5. Criterios de inclusión	
6. Criterios de exclusión	
7. Dificultades del estudio y cómo se afrontaron	
VIII Proceso para recolección y administración de la información	40
1. Diseño y validación del instrumento	
2. Selección y capacitación del equipo para la recolección de la información	
3. Metodología para la obtención de la información	
4. Procesamiento de la información y Control de calidad de datos	
IX Análisis de los datos	43
1. Definición operativa de variables	
2. Variables y análisis estadístico	
X Consideraciones éticas	54
1. Principios fundamentales éticos en este estudio	
2. Consentimiento informado	
XI Presupuesto	57
XII Resultados	59
XIII Discusión	68
XIV Debilidades y fortalezas	71
XV Conclusiones	71
XVI Bibliografía	73
XVII Anexos	90

LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

	Pagina
Tabla 1. Definición operacional de las variables	43
Tabla 2. Características basales de las gestantes con y sin Hipotiroidismo en el embarazo en el HUSJ Popayán, Colombia. 2020-2021.	60
Tabla 3. Diagnóstico de hipotiroidismo gestacional y niveles de TSH de las gestantes en el HUSJ Popayán, Colombia. 2020- 2021.	61
Tabla 4. Análisis bivariado de los factores asociados de gestantes con y sin Hipotiroidismo en el embarazo en el HUSJ Popayán, Colombia. 2020-2021	62
Tabla 5. Indicación de tamizaje, según factores de riesgo y antecedentes de las gestantes con y sin Hipotiroidismo en el embarazo en el HUSJ Popayán, Colombia. 2020- 2021.	63
Tabla 6. Análisis bivariado de las indicaciones de tamizaje, factores de riesgo y antecedentes de las gestantes con y sin Hipotiroidismo en el embarazo en el HUSJ Popayán, Colombia. 2020- 2021.	64
Tabla 7. Resultados adversos maternos de las gestantes con y sin Hipotiroidismo en el embarazo en el HUSJ Popayán, Colombia. 2020-2021.	65
Tabla 8. Resultados adversos neonatales de las gestantes con y sin Hipotiroidismo en el embarazo en el HUSJ Popayán, Colombia. 2020-2021.	66

Tabla 9. Análisis bivariado de los factores asociados a resultados adversos maternos de las gestantes con y sin Hipotiroidismo en el embarazo en el HUSJ Popayán, Colombia. 2020- 2021.	67
Tabla 10. Análisis bivariado de los factores asociados a resultados adversos neonatales de las gestantes con y sin Hipotiroidismo en el embarazo en el HUSJ Popayán, Colombia. 2020- 2021.	67
Figura 1. Subregiones del departamento del Cauca de las gestantes con y sin Hipotiroidismo en el embarazo en el HUSJ Popayán, Colombia. 2020- 2021.	68

LISTADO DE ANEXOS

ANEXO A: Instrumento

ANEXO B: Aval del comité de ética médica del Hospital universitario San José de Popayán

I. RESUMEN

Introducción: El hipotiroidismo es el más frecuente desorden tiroideo durante el embarazo, su importancia parte de requerimiento de una ingesta adicional de yodo en el embarazo y lactancia, debido a que durante el primer trimestre, el feto depende de los niveles de hormonas tiroideas de la madre para su óptimo crecimiento y desarrollo; tanto el hipotiroidismo clínico como el subclínico tienen efectos adversos en el curso del embarazo y en el desarrollo del feto. La prevalencia del hipotiroidismo clínico se encuentra alrededor del 1%, y del subclínico del 2 al 3%, a nivel local la información es limitada, estudios reportan 38% de hipotiroidismo gestacional en 3 clínicas de la región central de Colombia. **Objetivo:** Determinar la prevalencia de hipotiroidismo gestacional en un hospital de alta complejidad (Popayán – Colombia), factores asociados y desenlaces materno perinatales en el periodo en el periodo 2020 – 2021. **Métodos:** Estudio transversal con análisis secundario, incluye gestantes que aportaron tamiz para hipotiroidismo gestacional tomada durante el control prenatal, sin importar la edad gestacional, teniendo en cuenta la clasificación europea 2014 y americana 2017. Se evaluó el universo, con una muestra de 200 en un periodo comprendido de un año, se analizaron variables sociodemográficas y clínicas. Se estimó su prevalencia, para explorar factores asociados se utilizó el Odds Ratio como medida de asociación IC95%. **Resultados:** La prevalencia del hipotiroidismo gestacional fue 26% (IC95%: 20,34 – 32,57) según el enfoque de la guía europea y teniendo en cuenta la guía americana, se encontró menor prevalencia del 14.5% (IC95%: 10,23 – 20,14). No se encontró asociación con las características maternas basales. Respecto a la indicación de tamizaje y factores de riesgo, se documentó

mayor asociación con signos síntomas y el embarazo múltiple previo; los resultados maternos-perinatales fueron similares en ambos grupos. **Conclusiones:** La prevalencia encontrada, varía de acuerdo al punto de corte evaluado, siendo menor cuando se usa lo recomendado por la guía americana, resultados diferentes a otras poblaciones estudiadas; como factor asociado, se encontró relación con la presencia de signos y/o síntomas; se debe evaluar los factores de riesgos en embarazo, para su intervención oportuna.

Palabras claves: “enfermedades de la tiroides” [Mesh]; “embarazo” [Mesh]; “hipotiroidismo” [Mesh]; “hipotiroidismo subclínico” [Mesh]; “resultado del embarazo” [Mesh]; “enfermedades del recién nacido” [Mesh].

ABSTRACT

Introduction: Hypothyroidism is the most frequent thyroid disorder during pregnancy, its importance stems from the requirement of an additional intake of iodine in pregnancy and lactation, because during the first trimester, the fetus depends on the levels of thyroid hormones of the mother for optimal growth and development; both clinical and subclinical hypothyroidism have adverse effects on the course of pregnancy and the development of the fetus. The prevalence of clinical hypothyroidism is around 1%, and the subclinical between 2 and 3%, at the local level the information is limited, studies report 38% of gestational hypothyroidism in 3 clinics in the central region of Colombia. **Objective:** To determine the prevalence of gestational hypothyroidism in a high-complexity hospital (Popayán - Colombia), associated factors

and maternal-perinatal outcomes in the period from 2020 to 2021. **Methods:** Cross-sectional study with secondary analysis, includes pregnant women who provided a screening for Gestational hypothyroidism taken during prenatal control, regardless of gestational age, taking into account the European 2014 and American 2017 classification. The universe was evaluated, with a sample of 200 in a period of one year, sociodemographic and clinical variables were analyzed. Its prevalence was estimated, to explore associated factors the Odds Ratio was used as a 95% CI association measure. **Results:** The prevalence of gestational hypothyroidism was 26% (95% CI: 20.34 - 32.57) according to the approach of the European guideline and taking into account the American guideline, a lower prevalence of 14.5% was found (95% CI: 10, 23-20.14). No association was found with baseline maternal characteristics. Regarding the indication for screening and risk factors, a greater association with signs and symptoms and previous multiple pregnancy was documented; the maternal-perinatal outcomes were similar in both groups. **Conclusions:** The prevalence found varies according to the cut-off point evaluated, being lower when the recommended by the American guide is used, results different from other populations studied; As an associated factor, a relationship was found with the presence of signs and / or symptoms; Risk factors in pregnancy should be evaluated for timely intervention.

Keywords: “thyroid diseases” [Mesh]; “pregnancy” [Mesh]; “hypothyroidism” [Mesh]; “subclinical hypothyroidism” [Mesh]; “pregnancy outcome” [Mesh]; “Infant, Newborn, Diseases” [Mesh].

II. INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo es el más frecuente desorden tiroideo durante el embarazo, es definido por la asociación americana de tiroides como una concentración de hormona estimuladora de la tiroides (TSH) elevada más allá del límite superior del rango de referencia específico del embarazo según cada población. Se puede clasificar en hipotiroidismo franco o clínico (concentraciones elevadas de TSH con concentraciones bajas de T4 libre (T4L)), hipotiroidismo subclínico (concentraciones elevadas de TSH con concentraciones normales de T4L), e hipotiroxinemia aislada (concentraciones normales de TSH con concentraciones bajas de T4L) (1).

Las mujeres durante la gestación y en el período de lactancia requieren de una ingesta adicional de yodo, ya sea en países pobres en yodo o con suficiente yodo. La ingesta recomendada de yodo es de aproximadamente 250 g al día. Durante el primer trimestre, el feto depende de los niveles de hormonas tiroideas de la madre para su óptimo crecimiento y desarrollo; tanto el hipotiroidismo clínico como el subclínico tienen efectos adversos en el curso del embarazo y en el desarrollo del feto (2–4).

La prevalencia del hipotiroidismo clínico se encuentra alrededor del 1%, y del hipotiroidismo subclínico del 2 al 3%, el cual puede alcanzar hasta un 12% o más dependiendo del punto de corte de referencia y de la población estudiada (2,5). En México se reporta prevalencia del 33,9% siendo el hipotiroidismo clínico el 12,8% y el hipotiroidismo subclínico el 21,1% (6). A nivel de Latinoamérica se reporta en Perú el 13,76% de hipotiroidismo subclínico y en Chile con el 35,3% de hipotiroidismo subclínico y 0,6% de hipotiroidismo clínico (5,7). En Colombia la prevalencia no se

conoce, solo se ha realizado un estudio de autoinmunidad en el embarazo con un reporte del 14.29% de anticuerpos positivos.(8)

El hipotiroidismo clínico presenta mayor riesgo de efectos perjudiciales sobre el desarrollo neurocognitivo fetal, parto prematuro, bajo peso al nacer, pérdida del embarazo y menor coeficiente intelectual de los hijos; Presenta requerimiento de UCI neonatal, además se ha reportado hasta un 60% de riesgo de pérdida fetal cuando no se tratan adecuadamente y 22% de riesgo de hipertensión gestacional (1).

El hipotiroidismo subclínico se ha asociado de forma variable con un mayor riesgo de resultados adversos debido a los diferentes límites para definir una concentración elevada de TSH; Se ha reportado mayor riesgo de pérdida fetal en pacientes con anticuerpos negativo con valores de TSH entre 2,5 – 5mU/L comparado con valores por debajo de 2.5mU/L (6,1% vs 3,6%)(9).

Respecto al parto prematuro se ha reportado asociación cuando se presenta antes de las 34 semanas, pero no con parto prematuro antes de las 32, 36 y 37 semanas, el cual se puede deber a que la mayoría de estudios no usaban los mismo criterios de referencia para el hipotiroidismo subclínico, por lo tanto se continúan siendo no concluyentes los hallazgos reportados (9–12).

En la mayoría de los estudios no se ha encontrado relación del aumento de la TSH con los trastornos hipertensivos, excepto un estudio donde se asocia a preeclampsia severa pero no a otras formas de trastornos hipertensivos. (11,13,14).

En varios estudios no se ha encontrado a asociación mortalidad perinatal con los niveles de TSH, sin embargo se ha documentado que se presenta un aumento de riesgo cuando se presenta anticuerpos antiperoxidasa (ATPO) y anticuerpos antitiroglobulina (ATG) positivos (15,16); no se ha encontrado asociación con el bajo peso al nacer o un peso mayor de 4000gr, en un estudio si se documentó la asociación de hipotiroidismo subclínico y bajo peso al nacer (11,16,17).

La recomendación del tamizaje universal debe cumplir varias condiciones, siendo prevalente, asociada a resultados adversos y sea tratable; La Asociación Americana de Tiroides (ATA) recomienda tamizaje solo en las poblaciones de riesgo, debido a que hay escasez de datos que demuestran que el tratamiento del hipotiroidismo subclínico disminuye el riesgo de estas complicaciones. (1)

A pesar de que la Asociación Europea de Tiroides (ETA) no recomienda el tamizaje universal, la sociedad endocrina española favorece su uso rutinario debido a resultados de encuestas donde se documenta gran porcentaje de obstetras que la usan de rutina. (18)

La discusión respecto al tamizaje de rutina vs el tamizaje en pacientes de riesgo surge a partir de los estudios de Negro et al. que evalúan el manejo en pacientes con TSH por encima del límite superior y anticuerpos positivos, sin encontrar diferencias con el grupo de no manejo; así mismo en el estudio de Lazarus et al. no encontraron beneficios para los hijos de la gestante con hipotiroidismo subclínico.

Por lo dicho hasta que no se demuestre que el tratamiento con levotiroxina prevenga los resultados adversos obstétricos no está justificado el tamizaje universal. Por lo tanto las guías actuales sugieren que la concentración sérica de TSH se mida en una etapa temprana del embarazo en mujeres con alto riesgo como: edad > 30 años; síntomas de disfunción tiroidea; ATPO positivos; historia de aborto involuntario; historia de irradiación de cabeza o cuello; antecedentes familiares de disfunción tiroidea; obesidad severa o infertilidad; que residen en un área de insuficiencia de yodo moderada a grave conocida (1,2,19,20).

Teniendo en cuenta que no hay datos en la región, al desconocimiento sobre la prevalencia, nace la necesidad de realizar un estudio en la institución cuya meta es determinar la prevalencia de hipotiroidismo gestacional en una población de gestantes en un hospital de alta complejidad de la ciudad de Popayán, explorar los factores asociados y los desenlaces maternos y perinatales, disminuyendo de esta manera la brecha del conocimiento y establecer medidas de prevención de las complicaciones mediatas y a largo plazo, además es un punto de partida para futuros estudios que tengan como objetivo la evaluación del neurodesarrollo a largo plazo de los recién nacidos.

III. MARCO TEÓRICO

El hipotiroidismo gestacional es una importante patología en la población gestante, se asocia con un mayor riesgo de presentación de resultados adversos materno perinatales debido a la dependencia de hormona tiroidea materna durante la primera mitad de la gestación (25).

Es definido por la asociación americana de tiroides como una concentración de TSH elevada más allá del límite superior del rango de referencia específico del embarazo según cada población. Se clasifica en hipotiroidismo franco o clínico (concentraciones elevadas de TSH con concentraciones bajas de T4 libre (T4L)), hipotiroidismo subclínico (concentraciones elevadas de TSH con concentraciones normales de T4L), e hipotiroxinemia aislada (concentraciones normales de TSH con concentraciones bajas de T4L) (1).

Esta patología tiene diversas etiologías, entre ellas la deficiencia de yodo por ingesta en áreas con yodo insuficiente, el bocio se observa típicamente; diferente a las áreas con suficiente yodo donde se presenta con mayor frecuencia la tiroiditis autoinmune; existen múltiples anticuerpos contra la tiroides medibles, siendo el más común los ATPO. Además existen otras causas secundarias como el hipotiroidismo posquirúrgico, posterior a procedimientos como tiroidectomía o lobectomía, la ablación con yodo radioactivo, secundario a medicamentos como por ejemplo litio y amiodarona, congénito o hipotiroidismo central debido a alteración del eje hipotálamo – hipófisis – tiroides (26).

La tiroides está regulada por el eje hipotalámico-pituitario-tiroideo; En el hipotálamo se sintetiza la hormona liberadora de tirotrópina que estimula las células tirotrópicas en la glándula hipófisis anterior para secretar la TSH. La TSH se une al receptor de TSH en las células foliculares tiroideas y genera la síntesis de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3). La T3 es la forma activa y gran parte su producción es producto de la conversión periférica de T4 a T3 a través de la actividad de la desyodinasas. La desyodinasas tipo 3 tiene como función desactivación de la hormona tiroidea. Estas hormonas se encuentran unidas de manera no covalente a tres proteínas: la globulina de unión a la tiroides (TBG), albúmina y transtiretina, de las cuales la T4 tiene alta afinidad por la TBG (26). Alrededor de un 99% de hormonas tiroideas se transportan unidas a proteínas como la TBG. Durante la gestación ocurre un aumento de los niveles, por lo que se debe aumentar la síntesis de hormonas tiroideas, para garantizar niveles adecuados de hormonas tiroideas libres. (27).

La tiroides fetal se encuentra en las 12 semanas, pero es funcional entre las 18 - 20 semanas donde su eje hipotálamo-pituitaria-tiroides es establecido. Por ende, el feto durante el primer trimestre depende de la producción de hormona tiroidea materna para su neurodesarrollo; Además, la tiroides materna presenta cambios fisiológicos como el aumento del volumen de la tiroides hasta un 10% en áreas con una buena ingesta de yodo y hasta en un 40% en áreas con deficiencia de yodo en casos aislados. Este cambio se asocia a aumento de la producción de hormonas tiroideas en alrededor del 50%, cuyas causas son multifactoriales. La elevación de los niveles de hormona tiroidea total se estabiliza en el segundo trimestre y permanece elevada durante todo el embarazo (27).

La gonadotropina coriónica humana β (β -hCG), tiene un papel importante como regulador debido a que presenta una subunidad α común con la TSH; esto le permite tener acción agonista sobre las células foliculares tiroideas generando un aumento de T4 y T3, adicionalmente produce una retroalimentación negativa que disminuye los niveles de TSH (28–30) .

El yodo no se puede producir de forma endógena y se requiere para la síntesis de la hormona tiroidea. El embarazo produce aumento de excreción renal de yodo, traduciéndose en mayor requerimiento de éste, por lo tanto, se aconseja que embarazadas y lactantes adquieran de 250-500 μ g de yodo en su dieta diariamente (31)

El hipotiroidismo gestacional se asocia a múltiples complicaciones durante la gestación como aborto espontáneo, partos prematuros, hipertensión gestacional, anemia, hemorragia posparto, abrupcio de placenta, parto prematuro, preeclampsia, feto en presentación podálica debido a fracaso de la versión cefálica, muerte fetal y/o neonatal, principalmente en pacientes con hipotiroidismo clínico; El neurodesarrollo de hijo de madre hipotiroideas se ha asociado a bajo peso al nacer, sufrimiento fetal, malformaciones congénitas del sistema de circulación y deterioro del desarrollo neuropsicológico. con un déficit de coeficiente intelectual de 7 puntos en 7 a 9 años en niños de mujeres con hipotiroidismo clínico. También el hipotiroidismo se ha asociado a resultados adversos de forma variable en muchos estudios, con aumento del sufrimiento fetal, desarrollo deficiente de la visión y retraso del desarrollo neurológico (25).

El hipotiroidismo en el embarazo afecta el funcionamiento de diferentes sistemas maternos causando resultados adversos en la madre y el feto. En el caso de la pérdida gestacional temprana, se ha encontrado que la presencia de anticuerpos antitiroideos se asocia a una reactividad autoinmune aumentada en contra de la unidad fetoplacentaria. Existe la teoría de que los anticuerpos antitiroideos sirven como marcadores periféricos de función T anormal y no necesariamente anticuerpos patogénicos que directamente causan la pérdida gestacional(32). Éstos inducen aumento de la respuesta Th1 proinflamatoria con secreción aumentada de interferón gamma, IL-4 e IL-10 y de factor de necrosis tumoral alfa y CD3+/CD4+ lo que sugiere activación de células T en tejido uterino secretoras de citoquinas que interrumpen el embarazo(33–35). Existe migración y aumento de actividad de células natural killer (NK) y citotóxicas NK sugiriendo aporte al fallo reproductivo(36). A su vez, las células B policlonales presentan reactividad cruzada con el tejido trofoblástico placentario e inducen estados protrombóticos, hormonales y desbalance de citoquinas con activación del complemento(37). Por otra parte, la presencia de anticuerpos antitiroideos se ha asociado a déficit de vitamina D, a la cual se atribuye la regulación y activación de genes homeobox como HOXA10, crítico en la regulación del proceso de implantación(38).

La presencia de malformaciones musculoesqueléticas podría explicarse por el papel de las hormonas tiroideas en el desarrollo óseo y muscular(39,40). Las enzimas fetales de óxido nítrico sintasa, contribuyen con la señalización intracelular, regulación del calcio en el corazón y la cardiomiogénesis, por tanto, su expresión alterada puede conducir a defectos cardiacos congénitos(41–45). La regulación del calcio en el corazón se altera por disminución de la ATPasa del retículo sarcoplásmico y aumento del intercambiador sodio/calcio, NCX-1, sin embargo se desconoce cómo

puede afectar en el desarrollo cardíaco(46). Se alteran también factores de crecimiento como activina e inhibina que afectan el desarrollo cardíaco y se asocian con heterotaxia y alteraciones de morfogénesis(47–49)(48,50)). Además, se ha demostrado aumento de triglicéridos y LDL lo que representa un factor de riesgo para defectos cardíacos congénitos(51). Existen también modificaciones y alteraciones de la histona en la metilación del ADN afectando el estado epigenético fetal(52,53). El posible vínculo entre la función tiroidea materna y la enfermedad cardíaca congénita es importante y necesita de más estudios(54). Por otra parte, se ha encontrado un aumento de la presentación de nalgas, dado que la hipotiroxinemia materna durante el embarazo temprano conlleva un alto riesgo de concebir hijos con retardo de desarrollo motor(55), es posible que durante la gestación este efecto en el desarrollo motor ya se encuentre presente(56,57). Se requiere de movimientos fetales adecuados para alcanzar una posición cefálica y el desarrollo del cordón umbilical lo suficientemente largo, por lo tanto, su ausencia se asocia con una tasa aumentada de dicha presentación(58–60). En el caso de la ruptura prematura de membranas ovulares (RPMO), se involucran los anticuerpos anti-TPO, quienes como se ha mencionado, aumentan la liberación de citoquinas proinflamatoria que regulan al alza prostaglandinas y metaloproteinasas de la matriz causando RPMO(61–63). Otro mecanismo por el que el hipotiroidismo genera RPMO es el aumento de la concentración de especies reactivas de oxígeno secundario a la disminución de la capacidad antioxidante(64), aumentando el ion superóxido y causando liberación aumentada de calcio y ácido araquidónico, conllevando a un aumento de la peroxidación lipídica y daño celular(65).

El hipotiroidismo se ha asociado a hipotonía uterina y desórdenes de coagulación causando hemorragia postparto. Las causas de esta hipotonía incluyen intoxicaciones

endógenas, cambio de tejido muscular, impregnación de mixedema, hipovitaminosis (vitamina B1) que afecta la transmisión del impulso nervioso y cambios hidroelectrolíticos que conlleva a cambios de interacción entre actina y miosina dificultando la contracción. La acidosis metabólica también modifica la distribución extracelular de cationes y tiene influencia negativa en las contracciones a través de la disminución de potenciales de membrana con contracciones insuficientes(66).

El aumento de estrés oxidativo secundario a hipotiroidismo en el embarazo, causa también aparición de trastornos hipertensivos del embarazo por sobre expresión de isoformas de superóxido dismutasa que causan desarrollo placentario alterado(67). Durante el embarazo temprano la decidua alberga un ambiente proinflamatorio que soporta la formación de la placenta y un ambiente antiinflamatorio que es inmunotolerante al feto. A medida que avanza la gestación, existe modulación continua del sistema inmune con reducción de las citocinas proinflamatorias y aumento de las contrarreguladoras como IL-10. La mayoría de estudios reportan niveles aumentados maternos de citocinas inducidas por anticuerpos antitiroideos en embarazos complicados por preeclampsia(62,68). Se ha demostrado elevada producción de IL-6 y disminuida de IL-10 en preeclampsia severa, ésta respuesta inflamatoria contribuye a la disfunción endotelial, trombótica y alteraciones metabólicas que han sido observadas en la preeclampsia(69,70).

Se ha encontrado RCIU en estas pacientes, dado que las hormonas tiroideas estimulan la función endocrina de los trofoblastos con producción aumentada de lactógeno placentario y gonadotropina coriónica humana; en la placenta humana, la T3 estimula la producción de 17β estradiol y factor de crecimiento epidérmico (potente mitógeno trofoblástico), indicando un rol en el control del crecimiento

trofoblástico y desarrollo(71,72). En estos embarazos se ha encontrado en las vellosidades terminales proliferación citotrofoblástica reducida y angiogénesis vellosa con disposición aumentada de proteínas de matriz en el estroma velloso(73). La hipoxia y el estrés oxidativo secundarios a hipotiroidismo podrían también causar un aumento en la epinefrina y vasoconstricción y afectar el crecimiento intrauterino(74). Se ha asociado FPEG, esto debido a que las hormonas tiroideas tienen acción anabólica en el metabolismo fetal y afectan la biodisponibilidad fetal de diferentes factores de crecimiento incluido la leptina, prostaglandinas, hormona del crecimiento y factores de crecimiento similares a la insulina(75).

El efecto del hipotiroidismo en el embarazo sobre las anomalías placentarias no está claramente identificado, existen alteraciones ya mencionadas en migración placentaria e invasión que se asocian a mayor tasa de paridad, cesárea previa y procedimientos uterinos previos(76,77). El abruptio de placenta es otro resultado adverso, se ha encontrado inmadurez vellosa y disminución de la vascularización de las vellosidades en placentas hipotiroideas(78); esto aumenta la susceptibilidad de la unión uteroplacentaria a la trombosis y hemorragia(79). Existe una invasión superficial del trofoblasto extraveloso por efecto disminuido de T3 sobre éste, lo que puede generar trombina localmente mediante degradación de matriz extracelular y desencadenar separación placentaria prematura(79–81). Se ha reportado que niveles deficientes de yodo se encuentra relacionados con placenta previa, sin embargo se requiere de más estudios para explorar nuevas asociaciones(82)

El hipotiroidismo puede deteriorar la capacidad fetal de tolerar el estrés, aumentando la incidencia de sufrimiento fetal en el parto(39). En el hipotiroidismo se ha encontrado aumento del estrés oxidativo, asociado a disminución de la capacidad

antioxidante(64). No hay claridad del impacto de esto en el embarazo, sin embargo, se postula que cualquier alteración del sistema inmunitario, respuesta inflamatoria materno-fetal aumenta el riesgo de anoxia(82).

Existe evidencia no concluyente que atribuye la muerte fetal al hipotiroidismo, se requieren de estudios para revelar si la monitorización meticulosa de la función tiroidea y el cumplimiento de las metas desde el principio del embarazo influyen con la evidencia histológica de infartos placentarios y la tasa de nacimientos vivos(79). Las directrices del Royal College of Obstetricians and Gynecologists, recomiendan que las pruebas de función tiroidea constituyan parte de las investigaciones posnatales realizadas para dilucidar la etiología de la muerte fetal(83).

La diabetes gestacional en estas pacientes es secundaria a la resistencia a la insulina desencadenada por alteraciones en la homeostasis de la glucosa(84). Existe inadecuada disposición de glucosa en tejidos periféricos en respuesta a la insulina en estos pacientes, situación dada por múltiples factores. Hay disminución del flujo sanguíneo en el tejido adiposo y muscular lo que es considerado parte del mecanismo patogénico de resistencia a la insulina(85); Se ha encontrado disminución de dicha respuesta por ciclos excesivos de glucosa y ácidos grasos, disminuyendo su habilidad para aumentar la tasa de flujo de sangre a tejidos sensibles(86). Los monocitos expresan isoformas de GLUT en tejido muscular y adiposo, en estas pacientes existe una translocación de GLUT4 en monocitos, lo que disminuye el transporte de glucosa estimulado por insulina(87). Por otra parte, la T3 e insulina tienen un rol sinérgico en la homeostasis de la glucosa, éstas poseen sitios de acción similares en la regulación del metabolismo de la glucosa; Por tanto, un contenido intracelular disminuido de T3 conlleva una inadecuada disposición de glucosa estimulada por insulina(88,89).

Durante el estado postprandial de estas pacientes los niveles plasmáticos de leptina están aumentados y los de adiponectina disminuidos; en el músculo y adipocitos, la adiponectina estimula el uso de glucosa mientras la leptina reduce la toma de glucosa estimulada por insulina, esto respalda el perfil de resistencia de insulina previamente descrito. Adicionalmente, el estado proinflamatorio hipotiroideo puede contribuir a la resistencia a la insulina en el metabolismo de lípidos y glucosa(90).

El hipotiroidismo afecta múltiples sistemas, entre ellos el sistema hematopoyético(91). Se postula que la deficiencia de hierro disminuye la respuesta tirotrópica a la TRH, los niveles séricos de T3 y T4; además, causa un deterioro de la TPO, generando limitación de la síntesis de hormonas tiroideas, con reducción en los niveles circulantes de T3 y T4 total(92–95). En los países industrializados, la prevalencia de la deficiencia de hierro durante el embarazo varía del 24 al 44%(96,97). Es probable que esta deficiencia se asocia con el desarrollo de autoinmunidad tiroidea y trastornos de la tiroides durante el embarazo(93,95,98). Esto podría deberse a la asociación entre los niveles de hierro y la disminución de la actividad de TPO(92). Dado que La TPO es una proteína hemo dependiente, en estados de deficiencia de hierro, la formación de hormonas tiroideas se ve afectada, lo que conduce a una menor producción de fT4 y niveles más altos de TSH(99–101). La deficiencia de hierro también reduce la actividad de otras enzimas que contienen el grupo hemo, como la citocromo oxidasa y la mieloperoxidasa, lo que podría llevar a una reacción cruzada con anticuerpos antitiroideos(92,102).

Los recién nacidos de madre con hipotiroidismo tienen niveles de hormonas tiroideas significativamente bajos, esto podría causar anomalías en la red neuronal, que regula

las funciones cardiorrespiratorias y predisponer a la enfermedad dado que éstas hormonas participan en procesos de neurodesarrollo(103). Participan también en el desarrollo pulmonar por medio de la producción de fosfolípidos del surfactante, particularmente la fosfatidilcolina; sus efectos son sinérgicos con corticosteroides y además aumentan la distensibilidad del pulmón(104). A diferencia de T4 y T3, la TRH atraviesa la placenta y estimula la producción de TSH, lo que a su vez estimula la producción de hormonas fetales(105). La exposición fetal prolongada a una inadecuada función tiroidea se asocia con mayor riesgo de desarrollo pulmonar estructural y funcional subóptimo(106).

El puntaje de APGAR depende de la circulación uteroplacentaria y la oxigenación fetoplacentaria durante el embarazo, éstos son menores en mujeres que han continuado hipotiroideas hasta el término(66) En el estado hipotiroideo el gasto cardiaco no es adecuado, por lo que la circulación uteroplacentaria es insuficiente induciendo una hipoxia fetal crónica, bradicardia fetal, disminución de movimientos fetales e insuficiente tolerancia del feto a la vida externa. Existen estudios que demuestran relación entre las especies reactivas de oxígeno aumentadas y bajos puntajes de APGAR del recién nacido(107).

Adicionalmente, la alta concentración de EROs secundario a hipotiroidismo se ha asociado con bajo peso al nacer, posiblemente por modulación de expresión genética por oxidación de biomoléculas(108).

En el momento del parto, los niveles de anti-TPO en sangre del cordón umbilical se correlacionan con las concentraciones de anti-TPO materno en el tercer trimestre(109); incluso en lactantes con ausencia congénita de TPO, la concentración sérica del cordón umbilical de T4 es entre 25% y 50% de lo normal(110); la T4 materna

desaparece rápidamente de la circulación del recién nacido, con una vida media de aproximadamente 3-4 días(111). Hasta el momento no existe evidencia científica que explique la fisiopatología de la asociación con muerte neonatal.

El neurodesarrollo fetal se ve afectado dado que durante las primeras 12 semanas de embarazo, el feto depende de la hormona tiroidea materna para establecer su actividad metabólica, especialmente el crecimiento axonal, mielinización y diferenciación celular en el sistema nervioso central.(112). En éste estado, sensibilidad de los receptores nucleares a la hormona tiroidea y disponibilidad de T3 intracelular para la unión del receptor nuclear se encuentran reducidas, resultando en una reducción crítica de la fuente de T3 intracelular disponible para el cerebro fetal en desarrollo(113). Una gran cantidad de genes relacionados con la regulación del ciclo y proliferación celular son regulados por las hormonas tiroideas en el cerebro en desarrollo(114). Cuando hay bajos niveles de hormonas tiroideas, se desencadena daño crítico en la arquitectura cerebral, migración neuronal y organización de materia gris con corteza somatosensorial e hipocampo aberrantes(115). La síntesis de proteínas de matriz extracelular depende de las hormonas tiroideas, en deficiencia de las cuales se produce disminución de la proliferación celular y acortamiento de la corteza cerebral(116). La migración neuronal también se ve afectada por disminución de la regulación en la expresión de reelina por T3, observándose heterotopias a nivel cerebral y cerebelar(117). Existe disminución de la expresión de importantes reguladores de diferenciación neuronal y sinaptogénesis además de deficiencias de mielinización y expresión disminuida de proteínas mielinizantes lo que conlleva a reducción de conexiones interhemisféricas y volumen de sustancia blanca(118,119).

Como se mencionó anteriormente, no hay un consenso acerca de cómo hacer el tamizaje de las pacientes siendo tamizaje universal, no tamizar o en pacientes con factores de riesgo. La guías ATA recomienda el tamizaje solo en pacientes de riesgo, y propone un enfoque de acuerdo a diferentes grupos; Especifican los valores de referencia de acuerdo a cada trimestre, primer trimestre: 0.1–2.5 mIU / L; segundo trimestre: 0.2–3.0 mIU / L; tercer trimestre: 0.3–3.0 mIU / L. Recomiendan la realización de ATPO cuando se documente TSH > 2,5 mU / L. Según el enfoque propuesto por la ATA se debe iniciar manejo con Levotiroxina en los siguientes casos: anticuerpos ATPO positivos y TSH mayor que el rango de referencia específico para cada trimestre del embarazo, y cuando se presente ATPO positivos y TSH normal se debe dejar a consideración de medio tratante; Otro escenario es aquellas mujeres con ATPO negativos con una TSH superior a 10.0 mU / L; Mujeres con anticuerpos ATPO negativos con TSH mayores que el rango de referencia específico para cada trimestre del embarazo y por debajo de 10.0 mU / L. No se recomienda la terapia cuando ATPO negativos y TSH por debajo del rango de referencia (1).

IV. ESTADO DEL ARTE

La prevalencia del hipotiroidismo clínico se encuentra alrededor del 1%, y del hipotiroidismo subclínico del 2 al 3%, alcanzando hasta 12% o más dependiendo del punto de corte de referencia y de la población estudiada, además presenta una positividad de anticuerpos del 10 a 15% (2,5). La prevalencia a nivel local no se conoce, sin embargo, un estudio realizado en México reporta prevalencia del 33,9% siendo el hipotiroidismo clínico el 12,8% y el hipotiroidismo subclínico el 21,1% (6).

Otros estudios de países latinoamericanos realizados en Chile reportan el 35,3% de hipotiroidismo subclínico y 0,6% el clínico (7), y en Perú con el 13,76% de hipotiroidismo subclínico, con presencia de disfunción tiroidea autoinmune con el 2,17% (5).

COMPLICACIONES EN EL EMBARAZO

El hipotiroidismo materno se encuentra relacionado con aumento de aborto espontáneo, en el estudio de Abalovich et al. reportan un 60% en hipotiroidismo clínico y 71,4% en HSC en paciente con manejo inadecuado o diagnóstico tardío, además no se reportan casos de aborto en aquellas que reciben manejo adecuado ($p < 0.006$), así mismo se encontró mayor porcentaje de partos que llegaron a término en aquellas que recibieron manejo adecuado (20,8% vs. 92,6%, $p = < 0.006$), siendo mayor la tasa de parto pretérmino en aquellas que recibieron el manejo de forma adecuada (3).

El hipotiroidismo subclínico se ha asociado de forma variable con un mayor riesgo de resultados adversos debido a los diferentes límites para definir una concentración elevada de TSH (1); en el estudio de Su, Pu-Yu et al. reportan aumento en el hipotiroidismo clínico de pérdida fetal OR 13,45 (IC95%: 2,54 – 71,20) y el hipotiroidismo subclínico de sufrimiento fetal 3,65 (1,44 – 9,26) y parto pretérmino OR 3,32 (IC95%: 1,22 – 9,05); además, la hipotiroxinemia aislada se asocia con aumento de aborto espontáneo OR 6,02 (IC95%: 1,25 – 28,96), sufrimiento fetal OR 2,95 (IC95%: 1,08 – 8,05) y feto pequeño para la edad gestacional OR 3,55 (IC95%: 1,01

– 12.83) (120). El estudio de Chen no encontró asociación con el parto pretérmino (17).

Otro estudio que compara embarazos con hipotiroidismo subclínico y eutiroideas antes de las 20 semanas encontraron que el HSC presentó mayor riesgo de aborto espontáneo RR 1.90 (IC95%: 1.59 - 2.27, $P < 0.01$); no reportan diferencias del HSC tratados y mujeres eutiroideas, RR 1,14 (IC95%: 0,82 - 1,58; $p = 0,43$); además, reportan mayor riesgo en HSC y autoinmunidad tiroidea RR 2.47 (IC95%: 1.77- 3.45, $P = < 0.01$) (121). Respecto al parto pretérmino, una revisión sistemática con meta-análisis reporta mayor riesgo para hipotiroidismo clínico RR 1.30 (IC95%: 1.05-1.61, $p = 0.013$), hipotiroidismo subclínico RR 1.36 (IC95%: 1.09-1.68, $p = 0.005$), e hipotiroxinemia aislada RR 1.31 (IC95%: 1.04-1.66, $p = 0.020$) (122).

En el estudio de Meenakshi et al. se encontró en pacientes con hipotiroidismo clínico mayor riesgo de hipertensión inducida por el embarazo RR 3.6 (IC95%: 1.5 - 8.7) ($P = 0.04$), RCIU RR 3.5 (IC95%: 1.1 - 11) ($P = 0.01$) y muerte fetal intrauterina RR 7.6 (IC95%: 2.7 - 21.6) ($P = 0.0004$), no se encontró este hallazgo en el grupo del hipotiroidismo subclínico. También, se documentó una alta tasa de cesárea secundarios a sufrimiento fetal mucho mayor en el grupo con HSC ($p = 0,04$) (123).

Una revisión sistemática comparó el hipotiroidismo subclínico con pacientes eutiroideas, encontrando mayor riesgo de pérdida gestacional RR 2.01 (IC95%: 1.66 - 2.44), abrupcio de placenta RR 2.14 (IC95%: 1.23 - 3.70), ruptura prematura de membranas RR 1.43 (IC95%: 1.04 - 1.95) y muerte neonatal RR 2.58 (IC95%: 1.41 -

4.73) (124). Otro estudio coincide con los hallazgos de ruptura prematura de membranas ovulares, sin embargo, sin diferencias para abruptio de placenta (17).

En el estudio de Hernandez et al. se evaluó las complicaciones asociadas al hipotiroidismo gestacional en mujeres con niveles de TSH 2.5 - 5.0 mIU / L, encontrándose mayor riesgo de pérdida perinatal OR 1.589 (IC95%: 1.085 - 2.329), aborto involuntario OR 1.702 (IC95%: 1.126 - 2.572) y parto prematuro OR 1.39 (IC95%: 1.013 - 1.876), no se reportó diferencias con el grupo de pacientes tratadas con levotiroxina que presentaron TSH > 5 cuando se comparó con el grupo de TSH < 2.5 en el primer trimestre (125).

En el hipotiroidismo clínico y subclínico se encontraron tasas más altas de trastornos hipertensivos siendo el 22% y 15% respectivamente, comparado con la tasa de la población general de 7.6% (126).

En el estudio de Chen et al. se compara el HSC con pacientes eutiroideas reportando hipertensión gestacional OR ajustado 2.243 (IC95%: 1.251 – 4.024; P= 0.007), ruptura prematura de membranas ovulares OR ajustado 6.014 (IC95%: 3.975 – 9.099; P= < 0.001), RCIU OR ajustado 3.336 (IC95%: 1.745 – 6.377; P= < 0.001) (17). Además en otro estudio se encontró en pacientes con hipotiroidismo clínico, mayor riesgo de hipertensión inducida por el embarazo riesgo relativo (RR) 3.6 (IC95%: 1.5 - 8.7; p = 0.04), RCIU RR 3.5 (IC95%: 1.1 – 11; p = 0.01) y muerte fetal intrauterina RR 7.6 (IC95%: 2.7 - 21.6; p = 0.0004), no se encontró este hallazgo en el grupo del hipotiroidismo subclínico. No se encontró diferencia estadística respecto a parto

pretérmino, APGAR < 7 en el minuto 1 o cesárea secundaria a sufrimiento fetal, y complicaciones neonatales. Se documentó una alta tasa de cesárea secundarios a sufrimiento fetal mucho mayor en el grupo con hipotiroidismo subclínico ($p = 0,04$) (123).

En el estudio de Wilson et al. se comparó la disfunción tiroidea subclínica con paciente eutiroides, el cual reporta incidencia del 10.9% de trastornos hipertensivos del embarazo en pacientes con hipotiroidismo subclínico, mayor que las eutiroides e hipertiroides subclínicas; además se encontró asociación significativa con la preeclampsia severa con OR ajustado 1.6 (IC95%: 1.1–2.4; $P .031$), no se encontraron diferencias con el hipertiroidismo subclínico y otras variedades de trastorno hipertensivo (14). Por el contrario, en otro estudio no encuentran diferencias respecto a hipertensión gestacional y preeclampsia severa (127).

Se ha encontrado en HSC un aumento de tres veces el riesgo de desprendimiento de la placenta RR 3.0 (IC95%: 1.1-8.2) (127), con reportes similares al estudio de Abbassi et al. donde se evaluó la presencia de anticuerpos positivos en pacientes eutiroides encontrándose el 6 % con positividad para ATPO, reportando un aumento de tres veces la tasa y mayor asociación con el desprendimiento de placenta OR ajustado 3,4 (IC95%: 1,7-6,7) y sin diferencias respecto a otras complicaciones del embarazo y resultados perinatales (128).

También se encontró mayor prevalencia de presentación de nalgas en mujeres que en la semana 36 presentaron TSH ≥ 2.5 mUI/l (percentil 90) con 11%, comparado

con TSH < 2,5 mUI/l CON 4.8% (P = 0.006) y asociación de OR 2.23 (IC95%: 1.14 – 4.39); No se encontró esta asociación cuando la evaluación fue realizada en la 12 y 24 semana de gestación (129). Así mismo en un estudio reportan relación entre versión cefálica externa cuando se presentan niveles altos de TSH ($p < 0.001$) (130).

En un metanálisis realizado por Gong et al. reportan el hipotiroidismo gestacional con aumento de riesgo de diabetes gestacional OR 1.749 (IC95%: 1.586 – 1.928; $P < 0.001$), con diferencia estadística del hipotiroidismo clínico y subclínico con OR 1.892 (IC95%: 1.679 - 2.132; $p < 0.001$), OR 1.558 (IC95%: 1.292 - 1.877; $p < 0.001$), sin diferencia estadística de la hipotiroxinemia aislada OR 1.394 (IC95: 0.753 - 2.580; $p = 0.291$) (131).

En el estudio de Tuleda et al. reportan aumento de la probabilidad de diabetes gestacional con el aumento del nivel de tirotrópina ($p = 0,002$) (132). También, se ha encontrado un aumento significativo de placenta previa OR 1.44 (IC95%: 1.21 – 1.72) (13), sin embargo, no se ha evidenciado esta asociación en otros estudios (17).

RESULTADOS ADVERSOS NEONATALES Y SU DESARROLLO POSNATAL

En el estudio de Chen et al. encontraron asociación con bajo peso al nacer OR ajustado 2.919 (IC95%: 1.650 – 5.163; $P = < 0.001$), no se presenta asociación con malformaciones (17), sin embargo en otros estudios como el estudio de Su Pu Yu et al. reportan malformaciones evidentes en un 4.2%, siendo la más frecuente en el

sistema circulatorio 37.2% (n =16), de la cuales el 87.5% eran cardiopatías congénitas (n = 14), el hipotiroidismo clínico presentó un riesgo 10.44 veces más que el grupo de referencia. Además se encontró que la hipotiroxinemia aislada presentó 9.12 veces más riesgo de malformaciones músculo esqueléticas, en ese mismo estudio se documentó que el 0.6% de las muertes fetales fueron secundarias a malformaciones congénitas (120).

El estudio de Haddow et al. se encontró disminución de 7 puntos en el coeficiente intelectual de niños de 7 – 9 años de mujeres con hipotiroidismo no tratados en comparación con mujeres eutiroideas (P = 0,005); el 19% de niños de madres con hipotiroidismo no tratado presentaban puntuaciones de IQ menor a 85 comparado con el 5% del grupo control (133), así mismo, se han realizado varios estudios evaluando la presencia de ATPO y resultado perinatales, los cuales reportan resultados similares, pero con muestras pequeñas (134–136). Otros estudios difieren de los resultados mostrados previamente, aunque su evaluación se realizó en un periodo menor de 3 años (137) y 5 años postnatales (138). No hay una evidencia clara y estudios válidos para concluir la asociación y la efectividad de la intervención sobre los resultados neurocognitivos en la descendencia (1)

El impacto posnatal se ha documentado que el hipotiroidismo clínico se ha asociado con aumento de bajo peso al nacer OR 9.05 (IC95%: 1.01 – 80.90); hipotiroidismo subclínico presenta aumento de desarrollo deficiente de la visión OR 5.34 (IC95%:1.09 – 26.16), y retraso en el neurodesarrollo OR 10.49 (1.01–119.19) (120).

V. PREGUNTA PROBLEMA

Cuál es la prevalencia de hipotiroidismo gestacional en un hospital de alta complejidad (Popayán – Colombia), factores asociados y desenlaces materno perinatales en el periodo 2020 – 2021?

VI. OBJETIVOS

1. OBJETIVO GENERAL:

Determinar la prevalencia de hipotiroidismo gestacional en un hospital de alta complejidad (Popayán – Colombia), factores asociados y desenlaces materno perinatales en el periodo 2020 – 2021.

2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Caracterizar socio demográficamente las pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo gestacional
- Determinar la distribución del hipotiroidismo subclínico y clínico
- Identificar los factores asociados al hipotiroidismo gestacional
- Identificar los niveles de hormona estimuladora de la tiroides durante cada trimestre
- Describir los resultados materno perinatales asociados al hipotiroidismo gestacional

VII. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.

1. DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio descriptivo de corte transversal con análisis secundario, se incluyeron gestantes cuyo nacimiento fue atendido en un Hospital público de alta complejidad (Hospital Universitario San José de Popayán- HUSJ), en quienes se dispuso del tamiz para hipotiroidismo en el embarazo durante el periodo de 01 de febrero del 2020 y el 31 de enero del 2021.

Justificación:

1. Obtener registros de prevalencia de hipotiroidismo gestacional disminuyendo de esta manera la brecha del conocimiento y establecer medidas de prevención de las complicaciones mediatas y a largo plazo
2. Este diseño permite abordar varios elementos básicos para determinar los resultados maternos perinatales del hipotiroidismo gestacional
3. Logísticamente más viable, se realizará en una ESE de nivel III
4. Este diseño es relativamente costo - efectivo que otros diseños

2. DEFINICIÓN DE CASO:

Definición de Hipotiroidismo gestacional según guías específicas:

- Guía Europea del 2014: concentración de TSH elevada más allá del límite superior por trimestre fijos (2.5 mU/L en el primero -3.0 mU/L en el segundo y 3.5 mU/L tercer trimestre) (20).

- Guía Asociación Americana de Tiroides (ATA) del 2017: No se dispone de rangos internos o transferibles, por lo tanto, se utiliza el límite superior de 4.0 mU/L (1).

3. DEFINICIÓN OPERATIVA:

Pacientes con diagnóstico de Hipotiroidismo gestacional, sin diagnóstico preexistente de hipotiroidismo, en puerperio de menos de 48 horas que dieron a luz a través de un parto vaginal o cesárea, cuyo parto fue atendido en el Hospital Universitario San José, con producto vivo o muerto con edad gestacional mayor o igual a 24 semanas, edad gestacional dada por ecografía temprana y/o fecha de última menstruación confiable, o examen clínico Capurro realizado por pediatría, primando la ecografía obstétrica.

4. POBLACIÓN Y MUESTRA:

Población objetivo: Pacientes en puerperio del Hospital Universitario San José de Popayán en el periodo comprendido de un año desde inicio de la recolección de los datos.

Población estudio: Pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo gestacional según guías (20), con edad gestacional mayor o igual a 24 semanas en el Hospital Universitario San José de Popayán en el periodo comprendido de un año desde inicio de la recolección de los datos.

MUESTRA: Se seleccionó el universo completo, teniendo en cuenta un estimado anual de alrededor de 3000 pacientes atendidos por partos vía vaginal y cesárea en el Hospital Universitario San José de Popayán.

5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Paciente con tamiz para hipotiroidismo gestacional
- Pacientes con parto vaginal o cesárea manejada en el Hospital Universitario San José durante el periodo establecido, con producto vivo o muerto con edad gestacional mayor o igual a 24 semanas, edad gestacional dada por ecografía temprana y/o fecha de última menstruación confiable, o examen clínico Capurro realizado por pediatría, primando la ecografía obstétrica.
- Pacientes que aceptaron participar en la investigación y se firme consentimiento informado

6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Paciente con enfermedad tiroidea preexistente
- Historias clínicas y evolución incompleta
- Historia clínica cuya información faltante exceda un 10% de las variables.

7. DIFICULTADES DEL ESTUDIO Y CÓMO SE AFRONTARON:

Información incompleta de las historias de ingreso a la unidad de obstetricia y neonatología, esta dificultad se manejó en el momento de la aplicación del

cuestionario donde se indago sobre estos datos ausentes por parte de la persona quien aplicó el cuestionario o el investigador principal.

Dificultad en el entendimiento de las preguntas del cuestionario por parte de las madres, para esto se realizó una prueba piloto que permitió evidenciarlas, lo cual permitió una adaptación cultural del cuestionario a utilizar, a medida que avanzó la investigación se hizo evaluación de calidad.

VIII. PROCESO PARA RECOLECCIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE LA INFORMACIÓN

1. DISEÑO Y VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO:

Una vez obtenido el aval ético institucional y previa autorización para participar en el estudio mediante firma del consentimiento informado se procedió con la recolección de los datos por medio de un instrumento semiestructurado diseñado por los investigadores, revisado por expertos y ajustado por prueba piloto, Se elaboró una base de datos en Excel realizando el control de ingreso de estos a través de reglas de validación a fin de garantizar la confiabilidad y calidad de la información; posteriormente, se llevó al programa Stata versión 10.0, en el que se efectuó el análisis.

Se analizaron las siguientes variables:

Sociodemográficas: Edad, nivel educativo, estrato socioeconómico, zona de residencia, Subregión de procedencia, grupo étnico, peso materno, talla materna, IMC

preconcepcional, peso ganado durante el embarazo, gravidez, partos, cesárea, abortos, mortinato, vivos, ectópico, controles prenatales, edad gestacional de inicio control prenatal.

Diagnóstico: Factores de riesgo, Indicación de tamizaje previo, diagnóstico de hipotiroidismo gestacional, hipotiroidismo clínico y subclínico, hipotiroxinemia aislada, nivel de TSH en el primer, segundo y tercer trimestre, nivel de T4L en el primer, segundo y tercer trimestre, ATPO y antitiroglobulina.

Resultados adversos:

Maternos: Edad gestacional, presentación podálica o de nalgas, parto pretérmino, Patología y/o complicación obstétrica, trastornos hipertensivos del embarazo, hipertensión gestacional, preeclampsia o preeclampsia severa, eclampsia, diabetes gestacional, abrupcio de placenta, placenta previa, feto pequeño para la edad gestacional, RCIU, ruptura prematura de membranas ovulares, muerte fetal.

Perinatal: TSH neonatal, Patología y/o complicación neonatal, APGAR al minuto 1, 5 y 10, peso y talla del recién nacido, perímetro cefálico, líquido amniótico meconiado, síndrome de dificultad respiratoria aguda, retinopatía del prematuro, enterocolitis necrotizante, displasia broncopulmonar, malformaciones congénitas, malformaciones cardiacas, requerimiento de UCIN, Indicación de hospitalización en UCIN, días de estancia hospitalaria en la UCIN, muerte neonatal.

2. SELECCIÓN Y CAPACITACIÓN DEL EQUIPO PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN:

Previo al inicio del estudio se realizó una capacitación de los encuestadores, que permitió determinar las dificultades y su respectiva solución, se hizo entrega del POE y a quién dirigirse en caso de dificultades (investigador principal), una vez se comprobó su capacitación, se procedió con la prueba piloto que permitió evidenciar dificultades sobre todo con la aplicación del cuestionario, con esto se hizo adaptación cultural del cuestionario a utilizar.

3. METODOLOGÍA PARA LA OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN:

Una vez se identificaron las pacientes con tamiz para hipotiroidismo en el embarazo, se explicaron los objetivos y los procedimientos de la investigación, se leyó el consentimiento informado y se obtuvo la firma de este y se les aplicó el cuestionario a las pacientes que aceptaron participar. El ambiente en el cual se aplicaron estos formatos fue el servicio de hospitalización de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario San José, garantizando la privacidad y tranquilidad de las madres. Además, se complementó la recolección de la información a partir de la historia clínica institucional.

4. PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD DE DATOS:

Se hizo control de calidad de los datos mediante la capacitación de los encuestadores, entrega del POE, revisión de todo el material que permitió llenar datos faltantes cuando fue necesario, respecto a los datos se elaboró una base de datos y se hizo control de ingreso de estos, a través de reglas de validación de los valores introducidos en el formulario para garantizar la confiabilidad de los datos (programa Excel), posteriormente se llevó al programa Stata versión 10.0, en el que finalmente se efectuó el análisis de la información.

IX. ANÁLISIS DE LOS DATOS

1. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

En la tabla 1 a continuación se presenta la definición operacional de las variables utilizadas, en la última columna de la tabla se indica el método de recolección de información que se realizó, para la operalización se tuvo en cuenta el modelo Biopsicosocial

Tabla 1. Definición operacional de las variables				
Nombre De la variable	Definición operativa	Naturaleza y nivel de medición	Nivel operativo	Método de recolección
Sociodemográficas				
1. Edad	Años cumplidos de la participante del estudio	Cuantitativa Continua	Años cumplidos	Historia clínica
2. Nivel educativo	Último año escolar cursado y aprobado por el participante en el momento de la encuesta	Cualitativa discreta	Años cursados	Encuesta

3. Estrato socioeconómico	Estrato socioeconómico donde se encuentra ubicada la residencia habitual del participante del estudio	Cualitativa Categoría	1. Estrato uno (bajo-bajo) 2. Estrato dos bajo 3. Estrato tres (medio bajo) 4. Estrato cuatro (medio) 5. estrato cinco (medio alto) 6- estrato seis (alto)	Encuesta
4. Zona de Residencia	Es el lugar geográfico donde la persona, además de residir en forma permanente, desarrolla generalmente sus actividades familiares sociales y económicas	Cualitativa Categoría	0. Urbano 1. Rural	Encuesta
5. Subregión del departamento del Cauca	Subregión del departamento del Cauca de origen de la participante del estudio	Cualitativa Categoría	1. Pacífico 2. Centro 3. Norte 4. Oriente 5. Macizo 6. Sur 7. Piedemonte Amazónico	Encuesta
6. Grupo étnico	Grupo étnico al que pertenece la participante del estudio	Cualitativa Categoría	0-Blanco 1- mestizo 2- Indígena 3- negro 4- otro	Encuesta
7. Peso materno	Hace referencia al peso en kilogramos de la participante del estudio antes del parto	Cuantitativa continua	Kilogramos	Historia clínica
8. Talla materno	Hace referencia a la talla en centímetros de la participante del estudio antes del parto	Cuantitativa continua	Centímetros	Historia clínica
9. IMC Preconcepcional	IMC (kg/m ²) previo a la concepción	Cualitativa Categoría	1. < 18.5 (Bajo peso) 2. 18.5 – 24.9 (Normal)	Encuesta

			<p>3. 25 – 29.9 (Sobrepeso)</p> <p>4. \geq 30- 34.9 (Obesidad G I)</p> <p>5. IMC \geq 35- 39.9 (Obesidad G II)</p> <p>6. IMC \geq 40 (Obesidad G III)</p>	
10. Peso ganado durante el embarazo	Hace referencia a la ganancia de peso durante el embarazo de la participante del estudio antes del parto	Cuantitativa continua	Kilogramos	Encuesta
11. Gravidez	Número de embarazos incluyendo nacidos vivos, abortos, nacidos muertos, ectópicos y su vía de evacuación: cesárea o parto. Incluido la actual gestación.	Cuantitativa discreta	Número de gestaciones contando la actual	Historia clínica
12. Partos	Número de embarazos cuya vía de evacuación fue el parto vaginal	Cuantitativa discreta	Número de gestaciones evacuadas por parto vaginal	Historia clínica
13. Cesárea	Número de embarazos cuya vía de evacuación fue el parto por cesárea	Cuantitativa discreta	Número de gestaciones evacuadas por parto por cesárea	Historia clínica
14. Abortos	Número de embarazos terminados en aborto, feto con peso menor de 500 gramos y/o menor de 22 semanas	Cuantitativa discreta	Numero de gestaciones terminadas en aborto	Historia clínica
15. Mortinato	Número de embarazos terminados en mortinato, feto con peso 500 gramos o más y/o 22 semanas o mas	Cuantitativa discreta	Numero de gestaciones terminadas en mortinato	Historia clínica

16. Vivos	Número de hijos vivos que la gestante ha tenido	Cuantitativa discreta	Número de hijos nacidos vivos	Historia clínica
17. Ectópico	Número de embarazos ectópicos (embarazo anormal por fuera del útero) que la gestante ha tenido	Cuantitativa discreta	Número de ectópicos	Historia clínica
18. Controles prenatales (CPN)	Número de controles médicos recibidos durante el embarazo.	Cuantitativa discreta	Número de controles	Encuesta
19. Edad gestacional de inicio de control prenatal	Semanas de gestación cumplidas al inicio del control prenatal	Cuantitativa discreta	Número de días de embarazo al momento del inicio de control prenatal	Historia clínica
Diagnostico				
20. Factores de riesgo	Factores asociados a enfermedad tiroidea	Cualitativa categórica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Antecedentes de hipotiroidismo / hipertiroidismo 2. Síntomas / signos actuales de disfunción tiroidea 3. Positividad de anticuerpos tiroideos conocidos o presencia de bocio. 4. Antecedentes de radiación en la cabeza o cuello o cirugía previa de tiroides. 5. Edad > 30 años 6. Diabetes tipo 1 u otros trastornos autoinmunes. 7. Antecedentes de pérdida del embarazo, parto prematuro o infertilidad. 	Historia clínica

			8. Embarazos previos múltiples (≥ 2) 9. Antecedentes familiares de enfermedad tiroidea autoinmune o disfunción tiroidea 10. Obesidad mórbida ($IMC \geq 40$ kg / m ²) 11. Uso de amiodarona o litio, o administración reciente de contraste radiológico yodado 12. Residir en un área de insuficiencia de yodo moderada a grave conocida.	
21. Indicación de tamizaje previo	Presencia o ausencia de antecedente o síntoma para tamiz	Cualitativa categórica	0- No 1- Si	Historia clínica
22. Diagnostico hipotiroidismo gestacional	TSH que supera los límites por trimestre: -I: ≥ 2.5 mU/l -II: ≥ 3.0 mU/l -III: ≥ 3.5 mU/l	Cualitativa categórica	0- No 1- Si	Historia clínica
23. Hipotiroidismo clínico	Hace referencia a la concentración elevada de TSH, con concentración de T4L disminuida	Cualitativa categórica	0- No 1- Si	Historia clínica
24. Hipotiroidismo subclínico	Hace referencia a la concentración elevada de TSH, con concentración de T4L normal.	Cualitativa categórica	0- No 1- Si	Historia clínica
25. Hipotiroxinemia aislada	Hace referencia a la concentración normal de	Cualitativa categórica	0- No 1- Si	Historia clínica

	TSH con concentración de T4L disminuida			
26. Nivel de TSH en el primer trimestre	Hace referencia a la concentración de TSH μ UI/ml - mU/l durante el primer trimestre	Cuantitativa continua	Valor de TSH durante el primer trimestre	Historia clínica
27. Nivel de TSH en el segundo trimestre	Hace referencia a la concentración de TSH μ UI/ml - mU/l durante el segundo trimestre	Cuantitativa continua	Valor de TSH durante el primer trimestre	Historia clínica
28. Nivel de TSH en el tercer trimestre	Hace referencia a la concentración de TSH μ UI/ml - mU/l durante el tercer trimestre	Cuantitativa continua	Valor de TSH durante el tercer trimestre	Historia clínica
29. Nivel de T4L en el primer trimestre	Hace referencia a la concentración de T4L ng/dl durante el primer trimestre	Cuantitativa continua	Valor de T4L durante el primer trimestre	Historia clínica
30. Nivel de T4L en el segundo trimestre	Hace referencia a la concentración de T4L ng/dl durante el segundo trimestre	Cuantitativa continua	Valor de T4L durante el segundo trimestre	Historia clínica
31. Nivel de T4L en el segundo trimestre	Hace referencia a la concentración de T4L ng/dl durante el tercer trimestre	Cuantitativa continua	Valor de T4L durante el tercer trimestre	Historia clínica
32. Anticuerpos antiperoxidasa	Hace referencia a la presencia de anticuerpos positivos según el valor de referencia del laboratorio.	Cualitativa categórica	0- Negativo 1- Positivo 2- Sin reporte	Historia clínica
33. Anticuerpos antitiroglobulina	Hace referencia a la presencia de anticuerpos positivos según el valor de referencia del laboratorio.	Cualitativa categórica	0- Negativo 1- Positivo 2- Sin reporte	Historia clínica

Resultados Adversos				
Maternos				
34. Edad gestacional	Hace referencia al número de días y/o semanas transcurridos desde la gestación	Cuantitativa discreta	Número de días de embarazo al momento del parto	Historia clínica
35. Presentación podálica o de nalgas.	Hace referencia al polo fetal de nalgas presentado en la pelvis femenina durante el parto	Cualitativa categórica	0- No 1- Si	Historia clínica
36. Parto pretérmino	Hace referencia al diagnóstico de parto pretérmino en esta gestación	Cualitativa categórica	0- No 1- Si	Historia clínica
37. Patología y/o complicación obstétrica	Hace referencia a la presencia de alguna patología o complicación durante la gestación.	Cualitativa categórica	0- No 1- Si	Historia clínica
38. Trastornos hipertensivos del embarazo	Hace referencia a la presencia de trastornos hipertensivos durante la gestación.	Cualitativa categórica	0- No 1- Si	Historia clínica
39. Hipertensión gestacional	Hace referencia al diagnóstico de hipertensión gestacional en esta gestación	Cualitativa categórica	0- No 1- Si	Historia clínica
40. Preeclampsia/ Preeclampsia severa	Hace referencia al diagnóstico de preeclampsia y/o preeclampsia severa en esta gestación, incluyendo preeclampsia atípica	Cualitativa categórica	0- No 1- Si	Historia clínica
41. Eclampsia	Hace referencia al diagnóstico de	Cualitativa categórica	0- No 1- Si	Historia clínica

	eclampsia en esta gestación			
42. Diabetes gestacional	Hace referencia al diagnóstico de diabetes gestacional en esta gestación	Cualitativa categórica	0- No 1- Si	Historia clínica
43. Abruption de placenta	Hace referencia al diagnóstico de abruption de placenta en esta gestación	Cualitativa categórica	0- No 1- Si	Historia clínica
44. Placenta previa	Hace referencia al diagnóstico de placenta previa en esta gestación	Cualitativa categórica	0- No 1- Si	Historia clínica
45. Feto pequeño para la edad gestacional	Hace referencia al diagnóstico de feto pequeño para la edad gestacional en esta gestación	Cualitativa categórica	0- No 1- Si	Historia clínica
46. Restricción de crecimiento intrauterino (RCIU)	Hace referencia al diagnóstico de RCIU en esta gestación	Cualitativa categórica	0- No 1- Si	Historia clínica
47. Ruptura prematura de membranas	Hace referencia al diagnóstico de ruptura prematura de membranas ovulares en esta gestación	Cualitativa categórica	0- No 1- Si	Historia clínica
48. Muerte fetal	Hace referencia a la muerte intrauterina con edad gestacional mayor a 24 semanas	Cualitativa categórica	0-No 1-Si	Historia clínica
Perinatales				
49. TSH neonatal	Hace referencia a la concentración de TSH $\mu\text{UI/ml}$ - mUI/l del recién nacido	Cuantitativa continua	Valor de TSH durante del recién nacido	Historia clínica

50. Patología y/o complicación neonatal	Hace referencia a la presencia de alguna patología o complicación del recién nacido.	Cualitativa categórica	0- No 1- Si	Historia clínica
51. APGAR al minuto 1	Hace referencia a la escala de adaptabilidad del neonato al medio extrauterino al 1er minuto.	Cualitativa categórica	0- ≥ 7 1- < 7	Historia clínica
52. APGAR al minuto 5	Hace referencia a la escala de adaptabilidad del neonato al medio extrauterino al 5to minuto.	Cualitativa categórica	0- ≥ 7 1- < 7	Historia clínica
53. APGAR al minuto 10	Hace referencia a la escala de adaptabilidad del neonato al medio extrauterino al 10mo minuto.	Cualitativa categórica	0- ≥ 7 1- < 7	Historia clínica
54. Peso del recién nacido	Hace referencia al peso del recién nacido en el momento del parto	Cuantitativa continua	Peso del recién nacido en gramos	Historia clínica
55. Talla del recién nacido	Hace referencia a la talla del recién nacido en el momento del parto	Cuantitativa continua	Talla del recién nacido en centímetros	Historia clínica
56. Perímetro cefálico	Hace referencia al perímetro cefálico del recién nacido en el momento del parto	Cuantitativa continua	Perímetro cefálico del recién nacido en centímetros	Historia clínica
57. Líquido amniótico meconiado.	Hace referencia a la presencia o no de meconio en el líquido amniótico.	Cualitativa categórica	0- No 1- Si	Historia clínica
58. Síndrome de dificultad respiratoria aguda	Hace referencia a la presencia de SDRA	Cualitativa categórica	0-No 1-Si	Historia clínica

59. Retinopatía del prematuro	Hace referencia a la presencia de retinopatía del prematuro	Cualitativa categórica	0-No 1-Si	Historia clínica
60. Enterocolitis necrotizante	Hace referencia a la presencia de enterocolitis necrotizante	Cualitativa categórica	0-No 1-Si	Historia clínica
61. Displasia broncopulmonar	Hace referencia a la presencia de displasia broncopulmonar	Cualitativa categórica	0-No 1-Si	Historia clínica
62. Malformaciones congénitas	Hace referencia a la presencia de malformaciones de ojos, orejas, cara, Sistema nervioso, circulatorio, urinario, reproductivo, musculo esquelético o cualquier otro órgano al examen físico realizado por el pediatra.	Cualitativa categórica	0-No 1-Si	Historia clínica
63. Malformaciones cardiacas	Hace referencia a la presencia de malformaciones del sistema cardiovascular diagnosticado por el pediatra.	Cualitativa categórica	0-No 1-Si	Historia clínica
64. Requerimiento de unidad de cuidados intensivos neonatales	Hace referencia al requerimiento de UCIN, establecido por el pediatra.	Cualitativa categórica	0-No 1-Si	Historia clínica
65. Indicación de hospitalización en UCIN	Hace referencia a la indicación por la cual requiere de UCIN, establecida por el pediatra.	Cualitativa nominal	Indicación de hospitalización	Historia clínica
66. Días de estancia hospitalaria en la UCIN	Hace referencia al número de días de estancia hospitalaria del recién nacido en la UCIN	Cuantitativa discreta	Número de días en la UCIN	Historia clínica

67. Muerte neonatal	Hace referencia a la muerte del recién nacido antes del egreso hospitalario	Cualitativa categórica	0-No 1-Si	Historia clínica
---------------------	---	------------------------	--------------	------------------

2. VARIABLES Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para determinar la prevalencia se tomó como numerador el total de gestantes con tamiz positivo para hipotiroidismo gestacional y como denominador el número total de gestantes analizadas. Las variables se analizaron individualmente, desde el punto de vista exploratorio, para mirar la normalidad de su distribución e identificar valores extremos y perdidos que pudieran incidir en el resultado; posteriormente se comparó el grupo de gestantes con hipotiroidismo gestacional con aquellas sin hipotiroidismo gestacional. Se obtuvo como medida de asociación Odds Ratio (OR) y su respectivo intervalo de confianza (IC) al 95%, se realizó un análisis bivariado por regresión logística binomial para establecer los posibles factores asociados a hipotiroidismo gestacional. Se utilizó la prueba t de Student para variables continuas con distribución normal previo análisis de varianza, para las de distribución no normal se utilizó la U de Mann-Whitney previa aplicación de test de normalidad de Shapiro Wilk y chi cuadrado o Fisher según correspondiera. Es de anotar que las variables continuas se categorizaron para ser introducidas a los análisis.

X. CONSIDERACIONES ÉTICAS

PRINCIPIOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

El presente estudio se realizará en seres humanos aplicando los principios fundamentales de la ética; no maleficencia, beneficencia, autonomía y justicia con el objetivo de guiar el desarrollo de conductas dentro del proceso de investigación, a la luz de que prevalezca el criterio del respeto a la dignidad de cada individuo, la protección de sus derechos y su bienestar por lo que se protegió la privacidad del individuo, sujeto de investigación.

Principio de Beneficencia: Los resultados tendrán como beneficiarios a las pacientes y recién nacidos de mujeres con diagnósticos de hipotiroidismo gestacional; se espera generar conocimiento de la implementación de dicho protocolo, permitiendo la recuperación rápida después de los procedimientos quirúrgicos ginecológicos mayores.

Principio de no maleficencia: en el presente proyecto no se realizará intervención alguna, además se garantizará la confidencialidad de la información obtenida de las historias clínicas, la confidencialidad en el manejo de registros clínicos estará a cargo del investigador principal quien velará por la custodia de estos. La investigación contará con el aval del Comité de Ética de la institución donde se realizará el estudio (HUSJ). Se respetará la confidencialidad de la información registrada en las Historias clínicas, Con el fin de asegurar confidencialidad se omitirán nombres de las personas que han suministrado la información según artículo 8 de la resolución 8430, los datos de los registros serán manejados por número consecutivo y el número de la HC será

encriptado, el uso de la información del estudio será estrictamente para los fines de la investigación y serán custodiados por el investigador principal.

Principio de autonomía: Por respeto a las personas y su derecho a la confidencialidad y privacidad para la elaboración de esta investigación se solicitará permiso a los comités de ética del Hospital Universitario San José al presentar el anteproyecto de la investigación donde se exponen los objetivos y los alcances del mismo con el fin de ser aprobada la actividad.

Principio de Justicia: En el estudio no se publicarán nombres ni números de historia; se mantendrán en reserva y únicamente serán conocidos por el investigador. Los resultados serán reportados anónimamente y de manera que no exista forma alguna de identificación a fin de proteger la privacidad del paciente.

Los investigadores, los colaboradores: El equipo de investigación cuenta con la suficiente idoneidad, calidad y trayectoria para desarrollar la investigación, no presentan conflictos de interés, tienen un alto grado de compromiso y respaldo institucional. El interés de los investigadores será principalmente de aporte al conocimiento de un problema de salud, además del reconocimiento académico por los logros que se obtengan.

La investigación: Estudio observacional de corte transversal con análisis secundario y la metodología del proyecto responden a la rigurosidad científica establecida por la academia, lo que garantiza la validez de los resultados con las limitantes que puedan

tener este tipo de estudios, se tomará un muestreo consecutivo desde el 1 de agosto del 2019 al 31 de julio 2020.

Clasificación de las investigaciones De acuerdo con el Artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud hoy Ministerio de la Protección Social, en la cual se establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, el estudio se clasifica como investigación de mínimo riesgo, dado que los datos proceden de fuentes secundarias es decir de la historia clínica de ingreso de obstetricia suministradas por la ESE (registros clínicos) y de fuentes primarias ya que el desarrollo de la propuesta implica la aplicación del cuestionario, la cual es por auto diligenciamiento. Por lo tanto, el proyecto implica riesgo mínimo para quien participe en él, ya que la información recolectada se basará en registros (fuente secundaria) y en la aplicación de cuestionarios (fuente primaria).

Esta investigación tiene como principales beneficiarios las mujeres sometidas a procedimientos quirúrgicos ginecológicos mayores, será útil para los tomadores de decisiones y los encargados de la atención en el servicio de Ginecología y Obstetricia. Con estos hallazgos se podrán reformular políticas y reestructurar el funcionamiento de los programas en el servicio. De esta manera los resultados que se obtengan en esta investigación serán insumos de importancia para la generación de conocimiento, planeación, desarrollo de los procedimientos ginecológicos mayores.

XI PRESUPUESTO

Tabla 1. (Formato PM-IV-6-FOR-16). Descripción de los gastos de personal (en \$)

NOMBRE DEL INVESTIGADOR / EXPERTO/ AUXILIAR	FORMACIÓN ACADÉMICA	FUNCIÓN DENTRO DEL PROYECTO	DEDICACIÓN (Hs/Semana)	RECURSOS						TOTAL	
				RECURSOS PROPIOS INVESTIGADOR	CONTRAPARTIDA UNICAUCA		CONTRAPARTIDA ENTIDAD N1		CONTRAPARTIDA ENTIDAD N2		
					EFFECTIVO	ESPECIE	EFFECTIVO	ESPECIE	EFFECTIVO		ESPECIE
Andres Martin Mellizo Gaviria	Estudiante posgrado	Investigador	8	\$ 16.224.000							\$ 16.224.000
Jhon Edison Ijaji Piamba	Medico general	Investigador	2	\$ 4.056.000							\$ 4.056.000
Yohana Katherine Caicedo Cabezas	Medico general	Investigador	2	\$ 4.056.000							\$ 4.056.000
Pedro Alejandro Ardila Fernandez	Medico general	Investigador	2	\$ 4.056.000							\$ 4.056.000
Roberth Alirio Ortiz Martinez	Especialista	Asesor metodologico	2			\$ 5.070.000					\$ 5.070.000
Cesar Augusto Rendon	Especialista	Aseso científico	2			\$ 5.070.000					\$ 5.070.000
											\$ -
											\$ -
TOTAL				\$ 28.392.000	\$ -	\$ 10.140.000	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 38.532.000

Tabla 2. (Formato PM-IV-6-FOR-16). Descripción de los equipos (en \$)

EQUIPO	JUSTIFICACIÓN	RECURSOS						TOTAL		
		RECURSOS PROPIOS		CONTRAPARTIDA UNICAUCA		CONTRAPARTIDA ENTIDAD N1			CONTRAPARTIDA ENTIDAD N2	
		TOTAL	EFFECTIVO	ESPECIE	EFFECTIVO	ESPECIE	EFFECTIVO		ESPECIE	
Computador portatil Dell	Elaboracion de documentos		\$ 3.900.000							\$ 3.900.000
Computador portatil HP	Construccion de instrumentos, recolectar informacion	\$ 100.000								\$ 100.000
Impresora HP	Impresión documentos	\$ 30.000								\$ 30.000
Tablet samsung galaxy TAB E 9,6"	recolectar informacion		\$ 700.000							\$ 700.000
										\$ -
										\$ -
										\$ -
TOTAL		\$ -	\$ 130.000	\$ 4.600.000	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 4.730.000

Tabla 3. (Formato PM-IV-6-FOR-16). Descripción del software (en \$)

SOFTWARE	JUSTIFICACIÓN	RECURSOS						TOTAL		
		ENTIDAD FINANCIADORA		CONTRAPARTIDA UNICAUCA		CONTRAPARTIDA ENTIDAD N1			CONTRAPARTIDA ENTIDAD N2	
		IVA	TOTAL	EFFECTIVO	ESPECIE	EFFECTIVO	ESPECIE		EFFECTIVO	ESPECIE
STATA 14				\$ 682.245						\$ 682.245
										\$ -
										\$ -
										\$ -
										\$ -
										\$ -
										\$ -
TOTAL		\$ -	\$ -	\$ 682.245	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 682.245

Tabla 4. (Formato PM-IV-6-FOR-16). Descripción de los materiales e insumos (en \$)

MATERIALES E INSUMOS*	JUSTIFICACIÓN	RECURSOS								TOTAL
		ENTIDAD FINANCIADORA		CONTRAPARTIDA UNICAUCA		CONTRAPARTIDA ENTIDAD N1		CONTRAPARTIDA ENTIDAD N2		
		IVA	TOTAL	EFFECTIVO	ESPECIE	EFFECTIVO	ESPECIE	EFFECTIVO	ESPECIE	
Resma de papel	Gestion documental			\$ 40.000						\$ 40.000
Tintas para impresora	Impresion			\$ 200.000						\$ 200.000
Material oficina	Gestion documental			\$ 100.000						\$ 100.000
Memoria USB	Informacion digital			\$ 20.000						\$ 20.000
Disco duro externo	Archivo digital			\$ 200.000						\$ 200.000
										\$ -
										\$ -
TOTAL		\$ -	\$ -	\$ 560.000	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 560.000

Tabla 5. (Formato PM-IV-6-FOR-16). Descripción de los impresos (en \$)

IMPRESOS	JUSTIFICACIÓN	RECURSOS								TOTAL
		ENTIDAD FINANCIADORA		CONTRAPARTIDA UNICAUCA		CONTRAPARTIDA ENTIDAD N1		CONTRAPARTIDA ENTIDAD N2		
		IVA	TOTAL	EFFECTIVO	ESPECIE	EFFECTIVO	ESPECIE	EFFECTIVO	ESPECIE	
Fotocopias, instrumentos y consentimientos informados	Recoleccion de informacion			\$ 100.000						\$ 100.000
										\$ -
										\$ -
										\$ -
										\$ -
										\$ -
TOTAL		\$ -	\$ -	\$ 100.000	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 100.000

Tabla A. Presupuesto global de la propuesta por fuentes de financiación (en \$)

RUBROS	FUENTES								TOTAL
	RECURSOS PROPIOS		UNIVERSIDAD DEL CAUCA		ENTIDAD N1		ENTIDAD N2		
		TOTAL	EFFECTIVO	ESPECIE	EFFECTIVO	ESPECIE	EFFECTIVO	ESPECIE	
PERSONAL	\$ -	\$ 28.392.000	\$ -	\$ 10.140.000	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 38.532.000
EQUIPOS	\$ -	\$ 130.000	\$ 4.600.000	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 4.730.000
SOFTWARE	\$ -	\$ -	\$ 682.245	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 682.245
MATERIALES E INSUMOS	\$ -	\$ -	\$ 560.000	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 560.000
IMPRESOS	\$ -	\$ -	\$ 100.000	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 100.000
PUBLICACIONES Y PATENTES	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -
BIBLIOGRAFIA	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -
SERVICIOS TÉCNICOS	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -
CAPACITACIÓN	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -
VIAJES	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -
SALIDAS DE CAMPO	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -
EVENTOS ACADEMICOS	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -
OTROS	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -
SUBTOTAL COSTOS DIRECTOS	\$ -	\$ 28.522.000	\$ 5.942.245	\$ 10.140.000	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 44.604.245
ADMINISTRACIÓN	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -
EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -
TOTAL	\$ -	\$ 28.522.000	\$ 5.942.245	\$ 10.140.000	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 44.604.245

Tabla B. (Formato PM-IV-6-FOR-16). Distribución del aporte en efectivo de la entidad financiadora (en \$)*

RUBROS	UNIVERSIDAD DEL CAUCA		ENTIDAD N1	ENTIDAD N2	TOTAL APORTE (ENT. FINANC.)	
	IVA	TOTAL	TOTAL	TOTAL	IVA	TOTAL
PERSONAL		\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 28.392.000
EQUIPOS		\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 130.000
SOFTWARE		\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -
MATERIALES E INSUMOS		\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -
IMPRESOS		\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -
PUBLICACIONES Y PATENTES		\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -
BIBLIOGRAFIA		\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -
SERVICIOS TÉCNICOS		\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -
CAPACITACIÓN		\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -
VIAJES		\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -
SALIDAS DE CAMPO		\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -
EVENTOS ACADEMICOS		\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -
OTROS		\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -
ADMINISTRACION		\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -
TOTAL DESEMBOLSADO POR LA ENTIDAD FINANCIADORA	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 28.522.000
EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO		\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -
TOTAL	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 28.522.000

XII RESULTADOS

En el intervalo de tiempo comprendido entre febrero-enero de 2020–2021, se atendieron en la institución (1005 partos: 490 vaginal – 515 cesáreas); Se recolectaron 200 gestantes, la media de edad fue de 26,95 años (DS \pm 6,88), siendo mayor entre los 19-34 años en un 73,5%. El 75,5% presentó un nivel educativo mayor de 10 años, el 76% con estrato socioeconómico bajo, el 81% pertenecían al grupo étnico blanco/mestizo, 16% al indígena, 3% afrodescendiente y el 39,5% provenían de área rural (Tabla 2); la población estudiada corresponde a la subregión centro en un 80% (Figura 1). El promedio del peso materno previo al embarazo fue de 65,28 kg (DS \pm 11,72), se documentó 16% de obesidad y 34,5% de sobrepeso. La media

de peso ganado durante el embarazo fue 10,5 kg (DS \pm 5,14), con adecuada ganancia de peso en 36%. Se reportó 75% de controles prenatales inadecuados (Tabla 2).

Características		General n=200 (100%)	TSH < 4 n= 171 (85,5%)	TSH \geq 4 n= 29 (14,5%)
Edad (años)	< 19	23 (11,5)	19 (11,11)	4 (13,79)
	19-34	147 (73,5)	129 (75,44)	18 (62,07)
	> 35	30 (15,0)	23 (13,44)	7 (24,14)
Nivel educativo (años)	\geq 10	151 (75,5)	131 (76,61)	20 (68,97)
	< 10	49 (24,5)	40 (23,39)	9 (31,03)
Estrato Socioeconómico	Bajo (0-2)	152 (76,0)	43 (25,15)	5 (17,24)
	Medio/ Alto (\geq 3)	48 (24,0)	128 (74,85)	24 (82,76)
Zona	Urbano	121 (60,5)	100 (58,48)	21 (72,41)
	Rural	79 (39,5)	71 (41,52)	8 (27,59)
Grupo étnico	Blanco/ Mestizo	162 (81,0)	140 (81,87)	22 (75,86)
	Indígena	32 (16,0)	25 (14,62)	7 (24,14)
	Afrodescendiente	6 (3,0)	6 (3,51)	0 (0)
Talla	Media \pm DS	156,87 \pm 5,8	158,03 \pm 6,37	156,18 \pm 5,02
Peso materno previo	Media \pm DS	65,28 \pm 11,72	66,47 \pm 12,49	63,45 \pm 11,86
IMC preconcepcional	< 25	99 (49,5)	85 (49,71)	14 (48,28)
	25-29,9	69 (34,5)	58 (33,92)	11 (37,93)
	>30	32 (16,0)	28 (16,37)	4 (13,79)
Peso ganado	Media \pm DS	10,5 \pm 5,14	10,49 \pm 5,44	11,27 \pm 4,49
Ganancia de peso según IMC	Adecuada	72 (36,0)	58 (33,92)	14 (48,28)
	Menor de lo recomendado	80 (40,0)	71 (41,52)	9 (31,03)
	Mayor de lo recomendado	8 (24,0)	42 (24,56)	6 (20,69)
Gravidez	0-2	151 (75,5)	127 (74,27)	24 (82,76)
	\geq 3	49 (24,5)	44 (25,73)	5 (17,24)
Paridad	0	55 (27,5)	45 (26,32)	10 (34,48)
	1 o mas	126 (63,0)	110 (64,33)	16 (55,17)
	3 o mas	19 (9,5)	16 (9,36)	3 (10,34)
Cesáreas	No	127 (63,5)	108 (63,16)	19 (65,52)
	Si	73 (36,5)	63 (36,84)	10 (34,48)
Abortos	No	167 (83,5)	140 (81,87)	27 (93,1)
	Si	33 (16,5)	31 (18,13)	2 (6,9)
Mortinatos	No	193 (96,5)	165 (96,49)	28 (96,55)
	Si	7 (3,5)	6 (3,51)	1 (3,45)
CPN adecuado	No	150 (75,0)	131 (76,31)	19 (65,52)
	Si	50 (25,0)	40 (23,39)	10 (34,48)

Fuente: Elaboración propia. **DS:** Desviación Estándar.

Se reporta prevalencia de hipotiroidismo gestacional según enfoque de la guía europea del 2014 de 26% (IC 95%:20,34–32,57) y por la guía de la americana del 2017 de 14,5% (IC 95%:10,23–20,14). De acuerdo a la edad gestacional se realizó

diagnóstico principalmente en el primer trimestre con el 12,5%. Se clasificó el 7% de las pacientes con la T4L en hipotiroidismo clínico el 2,5% (IC 95%: 2,34–8,46), hipotiroidismo subclínico 4,5% (IC 95%: 2,34–8,46), sin documentarse hipotiroxinemia aislada. Solo el 11% presentó reporte de Ac Antitiroideos, de los cuales fueron positivos para anticuerpos anti-TPO el 2% (IC 95%: 0,74 - 5,24) y anti-Tg el 1% (IC 95%: 0,24-3,95). De acuerdo a los niveles de TSH se evidenció media de 2,34 mU/L (DS \pm 1,35), siendo el I trimestre 2,63 mU/L (DS \pm 1,16), II trimestre 2,14 mU/L (DS \pm 1,19) y III trimestre 2,47 mU/L (DS \pm 1,53) (Tabla 3).

Variable	n=200 (100%)	IC 95%
Hipotiroidismo gestacional. Enfoque guía europea 2014.	No	148 (74)
	Si	52 (26)
Hipotiroidismo gestacional. Enfoque guía ATA (TSH > 4)	No	171 (85,5)
	Si	29 (14,5)
Diagnostico por trimestre	1 trimestre	25 (12,5)
	2 trimestre	17 (8,5)
	3 trimestre	10 (5,0)
Hipotiroidismo clínico	No	9 (4,5)
	Si	5 (2,5)
Hipotiroidismo subclínico	No	5 (2,5)
	Si	9 (4,5)
Hipotiroxinemia aislada	No	14 (7)
	Si	0 (0)
Nivel de TSH	Media \pm DS (min-max)	2,34 \pm 1,35 (0,13 – 7,9)
Nivel de TSH 1 trimestre	Media \pm DS (min-max)	2,63 \pm 1,6 (0,13 – 6,1)
Nivel de TSH 2 trimestre	Media \pm DS (min-max)	2,14 \pm 1,19 (0,27 – 5,4)
Nivel de TSH 3 trimestre	Media \pm DS (min-max)	2,47 \pm 1,53 (0,4 – 7,9)
Ac TPO	No	13 (6,5)
	Si	4 (2)
Ac TG	No	3 (1,5)
	Si	2 (1)
Fuente: Elaboración propia. DS: Desviación Estándar.		

Al comparar los grupos de pacientes tomando como punto de corte el valor de 4, con respecto a las características sociodemográficas y clínicas basales en el grupo con hipotiroidismo (TSH > 4) se reporta 62,07% entre los 19-34 años, 72,41% proveniente de la zona urbana, 75,86% perteneciente a al grupo blanco/mestizo, 48,28% de ganancia adecuada de peso y un 65,52% de controles inadecuados; las características descritas fueron similares en ambos grupos (Tabla 2). En el análisis de regresión logística binomial, no se documentó ninguna asociación con las características sociodemográficas y clínicas (Tabla 4).

Tabla 4. Análisis de regresión logística binomial de los factores asociados de gestantes con y sin Hipotiroidismo en el embarazo en el HUSJ Popayán, Colombia. 2020- 2021.				
Variable		OR	IC 95%	p
Edad (años)	< 19	1,5	0,46 – 4,9	0,49
	19-34	Ref.	–	–
	> 35	2,27	0,81 – 5,8	0,11
Nivel educativo (años)	≥10	Ref.	–	–
	< 10	1,47	0,62 – 3,49	0,37
Estrato Socioeconómico	Medio/ Alto (≥3)	Ref.	–	–
	Bajo (0-2)	1,61	0,57 – 4,48	0,36
Zona	Urbano	Ref.	–	–
	Rural	0,53	0,22 – 1,27	0,16
Grupo étnico	Blanco/ Mestizo	Ref.	–	–
	Indígena	1,78	0,68 – 4,61	0,23
	Negro	NA	NA	NA
IMC preconcepcional	< 25	Ref.	–	–
	25-29,9	1,15	0,48 – 2,71	0,74
	>30	0,856	0,26 – 2,85	0,81
Ganancia de peso según IMC	Adecuada	Ref.	–	–
	Menor de lo recomendado	0,52	0,21 – 1,29	0,16
	Mayor de lo recomendado	0,59	0,21 – 1,66	0,32
Gravidez	0-2	Ref.	–	–
	≥ 3	0,61	0,22 – 1,72	0,33
Paridad	0	Ref.	–	–
	1 o mas	0,65	0,27 – 1,55	0,33
	3 o mas	0,84	0,2 – 3,45	0,81
Cesáreas	No	Ref.	–	–
	Si	0,9	0,39 – 2,06	0,80
Abortos	No	Ref.	–	–
	Si	0,33	0,07 – 1,48	0,14
Mortinatos	No	Ref.	–	–
	Si	0,98	0,11 – 8,47	0,98
CPN adecuado	No	Ref.	–	–
	Si	1,72	0,74 – 4,0	0,2

Fuente: Elaboración propia. **DS:** Desviación Estándar. **NA:** No aplicable.

El 50% (n=100) de la población a estudio tuvo indicación de tamizaje para hipotiroidismo gestacional, siendo la mayor frecuencia la edad mayor a 30 años con 30,5% (n=61), seguido de el antecedente de pérdida gestacional o parto prematuro con 13% (n=26), no se evidenció en el estudio uso de amiodarona ni litio. En cuanto a la indicación de tamizaje se encontró mayor frecuencia en TSH > 4 con signos y síntomas con en 27,59% (n= 8) frente a 4,68% (n= 8), embarazos previos múltiples 6,9% (n= 2) frente a 0,58% (n= 1) (Tabla 5)

Tabla 5. Indicación de tamizaje, según factores de riesgo y antecedentes de las gestantes con y sin Hipotiroidismo en el embarazo en el HUSJ Popayán, Colombia. 2020- 2021.					
Indicaciones		General n=200 (100%)	TSH < 4 n= 171 (85,5%)	TSH ≥4 n= 29 (14,5%)	P
Indicación de tamizaje	No	100 (50)	90 (52,63)	10 (34,48)	0,07
	Si	100 (50)	81 (47,37)	19 (65,52)	
Signos y síntomas	No	184 (92,0)	163 (95,32)	21 (72,41)	0,00
	Si	16 (8,0)	8 (4,68)	8 (27,59)	
Positividad AC tiroideos	No	199 (99,5)	170 (99,42)	29 (100)	0,68
	Si	1 (0,5)	1 (0,58)	0 (0)	
Irradiación cabeza	No	199 (99,5)	170 (99,42)	29 (100)	0,68
	Si	1 (0,5)	1 (0,58)	0 (0)	
Edad mayor a 30 años	No	139 (69,5)	122 (71,35)	17 (58,62)	0,16
	Si	61 (30,5)	49 (28,65)	12 (41,38)	
DM 1 u otros trastornos autoinmunes	No	196 (98,0)	167 (97,66)	29 (100)	0,40
	Si	4 (2,0)	4 (2,34)	0 (0)	
Antecedentes de pedida gestacional o parto prematuro	No	174 (87,0)	146 (85,38)	28 (96,55)	0,09
	Si	26 (13,0)	25 (14,62)	1 (3,45)	
Embarazos previos múltiples	No	197 (98,5)	170 (99,42)	27 (93,10)	0,01
	Si	3 (1,5)	1 (0,58)	2 (6,9)	
Antecedente enfermedad tiroidea autoinmune	No	183 (91,5)	156 (91,23)	27 (93,1)	0,73
	Si	17 (8,5)	15 (8,77)	2 (6,9)	
IMC mayor a 40	No	197 (98,5)	168 (98,25)	29 (100)	0,47
	Si	3 (1,5)	3 (1,75)	0 (0)	
Uso amiodarona o litio	No	199 (99,5)	171 (100)	28 (96,55)	0,01
	Si	1 (0,5)	0 (0)	1 (3,45)	

Fuente: Elaboración propia. **DS:** Desviación Estándar.

En la exploración de los factores asociados teniendo en cuenta las recomendaciones en población de riesgo de la guía ATA (1), se encontró asociación de pacientes con TSH > 4 con los signos y síntomas OR=7,76 (IC 95%:2,63–22,86) y embarazos previos múltiples OR=12,59 (IC 95%:1,1–143,6) (Tabla 6).

Tabla 6. Análisis de regresión logística binomial de las indicaciones de tamizaje, factores de riesgo y antecedentes de las gestantes con y sin Hipotiroidismo en el embarazo en el HUSJ Popayán, Colombia. 2020- 2021.				
Variable		OR	IC 95%	p
Indicación de tamizaje	No	Ref.	–	–
	Si	2,11	0,92 – 4,8	0,07
Signos y síntomas	No	Ref.	–	–
	Si	7,76	2,63 – 22,86	0,00
Positividad AC tiroideos	No	Ref.	–	–
	Si	NA	NA	NA
Irradiación cabeza	No	Ref.	–	–
	Si	NA	NA	NA
Edad mayor a 30 años	No	Ref.	–	–
	Si	1,75	0,78 – 3,95	0,17
DM 1 u otros trastornos autoinmunes	No	Ref.	–	–
	Si	NA	NA	NA
Antecedentes de pedida gestacional o parto prematuro	No	Ref.	–	–
	Si	0,2	0,027 – 1,6	0,13
Embarazos previos múltiples	No	Ref.	–	–
	Si	12,59	1,1 – 143,6	0,04
Antecedente enfermedad tiroidea autoinmune	No	Ref.	–	–
	Si	0,77	0,16 – 3,56	0,73
IMC mayor a 40	No	Ref.	–	–
	Si	NA	NA	NA
Uso amiodarona o litio	No	Ref.	–	–
	Si	NA	NA	NA

Fuente: Elaboración propia. **DS:** Desviación Estándar. **NA:** No aplicable.

En el estudio se reporta edad gestacional promedio al momento del parto fue 38,1 semanas (DS \pm 2,47); en relación a los resultados adversos maternos se encontró con mayor frecuencia el parto pretérmino en 14,5% (n=29), diabetes gestacional 13,5% (n=27), trastorno hipertensivo del embarazo en 19% (n=38) y en menor frecuencia se evidenció RCF de 8% (n=14), ruptura de membranas 7,5% (n=15) y muerte fetal en 1,5% (n=3); no se documentó abrupcio de placenta y placenta previa en las pacientes evaluadas. Cuando se compararon los grupos de pacientes con TSH < 4 y TSH > 4 no se encontraron diferencias significativas de los resultados maternos (Tabla 7).

Tabla 7. Resultados adversos maternos de las gestantes con y sin Hipotiroidismo en el embarazo en el HUSJ Popayán, Colombia. 2020- 2021.					
Variable		General n=200 (100%)	TSH < 4 n= 171 (85,5%)	TSH ≥4 n= 29 (14,5%)	p
Edad gestacional (semanas)	Media ± DS	38,17 ± 2,47	38,18 ± 3,6	38,27 ± 2,79	0,86
Pretérmino	No	171 (81,5)	152 (88,89)	24 (82,76)	0,34
	Si	29 (14,5)	19 (11,11)	5 (17,24)	
Presentación	Cefálica	196 (8,0)	168 (98,25)	28 (96,55)	0,54
	Podálica	4 (4,0)	3 (1,75)	29 (3,45)	
Patología	No	125 (62,5)	106 (61,99)	19 (65,52)	0,71
	Si	75 (37,5)	65 (38,01)	10 (34,48)	
Trastorno hipertensivo del embarazo	No	162 (81,0)	137 (80,12)	25 (86,21)	0,44
	Si	38 (19,0)	34 (19,88)	4 (13,79)	
Hipertensión gestacional	No	186 (93,0)	158 (92,4)	28 (96,55)	0,41
	Si	14 (7,0)	13 (7,6)	1 (3,45)	
Preeclampsia severa	No	176 (88,0)	150 (87,72)	26 (89,66)	0,76
	Si	24 (12,0)	21 (12,28)	3 (10,34)	
Eclampsia	No	199 (99,5)	170 (99,42)	29 (100)	0,68
	Si	1 (0,5)	1 (0,58)	0 (0)	
Diabetes gestacional	No	173 (83,5)	146 (85,38)	27 (93,1)	0,26
	Si	27 (13,5)	25 (14,62)	2 (6,9)	
Aborto	No	200 (100,0)	171 (100)	29 (100)	NA
	Si	0 (0,0)	0 (0)	0 (0)	
Placenta previa	No	200 (100,0)	171 (100)	29 (100)	NA
	Si	0 (0,0)	0 (0)	0 (0)	
Feto pequeño para la EG	No	196 (98,0)	167 (97,66)	29 (100)	0,4
	Si	4 (2,0)	4 (2,34)	0 (0)	
Restricción de crecimiento fetal	No	184 (92,0)	156 (91,23)	28 (96,55)	0,32
	Si	14 (8,0)	15 (8,77)	1 (3,45)	
Ruptura prematura de membranas	No	185 (92,5)	160 (93,57)	25 (86,21)	0,16
	Si	15 (7,5)	11 (6,43)	4 (13,79)	
Muerte fetal	No	197 (98,5)	169 (98,83)	28 (96,55)	0,35
	Si	3 (1,5)	2 (1,17)	1 (3,45)	

Fuente: Elaboración propia. **DS:** Desviación Estándar. **NA:** No aplicable.

Los recién nacidos evaluados presentaron peso fetal de 3091 gr (DS ± 541,4) y talla de 48,33 cm (DS ± 2,86). Respecto a los resultados adversos neonatales se encontró morbilidad neonatal compuesta en 8,63% (n=17), presentando en mayor frecuencia el SDR con 9,14% (n=18), malformaciones congénitas con 9,64% (n=19), de las cuales las malformaciones cardíacas representan el 91,37% (n=18). El 54,82% (n=108) requirió hospitalización en UCIN y estancia hospitalaria de 8,59 días (DS ± 10,9). No se documentaron muertes neonatales. Comparando los grupos con TSH < 4 y TSH > 4, se encontró que ambos grupos son similares respecto a los resultados

neonatales (Tabla 8). Sobre los resultados maternos y neonatales no se encontró asociación en el análisis bivariado (Tabla 9) y (Tabla 10) respectivamente.

Tabla 8. Resultados adversos neonatales de las gestantes con y sin Hipotiroidismo en el embarazo en el HUSJ Popayán, Colombia. 2020- 2021.					
Variable		General n=197 (100%)	TSH < 4 n= 169 (85,79%)	TSH ≥4 n= 28 (14,21%)	p
Morbilidad neonatal compuesta	No	180 (91,37)	155 (91,72)	25 (89,29)	0,71
	Si	17 (8,63)	14 (8,28)	3 (10,71)	
Apgar min 1	≥ 7	191 (96,9)	164 (97,04)	27 (96,43)	0,86
	< 7	6 (3,05)	5 (2,96)	1 (3,57)	
Apgar min 5	≥ 7	195 (98,98)	168 (99,41)	27 (96,43)	0,14
	< 7	2 (1,02)	1 (0,59)	1 (3,57)	
Apgar min 10	≥ 7	196 (99,49)	168 (99,41)	27 (96,43)	0,14
	< 7	1 (0,51)	1 (0,59)	1 (3,57)	
Peso RN (g)	Media ± DS	3091,9 ± 541,4	3099,2 ± 541,8	3047,8 ± 543,3	0,64
Bajo peso al nacer	No	176 (89,34)	152 (89,94)	24 (85,71)	0,5
	Si	21 (10,66)	17 (10,06)	4 (14,29)	
Talla RN (cm)	Media ± DS	48,33 ± 2,86	48,37 ± 2,91	48,10 ± 2,57	0,28
Perímetro cefálico	Media ± DS	33,27 ± 1,59	33,28 ± 1,59	33,21 ± 1,61	0,83
Líquido amniótico meconiado	No	194 (98,48)	166 (98,22)	28 (100)	0,47
	Si	3 (1,52)	3 (1,78)	0 (0)	
SDRA RN	No	179 (90,86)	154 (91,12)	25 (89,29)	0,75
	Si	18 (9,14)	15 (8,88)	3 (10,71)	
Retinopatía	No	197 (100,0)	169 (100)	28 (100)	NA
	Si	0 (0,0)	0 (0)	0 (0)	
Enterocolitis necrotizante	No	197 (100,0)	169 (100)	28 (100)	NA
	Si	0 (0,0)	0 (0)	0 (0)	
Displasia broncopulmonar	No	197 (100,0)	169 (100)	28 (100)	NA
	Si	0 (0,0)	0 (0)	0 (0)	
Malformaciones congénitas	No	178 (90,36)	155 (91,72)	23 (82,14)	0,11
	Si	19 (9,64)	14 (8,28)	5 (17,86)	
Malformaciones cardiacas	No	179 (90,86)	155 (91,72)	24 (85,71)	0,3
	Si	18 (9,14)	14 (8,28)	4 (14,29)	
Requerimiento de UCIN	No	89 (45,18)	81 (47,93)	8 (28,57)	0,05
	Si	108 (54,82)	88 (52,07)	20 (71,43)	
Estancia hospitalaria	Media ± DS	8,59 ± 10,9	8,65 ± 11,48	8,36 ± 8,22	0,91
Muerte neonatal	No	197 (100,0)	169 (100)	28 (100)	NA
	Si	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Fuente: Elaboración propia. DS: Desviación Estándar. NA: No aplicable.

Tabla 9. Análisis de regresión logística binomial de los factores asociados a resultados adversos maternos de las gestantes con y sin Hipotiroidismo en el embarazo en el HUSJ Popayán, Colombia. 2020- 2021.				
Variable		OR	IC 95%	p
Pretérmino	No	Ref.	–	–
	Si	1,66	0,56 – 4,88	0,35
Presentación	Cefálica	Ref.	–	–
	Podálica	2	0,2 – 19,9	0,55
Patología	No	Ref.	–	–
	Si	0,85	0,37 – 1,95	0,71
Trastorno hipertensivo del embarazo	No	Ref.	–	–
	Si	0,64	0,21 – 1,97	0,44
Hipertensión gestacional	No	Ref.	–	–
	Si	0,43	0,05 – 3,45	0,43
Preeclampsia / Preeclampsia severa	No	Ref.	–	–
	Si	0,82	0,22 – 2,96	0,76
Eclampsia	No	Ref.	–	–
	Si	NA	NA	NA
Diabetes gestacional	No	Ref.	–	–
	Si	0,43	0,09 – 1,93	0,27
Abruptio	No	Ref.	–	–
	Si	NA	NA	NA
Placenta previa	No	Ref.	–	–
	Si	NA	NA	NA
Feto pequeño para la EG	No	Ref.	–	–
	Si	NA	NA	NA
Restricción de crecimiento fetal	No	Ref.	–	–
	Si	0,37	0,04 – 2,92	0,34
Ruptura prematura de membranas	No	Ref.	–	–
	Si	2,32	0,68 – 7,87	0,17
Muerte fetal	No	Ref.	–	–
	Si	3,01	0,26 – 34,4	0,37

Fuente: Elaboración propia. **DS:** Desviación Estándar. **NA:** No aplicable.

Tabla 10. Análisis de regresión logística binomial de los factores asociados a resultados adversos neonatales de las gestantes con y sin Hipotiroidismo en el embarazo en el HUSJ Popayán, Colombia. 2020- 2021.				
Variable		OR	IC 95%	p
Patología neonatal	No	Ref.	–	–
	Si	1,32	0,35 – 4,95	0,67
Apgar min 1	≥ 7	Ref.	–	–
	< 7	1,21	0,13 – 10,8	0,86
Apgar min 5	≥ 7	Ref.	–	–
	< 7	6,2	0,37 – 102,46	0,2
Apgar min 10	≥ 7	Ref.	–	–
	< 7	6,2	0,37 – 102,46	0,2
Bajo peso al nacer	No	Ref.	–	–
	Si	1,49	0,46 – 4,8	0,5
Líquido amniótico meconiado	No	Ref.	–	–
	Si	NA	NA	NA
SDRA RN	No	Ref.	–	–
	Si	1,23	0,33 – 4,56	0,75
Retinopatía	No	Ref.	–	–
	Si	NA	NA	NA

Enterocolitis necrotizante	No	Ref.	–	–
	Si	NA	NA	NA
Displasia broncopulmonar	No	Ref.	–	–
	Si	NA	NA	NA
Malformaciones congénitas	No	Ref.	–	–
	Si	2,4	0,79 – 7,31	0,12
Malformaciones cardiacas	No	Ref.	–	–
	Si	1,84	0,56 – 6,07	0,31
Requerimiento de UCIN	No	Ref.	–	–
	Si	2,3	0,96 – 5,51	0,06
Muerte neonatal	No	Ref.	–	–
	Si	NA	NA	NA
Fuente: Elaboración propia. DS: Desviación Estándar. NA: No aplicable.				

XIII DISCUSION

Durante los meses de febrero a enero del 2020 - 2021, se analizaron 200 gestantes, se obtuvo menor prevalencia de hipotiroidismo gestacional con el enfoque de la guía de la ATA del 2017 con 14,5% frente a la guía europea con 26%. Al contrastar la prevalencia del hipotiroidismo gestacional encontrada, se observan cifras superiores a las reportadas por autores internacionales.

Ezzeddine, Dima, et al,(139) reporta 17,1% en población libanesa; Yassae et, al. (140) reporta prevalencia de 4,65% en Tehran-Iran principalmente diagnosticados en el primer trimestre, los estudios previos utilizaron como puntos de corte la recomendada por la ATA 2011 (141).

Un metanálisis realizado a partir de estudios observacionales de la India reporta estimación combinada de la prevalencia de hipotiroidismo en mujeres embarazadas del 11,07% (IC del 95%: 8,79–13,84), sin embargo sólo 35 estudio de los estudios incluidos en el metanálisis fue estandarizado de acuerdo a la ATA 2011 (141,142).

Un estudio realizado en municipios de la región central de Colombia (Pereira, Armenia y Manizales), reporta prevalencia más alta que en nuestro estudio con el 38,75%, utilizando como puntos de corte lo recomendado según la ATA 2011, los autores concluyen que las gestantes del eje cafetero presentan una alta prevalencia de hipotiroidismo, mayor a la reportada en otras zonas del mundo (6,17) .

Según la Indicación de tamización recomendado por la ATA 2017, en nuestro estudio se encontró asociación con la presencia de signos y síntomas, no se han realizado estudios que evalúen dicha asociación con la TSH > 4; en el estudio de Espitia, F. J., y L. Orozco (6) registran 36,83% de sintomatología cuando se realizaba el diagnóstico, siendo el 21,51% solo un síntoma, el 44,76% dos y el 35,46 % tres o más, encontrando los síntomas con mayor frecuencia el estreñimiento 36,83%, parestesias 33,83% y piel fría con el 22,05%

Respecto a los resultados adversos maternos y neonatales no se encontró asociación con las TSH > 4, al igual que lo evaluado por Ezzeddine, Dima, et al,(139). En nuestro estudio no se encontró diferencias respecto al parto pretérmino, al igual que el estudio de Behroozi-Lak et al. (145) no reporta diferencias entre el grupo con y sin hipotiroidismo gestacional ($p=0,14$); en contraposición el estudio de Lee, Sun Y., et al. (146) reporta mayor riesgo de prematuridad RR 2,17 (IC 95%: 1,15 – 4,07) y SDR RR 2,83 (IC 95%: 1,02 – 7,86). El aumento del riesgo de prematuridad se ha demostrado en otros estudios (23,24).

Los mecanismos fisiopatológicos aún no han sido definitivamente establecidos, sin embargo, los estudios sugieren que el estrés oxidativo y la reactividad autoinmune en contra de la unidad fetoplacentaria juegan un papel importante en la presentación de efectos adversos. Los estudios demuestran que la enfermedad tiroidea, en especial el hipotiroidismo en el embarazo muestra un comportamiento heterogéneo, por lo que la asociación con resultados adversos maternos y perinatales resulta discutible. El impacto del hipotiroidismo subclínico y la hipotiroxinemia aislada es incierto, esto podría ser secundario a los resultados variables entre los estudios. Se ha encontrado que la enfermedad tiroidea autoinmune más disfunción tiroidea se asocia con resultados adversos del embarazo, principalmente con la presencia de anti-TPO, sin embargo, sin disfunción tiroidea el comportamiento es incierto (84,147–150).

A pesar de que las guías internacionales no recomiendan el tamizaje universal, estudios demuestran que la detección de casos no permite el diagnóstico entre un 30 y 80% de las mujeres con hipotiroidismo (21,22). Un estudio que evalúa el tamizaje de enfermedades tiroideas autoinmunes en gestantes durante el primer trimestre, reportó mayor costo efectividad con la detección universal, comparada con la detección solo cuando se presentan factores de riesgo con índice de costo efectividad incremental de \$ 7,258 / QALY. (23). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los estudios que soportan el tamizaje universal, fueron realizados en áreas con deficiencia de yodo y diferente estado nutricional a otros países (24).

El estudio de Herrera-Murgueitio, et al. (151) reporta alta prevalencia de deficiencia yodo y bocio en población indígena de cinco áreas no metropolitanas (Amazonas, Cauca, Córdoba, La Guajira y Meta), estudio que evaluó la concentración urinaria de

yodo, reportando deficiencia de yodo en un 33,2% y alta sospecha clínica de bocio del tiroides en un 34%; En el mismo estudio se reporta prevalencia del 16% de deficiencia de yodo en el Cauca, gestantes que hacen parte de nuestro grupo poblacional, se debe tener en cuenta que hasta la fecha es la primera vez que se evalúa este grupo poblacional en Colombia (152).

XIV DEBILIDADES Y FORTALEZAS

Se advierte como debilidades en nuestro estudio, el bajo porcentaje de pacientes con clasificación de las gestantes con diagnóstico de hipotiroidismo gestacional, debido a la falta de disponibilidad de T4 libre, además se cuenta con pocos datos de pacientes con anticuerpos antitiroideos, secundario a que se documentó un gran elevado porcentaje de controles prenatales inadecuados. Entre las fortalezas de esta investigación señalamos que se determina la prevalencia basado en dos enfoques utilizados comúnmente, además se obtiene amplia información respecto a las características basales de las maternas, con variedad de razas, nivel educativo y estratos socioeconómicos.

XV CONCLUSIONES

Se reporta alta prevalencia de hipotiroidismo gestacional en un hospital de alta complejidad, siendo menor cuando se utiliza lo recomendado por la ATA; en la exploración de factores asociados no se encontró asociación con las características maternas y respecto a indicación de tamizaje indicación de tamizaje según la guía

ATA 2017, se encontró asociación con la sintomatología y el embarazo múltiple previo; además.

La alta prevalencia de deficiencia de yodo reportada en otros estudios, permite evidenciar la importancia del tamizaje con TSH de rutina en el primer trimestre, con el fin de hacer diagnóstico y posterior tratamiento oportuno, con esto prevenir alteración en el neurodesarrollo para el recién nacido y complicaciones en la madre. Se requieren estudios poblacionales a fin de establecer rangos de normalidad en la población local.

La evidencia acerca de la asociación entre la disfunción tiroidea y la presentación de resultados adversos maternos y perinatales no es concluyente, los estudios muestran resultados heterogéneos. Se considera necesario realizar más estudios para obtener datos concluyentes acerca de este tema.

XVI. BIBLIOGRAFÍA

1. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum [Internet]. Vol. 27, *Thyroid*. 2017. p. 315–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2016.0457>
2. Endocrine Society, American Association of Clinical Endocrinologists, Asia & Oceania Thyroid Association, American Thyroid Association, European Thyroid Association, Latin American Thyroid Association. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Thyroid* [Internet]. 2007 Nov;17(11):1159–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2007.1523>
3. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and Subclinical Hypothyroidism Complicating Pregnancy [Internet]. Vol. 12, *Thyroid*. 2002. p. 63–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1089/105072502753451986>
4. Joshi D, Dewan R, Bharti R, Thariani K, Sablok A, Sharma M, et al. Feto-maternal Outcome Using New Screening Criteria of Serum TSH for Diagnosing Hypothyroidism in Pregnancy. *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2015 Apr;9(4):QC01–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.7860/JCDR/2015/11106.5735>
5. Copín CP, Pedreira Copín C, Robles Agudo F. Disfunción tiroidea subclínica en el anciano [Internet]. Vol. 29, *SEMERGEN - Medicina de Familia*. 2003. p. 567–72. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s1138-3593\(03\)74252-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1138-3593(03)74252-x)
6. Hidalgo AIM, Lozano Alonso JE, Alonso TV. Hipotiroidismo subclínico en una muestra oportunistas de la población de Castilla y León [Internet]. Vol. 29, *Gaceta Sanitaria*. 2015. p. 105–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2014.10.007>
7. Mosso L. Response: Thyroid-Stimulating Hormone Reference Ranges in the First Trimester of Pregnancy in an Iodine-Sufficient Country (2018;33:466-72, Carmen Castillo et al.). *Endocrinol Metab (Seoul)* [Internet]. 2019 May 10; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31099201>
8. Sánchez CLM de, de Sánchez CLM, Flórez JAS. Prevalencia de autoinmunidad tiroidea en una población de gestantes de Santa Marta, Magdalena (Colombia) [Internet]. Vol. 69, *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2018. p. 260. Available from: <http://dx.doi.org/10.18597/rcog.3161>
9. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A.

Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2010 Sep;95(9):E44–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-0340>

10. Casey BM, Dashe JS, Spong CY, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham GF. Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2007 May;109(5):1129–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000262054.03531.24>
11. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2008 Jul;112(1):85–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181788dd7>
12. Männistö T, Surcel H-M, Ruokonen A, Vääräsmäki M, Pouta A, Bloigu A, et al. Early Pregnancy Reference Intervals of Thyroid Hormone Concentrations in a Thyroid Antibody-Negative Pregnant Population [Internet]. Vol. 21, *Thyroid*. 2011. p. 291–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2010.0337>
13. Turunen S, Vääräsmäki M, Männistö T, Hartikainen A-L, Lahesmaa-Korpinen A-M, Gissler M, et al. Pregnancy and Perinatal Outcome Among Hypothyroid Mothers: A Population-Based Cohort Study. *Thyroid* [Internet]. 2019 Jan;29(1):135–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2018.0311>
14. Wilson KL, Casey BM, McIntire DD, Halvorson LM, Cunningham FG. Subclinical thyroid disease and the incidence of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2012 Feb;119(2 Pt 1):315–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e318240de6a>
15. Männistö T, Vääräsmäki M, Pouta A, Hartikainen A-L, Ruokonen A, Surcel H-M, et al. Thyroid Dysfunction and Autoantibodies During Pregnancy as Predictive Factors of Pregnancy Complications and Maternal Morbidity in Later Life [Internet]. Vol. 65, *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2010. p. 422–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/ogx.0b013e3181e5f1bd>
16. Männistö T, Vääräsmäki M, Pouta A, Hartikainen A-L, Ruokonen A, Surcel H-M, et al. Perinatal Outcome of Children Born to Mothers with Thyroid Dysfunction or Antibodies: A Prospective Population-Based Cohort Study [Internet]. Vol. 94, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009. p. 772–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-1520>
17. Chen L-M, Du W-J, Dai J, Zhang Q, Si G-X, Yang H, et al. Effects of subclinical hypothyroidism on maternal and perinatal outcomes during pregnancy: a single-center cohort study of a Chinese population. *PLoS One* [Internet]. 2014 Oct 29;9(10):e109364. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0109364>

18. Vila L, Velasco I, González S, Morales F, Sánchez E, Torrejón S, et al. Controversies in endocrinology: On the need for universal thyroid screening in pregnant women. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2014 Jan;170(1):R17–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-13-0561>
19. Altomare M, Monte-Alto-Costa A. Manual Mobilization of Subcutaneous Fibrosis in Mice. *J Manipulative Physiol Ther* [Internet]. 2018 Jun;41(5):359–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmpt.2017.10.011>
20. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J* [Internet]. 2014 Jun;3(2):76–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000362597>
21. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, et al. Detection of Thyroid Dysfunction in Early Pregnancy: Universal Screening or Targeted High-Risk Case Finding? [Internet]. Vol. 92, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007. p. 203–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-1748>
22. Horacek J, Spitalnikova S, Dlabalova B, Malirova E, Vizda J, Sviliias I, et al. Universal screening detects two-times more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high-risk case finding. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2010 Oct;163(4):645–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-10-0516>
23. Dosiou C, Barnes J, Schwartz A, Negro R, Crapo L, Stagnaro-Green A. Cost-Effectiveness of Universal and Risk-Based Screening for Autoimmune Thyroid Disease in Pregnant Women [Internet]. Vol. 97, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012. p. 1536–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-2884>
24. Taylor PN, Zouras S, Min T, Nagarahaj K, Lazarus JH, Okosieme O. Thyroid Screening in Early Pregnancy: Pros and Cons. *Front Endocrinol* [Internet]. 2018 Oct 25;9:626. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2018.00626>
25. Yazbeck CF, Sullivan SD. Thyroid Disorders During Pregnancy [Internet]. Vol. 96, *Medical Clinics of North America*. 2012. p. 235–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2012.01.004>
26. Kroopnick J, Kim C. Overview of Hypothyroidism in Pregnancy [Internet]. Vol. 34, *Seminars in Reproductive Medicine*. 2016. p. 323–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1593488>
27. Iwen KA, Lehnert H. Schilddrüse und Schwangerschaft. *Internist* [Internet]. 2018

Jul 1 [cited 2019 Jun 25];59(7):654–60. Available from:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00108-018-0435-0>

28. Cignini P, Cafà EV, Giorlandino C, Capriglione S, Spata A, Dugo N. Thyroid physiology and common diseases in pregnancy: review of literature. *J Prenat Med [Internet]*. 2012 Oct;6(4):64–71. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23272277>
29. Lazarus JH, Kokandi A. Thyroid disease in relation to pregnancy: a decade of change. *Clin Endocrinol [Internet]*. 2000 Sep;53(3):265–78. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10971442>
30. Okosieme OE, Marx H, Lazarus JH. Medical management of thyroid dysfunction in pregnancy and the postpartum. *Expert Opin Pharmacother [Internet]*. 2008 Sep;9(13):2281–93. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1517/14656566.9.13.2281>
31. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum [Internet]. Vol. 21, *Thyroid*. 2011. p. 1081–125. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1089/thy.2011.0087>
32. Twig G, Shina A, Amital H, Shoenfeld Y. Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity. *J Autoimmun [Internet]*. 2012 May;38(2-3):J275–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2011.11.014>
33. Kwak-Kim JYH. Increased T helper 1 cytokine responses by circulating T cells are present in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple implantation failures after IVF [Internet]. Vol. 18, *Human Reproduction*. 2003. p. 767–73. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deg156>
34. Raghupathy R, Makhseed M, Azizieh F, Omu A, Gupta M, Farhat R. Cytokine production by maternal lymphocytes during normal human pregnancy and in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod [Internet]*. 2000 Mar;15(3):713–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/15.3.713>
35. Stewart-Akers AM, Krasnow JS, Brekosky J, DeLoia JA. Endometrial leukocytes are altered numerically and functionally in women with implantation defects. *Am J Reprod Immunol [Internet]*. 1998 Jan;39(1):1–11. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0897.1998.tb00326.x>
36. Aoki K, Kajiura S, Matsumoto Y, Ogasawara M, Okada S, Yagami Y, et al. Preconceptional natural-killer-cell activity as a predictor of miscarriage. *Lancet [Internet]*. 1995 May 27;345(8961):1340–2. Available from:

[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)92539-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(95)92539-2)

37. Cervera R, Balasch J. Bidirectional effects on autoimmunity and reproduction. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2008 Jul;14(4):359–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmn013>
38. Daftary GS, Taylor HS. Endocrine Regulation of HOX Genes [Internet]. Vol. 27, *Endocrine Reviews*. 2006. p. 331–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/er.2005-0018>
39. Su P-Y, Huang K, Hao J-H, Xu Y-Q, Yan S-Q, Li T, et al. Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 Oct;96(10):3234–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-0274>
40. Van Vliet G, Larroque B, Bubuteishvili L, Supernant K, Léger J, Association of Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant. Sex-specific impact of congenital hypothyroidism due to thyroid dysgenesis on skeletal maturation in term newborns. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2003 May;88(5):2009–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2002-021735>
41. Bloch W, Fleischmann BK, Lorke DE, Andressen C, Hops B, Hescheler J, et al. Nitric oxide synthase expression and role during cardiomyogenesis. *Cardiovasc Res* [Internet]. 1999 Aug 15;43(3):675–84. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0008-6363\(99\)00160-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0008-6363(99)00160-1)
42. Sinha RA, Pathak A, Mohan V, Bandyopadhyay S, Rastogi L, Godbole MM. Maternal Thyroid Hormone: A Strong Repressor of Neuronal Nitric Oxide Synthase in Rat Embryonic Neocortex [Internet]. Vol. 149, *Endocrinology*. 2008. p. 4396–401. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/en.2007-1617>
43. Oceandy D, Cartwright EJ, Emerson M, Prehar S, Baudoin FM, Zi M, et al. Neuronal nitric oxide synthase signaling in the heart is regulated by the sarcolemmal calcium pump 4b. *Circulation* [Internet]. 2007 Jan 30;115(4):483–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.643791>
44. Lynch JM, Chilibeck K, Qui Y, Michalak M. Assembling pieces of the cardiac puzzle; calreticulin and calcium-dependent pathways in cardiac development, health, and disease. *Trends Cardiovasc Med* [Internet]. 2006 Apr;16(3):65–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tcm.2006.01.004>
45. Prins D, Michalak M. Endoplasmic reticulum proteins in cardiac development and dysfunction [Internet]. Vol. 87, *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2009. p. 419–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1139/y09-032>

46. Reed TD, Babu GJ, Ji Y, Zilberman A, Ver Heyen M, Wuytack F, et al. The Expression of SR Calcium Transport ATPase and the Na /Ca² Exchanger are Antithetically Regulated During Mouse Cardiac Development and in Hypo/hyperthyroidism [Internet]. Vol. 32, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2000. p. 453–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1006/jmcc.1999.1095>
47. Blazer S, Moreh-Waterman Y, Miller-Lotan R, Tamir A, Hochberg Z 'ev. Maternal hypothyroidism may affect fetal growth and neonatal thyroid function. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2003 Aug;102(2):232–41. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0029-7844\(03\)00513-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0029-7844(03)00513-1)
48. Maran RRM. Thyroid hormones: their role in testicular steroidogenesis. *Arch Androl* [Internet]. 2003 Sep;49(5):375–88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/01485010390204968>
49. Matsuo SE, Ebina KN, Kulcsar MAV, Friguglietti CUM, Kimura ET. Activin betaB expression in rat experimental goiter and human thyroid tumors. *Thyroid* [Internet]. 2003 Mar;13(3):239–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1089/105072503321582033>
50. Kokan-Moore NP, Bolender DL, Lough J. Secretion of inhibin beta A by endoderm cultured from early embryonic chicken. *Dev Biol* [Internet]. 1991 Jul;146(1):242–5. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0012-1606\(91\)90464-e](http://dx.doi.org/10.1016/0012-1606(91)90464-e)
51. Smedts HPM, van Uitert EM, Valkenburg O, Laven JSE, Eijkemans MJC, Lindemans J, et al. A derangement of the maternal lipid profile is associated with an elevated risk of congenital heart disease in the offspring. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2012 Jun;22(6):477–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2010.07.016>
52. Haddad F, Jiang W, Bodell PW, Qin AX, Baldwin KM. Cardiac myosin heavy chain gene regulation by thyroid hormone involves altered histone modifications. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2010 Dec;299(6):H1968–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00644.2010>
53. Pandya K, Kohro T, Mimura I, Kobayashi M, Wada Y, Kodama T, et al. Distribution of histone3 lysine 4 trimethylation at T3-responsive loci in the heart during reversible changes in gene expression. *Gene Expr* [Internet]. 2012;15(4):183–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.3727/105221612x13372578119698>
54. Vohra S, Koren G. Hypothetical framework for a relationship between maternal thyroid function, nausea and vomiting of pregnancy, and congenital heart disease. *Med Hypotheses* [Internet]. 2001 Mar;56(3):392–4. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1054/mehy.2000.1210>

55. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulmsa T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study [Internet]. Vol. 59, *Clinical Endocrinology*. 2003. p. 282–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01822.x>
56. Williams GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *J Neuroendocrinol* [Internet]. 2008 Jun;20(6):784–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01733.x>
57. Darras BT. Neuromuscular disorders in the newborn. *Clin Perinatol* [Internet]. 1997 Dec;24(4):827–44. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9395865>
58. Soernes T, Bakke T. The length of the human umbilical cord in vertex and breech presentations. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1986 May;154(5):1086–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(86\)90756-8](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(86)90756-8)
59. Pop VJ, Brouwers EP, Wijnen H, Oei G, Essed GG, Vader HL. Low concentrations of maternal thyroxin during early gestation: a risk factor of breech presentation? *BJOG* [Internet]. 2004 Sep;111(9):925–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2004.00213.x>
60. Wijnen HA, Kooistra L, Vader HL, Essed GG, Mol BW, Pop VJ. Maternal thyroid hormone concentration during late gestation is associated with foetal position at birth. *Clin Endocrinol* [Internet]. 2009 Nov;71(5):746–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03574.x>
61. Gulati S, Agrawal S, Raghunandan C, Bhattacharya J, Saili A, Agarwal S, et al. Maternal serum interleukin-6 and its association with clinicopathological infectious morbidity in preterm premature rupture of membranes: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2012 Aug;25(8):1428–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2011.638952>
62. Nielsen CH, Brix TH, Leslie RGQ, Hegedüs L. A role for autoantibodies in enhancement of pro-inflammatory cytokine responses to a self-antigen, thyroid peroxidase. *Clin Immunol* [Internet]. 2009 Nov;133(2):218–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2009.07.014>
63. Taylor BD, Holzman CB, Fichorova RN, Tian Y, Jones NM, Fu W, et al. Inflammation biomarkers in vaginal fluid and preterm delivery. *Hum Reprod* [Internet]. 2013 Apr;28(4):942–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/det019>

64. Mancini A, Di Segni C, Raimondo S, Olivieri G, Silvestrini A, Meucci E, et al. Thyroid Hormones, Oxidative Stress, and Inflammation. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2016 Mar 8;2016:6757154. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6757154>
65. Dennery PA. Role of redox in fetal development and neonatal diseases. *Antioxid Redox Signal* [Internet]. 2004 Feb;6(1):147–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1089/152308604771978453>
66. Tudosa R, Vartej P, Horhoianu I, Ghica C, Mateescu S, Dumitrache I. Maternal and fetal complications of the hypothyroidism-related pregnancy. *Maedica* [Internet]. 2010 Apr;5(2):116–23. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21977134>
67. Frendo J-L, Therond P, Guibourdenche J, Vidaud M, Evain-Brion D. Implication of copper zinc superoxide dismutase (SOD-1) in human placenta development. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2002 Nov;973:297–301. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04654.x>
68. Dibble S, Andersen A, Lassen MR, Cunanan J, Hoppensteadt D, Fareed J. Inflammatory and procoagulant cytokine levels during pregnancy as predictors of adverse obstetrical complications. *Clin Appl Thromb Hemost* [Internet]. 2014 Mar;20(2):152–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/1076029613494467>
69. Freeman DJ, McManus F, Brown EA, Cherry L, Norrie J, Ramsay JE, et al. Short- and Long-Term Changes in Plasma Inflammatory Markers Associated With Preeclampsia [Internet]. Vol. 44, *Hypertension*. 2004. p. 708–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/01.hyp.0000143849.67254.ca>
70. Hennessy A, Pilmore HL, Simmons LA, Painter DM. A deficiency of placental IL-10 in preeclampsia. *J Immunol* [Internet]. 1999 Sep 15;163(6):3491–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10477622>
71. Ahmed A, Kilby MD. Hypoxia or hyperoxia in placental insufficiency? [Internet]. Vol. 350, *The Lancet*. 1997. p. 826–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)62027-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(05)62027-2)
72. Matsuo H, Maruo T, Murata K, Mochizuki M. Human early placental trophoblasts produce an epidermal growth factor-like substance in synergy with thyroid hormone. *Acta Endocrinol* [Internet]. 1993 Mar;128(3):225–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1530/acta.0.1280225>
73. Kilby MD, Verhaeg J, Gittoes N, Somerset DA, Clark PM, Franklyn JA. Circulating thyroid hormone concentrations and placental thyroid hormone receptor expression in normal human pregnancy and pregnancy complicated by intrauterine growth restriction (IUGR). *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1998

Aug;83(8):2964–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.83.8.5002>

74. Karowicz-Bilińska A, Suzin J, Sieroszewski P. Evaluation of oxidative stress indices during treatment in pregnant women with intrauterine growth retardation. *Med Sci Monit* [Internet]. 2002 Mar;8(3):CR211–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11889459>
75. Forhead AJ, Fowden AL. Thyroid hormones in fetal growth and prepartum maturation. *J Endocrinol* [Internet]. 2014 Jun;221(3):R87–103. Available from: <http://dx.doi.org/10.1530/JOE-14-0025>
76. Cakmak BD, Turker UA, Temur M, Ustunyurt E. Pregnancy outcomes of antibody negative and untreated subclinical hypothyroidism. *J Obstet Gynaecol Res* [Internet]. 2019 Apr;45(4):810–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jog.13925>
77. Gilliam M, Rosenberg D, Davis F. The likelihood of placenta previa with greater number of cesarean deliveries and higher parity. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2002 Jun;99(6):976–80. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0029-7844\(02\)02002-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0029-7844(02)02002-1)
78. Pavlova TV, Petrukhin VA, Riabikh RV, Pavlova LA. [Impact of maternal thyroid disease on the formation of relationships in the maternal-placental-fetal system]. *Arkh Patol* [Internet]. 2006 Jul;68(4):22–4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16986491>
79. Vanes NK, Charlesworth D, Imtiaz R, Cox P, Kilby MD, Chan SY. Optimal treatment of hypothyroidism associated with live birth in cases of previous recurrent placental abruption and stillbirth [Internet]. Vol. 123, *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2013. p. 196–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2013.05.025>
80. Oki N, Matsuo H, Nakago S, Murakoshi H, Laoag-Fernandez JB, Maruo T. Effects of 3,5,3'-Triiodothyronine on the Invasive Potential and the Expression of Integrins and Matrix Metalloproteinases in Cultured Early Placental Extravillous Trophoblasts [Internet]. Vol. 89, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004. p. 5213–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-0352>
81. Krikun G, Lockwood CJ, Paidas MJ. Tissue factor and the endometrium: from physiology to pathology. *Thromb Res* [Internet]. 2009 Sep;124(4):393–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2009.06.013>
82. Yang J, Liu Y, Liu H, Zheng H, Li X, Zhu L, et al. Associations of maternal iodine status and thyroid function with adverse pregnancy outcomes in Henan Province of China. *J Trace Elem Med Biol* [Internet]. 2018 May;47:104–10. Available

from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2018.01.013>

83. Website [Internet]. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Late Intrauterine Fetal Death and Stillbirth. Green-top Guideline No. 55. [cited 2020 Apr 15]. Available from: <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GTG%2055%20Late%20Intrauterine%20fetal%20death%20and%20stillbirth%2010%2011%2010.pdf>. Published October 2010
84. Gong L-L, Liu H, Liu L-H. Relationship between hypothyroidism and the incidence of gestational diabetes: A meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol* [Internet]. 2016 Apr;55(2):171–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2016.02.004>
85. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, Boutati E, Maratou E, Panagiotakos DB, et al. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2006 Dec;91(12):4930–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-0478>
86. Jia M, Wu Y, Lin B, Shi Y, Zhang Q, Lin Y, et al. Meta-analysis of the association between maternal subclinical hypothyroidism and gestational diabetes mellitus [Internet]. Vol. 144, *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2019. p. 239–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12751>
87. Dimitriadis G, Maratou E, Boutati E, Psarra K, Papasteriades C, Raptis SA. Evaluation of glucose transport and its regulation by insulin in human monocytes using flow cytometry. *Cytometry A* [Internet]. 2005 Mar;64(1):27–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/cyto.a.20108>
88. Kim SR, Tull ES, Talbott EO, Vogt MT, Kuller LH. A hypothesis of synergism: the interrelationship of T3 and insulin to disturbances in metabolic homeostasis. *Med Hypotheses* [Internet]. 2002 Dec;59(6):660–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0306-9877\(02\)00211-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0306-9877(02)00211-6)
89. Maratou E, Hadjidakis DJ, Kollias A, Tsegka K, Peppas M, Alevizaki M, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism [Internet]. Vol. 160, *European Journal of Endocrinology*. 2009. p. 785–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1530/eje-08-0797>
90. Maratou E, Hadjidakis DJ, Peppas M, Alevizaki M, Tsegka K, Lambadiari V, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2010 Oct;163(4):625–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-10-0246>
91. Erdogan M, Kösenli A, Ganidagli S, Kulaksizoglu M. Characteristics of anemia in subclinical and overt hypothyroid patients. *Endocr J* [Internet]. 2012;59(3):213–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1507/endocrj.ej11-0096>

92. Hess SY, Zimmermann MB, Arnold M, Langhans W, Hurrell RF. Iron deficiency anemia reduces thyroid peroxidase activity in rats. *J Nutr* [Internet]. 2002 Jul;132(7):1951–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/jn/132.7.1951>
93. Veltri F, Decaillet S, Kleynen P, Grabczan L, Belhomme J, Rozenberg S, et al. Prevalence of thyroid autoimmunity and dysfunction in women with iron deficiency during early pregnancy: is it altered? *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2016 Sep;175(3):191–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-16-0288>
94. Sahay RK, Nagesh VS. Hypothyroidism in pregnancy. *Indian J Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 May;16(3):364–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.4103/2230-8210.95667>
95. Zimmermann MB, Burgi H, Hurrell RF. Iron deficiency predicts poor maternal thyroid status during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2007 Sep;92(9):3436–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-1082>
96. Pavord S, Myers B, Robinson S, Allard S, Strong J, Oppenheimer C, et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol* [Internet]. 2012 Mar;156(5):588–600. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.09012.x>
97. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet* [Internet]. 2016 Feb 27;387(10021):907–16. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60865-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60865-0)
98. Yu X, Shan Z, Li C, Mao J, Wang W, Xie X, et al. Iron deficiency, an independent risk factor for isolated hypothyroxinemia in pregnant and nonpregnant women of childbearing age in China. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2015 Apr;100(4):1594–601. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-3887>
99. Beard JL, Brigham DE, Kelley SK, Green MH. Plasma thyroid hormone kinetics are altered in iron-deficient rats. *J Nutr* [Internet]. 1998 Aug;128(8):1401–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/jn/128.8.1401>
100. Smith SM, Johnson PE, Lukaski HC. In vitro hepatic thyroid hormone deiodination in iron-deficient rats: effect of dietary fat. *Life Sci* [Internet]. 1993;53(8):603–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0024-3205\(93\)90268-8](http://dx.doi.org/10.1016/0024-3205(93)90268-8)
101. Surks MI. Effect of thyrotropin on thyroidal iodine metabolism during hypoxia. *Am J Physiol* [Internet]. 1969 Feb;216(2):436–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1152/ajplegacy.1969.216.2.436>
102. Haapala AM, Hyöty H, Parkkonen P, Mustonen J, Soppi E. Antibody reactivity

against thyroid peroxidase and myeloperoxidase in autoimmune thyroiditis and systemic vasculitis. *Scand J Immunol* [Internet]. 1997 Jul;46(1):78–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-3083.1997.d01-90.x>

103. Rousseau J-P, Buteau-Poulin A, Kinkead R. Maternal thyroid hormone deficiency and cardiorespiratory disorder in rat pups. *Exp Neurol* [Internet]. 2019 Oct;320:112960. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.112960>
104. Bizzarro MJ, Gross I. Effects of hormones on fetal lung development [Internet]. Vol. 31, *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2004. p. 949–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2004.08.001>
105. Ogilvy-Stuart AL. Thyroid Hormones and Lung Development [Internet]. Vol. 20, *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2007. Available from: <http://dx.doi.org/10.1515/jpem.2007.20.s1.115>
106. Korevaar TIM. Maternal Hypothyroidism Is Associated with a Higher Risk of Childhood Asthma [Internet]. Vol. 30, *Clinical Thyroidology*. 2018. p. 266–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1089/ct.2018;30.266-268>
107. Novakovic TR, Dolicanin ZC, Djordjevic NZ. Oxidative stress biomarkers in amniotic fluid of pregnant women with hypothyroidism. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2019 Apr;32(7):1105–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2017.1400005>
108. Luo ZC, Fraser WD, Julien P, Deal CL, Audibert F, Smith GN, et al. Tracing the origins of “fetal origins” of adult diseases: Programming by oxidative stress? [Internet]. Vol. 66, *Medical Hypotheses*. 2006. p. 38–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2005.08.020>
109. Seror J, Amand G, Guibourdenche J, Ceccaldi P-F, Luton D. Anti-TPO antibodies diffusion through the placental barrier during pregnancy. *PLoS One* [Internet]. 2014 Jan 31;9(1):e84647. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0084647>
110. Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJM. Maternal-Fetal Transfer of Thyroxine in Congenital Hypothyroidism Due to a Total Organification Defect or Thyroid Agenesis [Internet]. Vol. 321, *New England Journal of Medicine*. 1989. p. 13–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejm198907063210103>
111. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* [Internet]. 2017 Mar;27(3):315–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2016.0457>

112. Quandt ZE, Salmeen KE, Block-Kurbisch IJ. Thyroid Disorders During Pregnancy, Postpartum, and Lactation [Internet]. *Maternal-Fetal and Neonatal Endocrinology*. 2020. p. 287–315. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-814823-5.00019-2>
113. Vermiglio F, Lo Presti VP, Moleti M, Sidoti M, Tortorella G, Scaffidi G, et al. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2004 Dec;89(12):6054–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-0571>
114. Wang Y, Wang Y, Dong J, Wei W, Song B, Min H, et al. Developmental hypothyroxinemia and hypothyroidism reduce proliferation of cerebellar granule neuron precursors in rat offspring by downregulation of the sonic hedgehog signaling pathway. *Mol Neurobiol* [Internet]. 2014 Jun;49(3):1143–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-013-8587-3>
115. Ausó E, Lavado-Autric R, Cuevas E, Del Rey FE, Morreale De Escobar G, Berbel P. A moderate and transient deficiency of maternal thyroid function at the beginning of fetal neocortecogenesis alters neuronal migration. *Endocrinology* [Internet]. 2004 Sep;145(9):4037–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/en.2004-0274>
116. Stenzel D, Wilsch-Brauninger M, Wong FK, Heuer H, Huttner WB. Integrin v 3 and thyroid hormones promote expansion of progenitors in embryonic neocortex [Internet]. Vol. 141, *Development*. 2014. p. 795–806. Available from: <http://dx.doi.org/10.1242/dev.101907>
117. Goodman JH, Gilbert ME. Modest Thyroid Hormone Insufficiency during Development Induces a Cellular Malformation in the Corpus Callosum: A Model of Cortical Dysplasia [Internet]. Vol. 148, *Endocrinology*. 2007. p. 2593–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/en.2006-1276>
118. Powell MH, Van Nguyen H, Gilbert M, Parekh M, Colon-Perez LM, Mareci TH, et al. Magnetic resonance imaging and volumetric analysis: Novel tools to study the effects of thyroid hormone disruption on white matter development [Internet]. Vol. 33, *NeuroToxicology*. 2012. p. 1322–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2012.08.008>
119. Prezioso G, Giannini C, Chiarelli F. Effect of Thyroid Hormones on Neurons and Neurodevelopment. *Horm Res Paediatr* [Internet]. 2018 Aug 29;90(2):73–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000492129>
120. Su P-Y, Huang K, Hao J-H, Xu Y-Q, Yan S-Q, Li T, et al. Maternal Thyroid Function in the First Twenty Weeks of Pregnancy and Subsequent Fetal and Infant Development: A Prospective Population-Based Cohort Study in China

- [Internet]. Vol. 96, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011. p. 3234–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-0274>
121. Zhang Y, Wang H, Pan X, Teng W, Shan Z. Patients with subclinical hypothyroidism before 20 weeks of pregnancy have a higher risk of miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2017 Apr 17;12(4):e0175708. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0175708>
 122. Nasirkandy MP, Badfar G, Shohani M, Rahmati S, YektaKooshali MH, Abbasalizadeh S, et al. The relation of maternal hypothyroidism and hypothyroxinemia during pregnancy on preterm birth: An updated systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 15, *International Journal of Reproductive BioMedicine*. 2017. p. 543–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.29252/ijrm.15.9.543>
 123. Sahu MT, Das V, Mittal S, Agarwal A, Sahu M. Overt and subclinical thyroid dysfunction among Indian pregnant women and its effect on maternal and fetal outcome. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2010 Feb;281(2):215–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-009-1105-1>
 124. Maraka S, Singh Ospina NM, O’Keeffe DT, De Ycaza AEE, Gionfriddo MR, Erwin PJ, et al. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis [Internet]. Vol. 26, *Thyroid*. 2016. p. 580–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2015.0418>
 125. Hernández M, López C, Soldevila B, Cecenarro L, Martínez-Barahona M, Palomera E, et al. Impact of TSH during the first trimester of pregnancy on obstetric and foetal complications: Usefulness of 2.5 mIU/L cut-off value [Internet]. Vol. 88, *Clinical Endocrinology*. 2018. p. 728–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/cen.13575>
 126. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies [Internet]. Vol. 43, *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 1993. p. 230–230. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0020-7292\(93\)90343-u](http://dx.doi.org/10.1016/0020-7292(93)90343-u)
 127. Casey BM, Dashe JS, Edward Wells C, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical Hypothyroidism and Pregnancy Outcomes [Internet]. Vol. 105, *Obstetrics & Gynecology*. 2005. p. 239–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/01.aog.0000152345.99421.22>
 128. Abbassi-Ghanavati M, Casey BM, Spong CY, McIntire DD, Halvorson LM, Cunningham FG. Pregnancy outcomes in women with thyroid peroxidase antibodies. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2010 Aug;116(2 Pt 1):381–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181e904e5>

129. Kuppens SMI, Kooistra L, Wijnen HA, Crawford S, Vader HL, Hasaart THM, et al. Maternal thyroid function during gestation is related to breech presentation at term. *Clin Endocrinol* [Internet]. 2010 Jun;72(6):820–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03729.x>
130. Kuppens SM, Kooistra L, Hasaart TH, van der Donk RW, Vader HL, Oei GS, et al. Maternal thyroid function and the outcome of external cephalic version: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2011 Jan 26;11:10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2393-11-10>
131. Gong L-L, Liu H, Liu L-H. Relationship between hypothyroidism and the incidence of gestational diabetes: A meta-analysis [Internet]. Vol. 55, *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016. p. 171–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2016.02.004>
132. Tudela CM, Casey BM, McIntire DD, Gary Cunningham F. Relationship of Subclinical Thyroid Disease to the Incidence of Gestational Diabetes [Internet]. Vol. 119, *Obstetrics & Gynecology*. 2012. p. 983–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/aog.0b013e318250aeeb>
133. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal Thyroid Deficiency during Pregnancy and Subsequent Neuropsychological Development of the Child [Internet]. Vol. 341, *New England Journal of Medicine*. 1999. p. 549–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199908193410801>
134. Li Y, Shan Z, Teng W, Yu X, Li Y, Fan C, et al. Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months [Internet]. Vol. 72, *Clinical Endocrinology*. 2009. p. 825–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03743.x>
135. Wasserman EE, Pillion JP, Duggan A, Nelson K, Rohde C, Seaberg EC, et al. Childhood IQ, hearing loss, and maternal thyroid autoimmunity in the Baltimore Collaborative Perinatal Project [Internet]. Vol. 72, *Pediatric Research*. 2012. p. 525–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/pr.2012.117>
136. Pop VJ, de Vries E, van Baar AL, Waelkens JJ, de Rooy HA, Horsten M, et al. Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy: a marker of impaired child development? [Internet]. Vol. 80, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1995. p. 3561–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.80.12.8530599>
137. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, et al. Antenatal Thyroid Screening and Childhood Cognitive Function [Internet]. Vol. 366, *New England Journal of Medicine*. 2012. p. 493–501. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1106104>

138. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y, Hirtz DG, et al. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Mar 2;376(9):815–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1606205>
139. Ezzeddine D, Ezzeddine D, Hamadi C, Abbas HA, Nassar A, Abiad M, et al. Prevalence and Correlation of Hypothyroidism With Pregnancy Outcomes Among Lebanese Women. *J Endocr Soc* [Internet]. 2017 May 1;1(5):415–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/js.2017-00014>
140. Yassaee F, Farahani M, Abadi AR. Prevalence of subclinical hypothyroidism in pregnant women in tehran-iran. *Int J Fertil Steril* [Internet]. 2014 Jul;8(2):163–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25083181>
141. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* [Internet]. 2011 Oct;21(10):1081–125. Available from: <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2011.0087>
142. Yadav V, Dabar D, Goel AD, Bairwa M, Sood A, Prasad P, et al. Prevalence of Hypothyroidism in Pregnant Women in India: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J Thyroid Res* [Internet]. 2021 Feb 19;2021:5515831. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2021/5515831>
143. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* [Internet]. 2017 Mar;27(3):315–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2016.0457>
144. Espitia FJ, Orozco L. Prevalencia y caracterización clínica del hipotiroidismo, en gestantes del Eje Cafetero (Colombia), 2014-2017 [Internet]. Vol. 6, *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo*. 2019. p. 260–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.53853/encr.6.4.543>
145. Behroozi-Lak T, Akbary A, Vazifekhah S, Naghavi-Behzad M, Mirza-Aghazadeh-Attari M. Association of Hypothyroidism and Anti-Thyroid Antibodies With Preterm Delivery: A Cross Sectional Study. *J Family Reprod Health* [Internet]. 2017 Dec;11(4):191–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30288165>
146. Lee SY, Cabral HJ, Aschengrau A, Pearce EN. Associations Between Maternal Thyroid Function in Pregnancy and Obstetric and Perinatal Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2020 May 1;105(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgz275>

147. van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, Ven der Post JAM, Goddijn M, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2016 Jun;22(4):532–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmw003>
148. Parizad Nasirkandy M, Badfar G, Shohani M, Rahmati S, YektaKooshali MH, Abbasalizadeh S, et al. The relation of maternal hypothyroidism and hypothyroxinemia during pregnancy on preterm birth: An updated systematic review and meta-analysis. *Int J Reprod Biomed* [Internet]. 2017 Sep;15(9):543–52. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29662962>
149. Tong Z, Xiaowen Z, Baomin C, Aihua L, Yingying Z, Weiping T, et al. The Effect of Subclinical Maternal Thyroid Dysfunction and Autoimmunity on Intrauterine Growth Restriction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine* [Internet]. 2016 May;95(19):e3677. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000003677>
150. Hou J, Yu P, Zhu H, Pan H, Li N, Yang H, et al. The impact of maternal hypothyroidism during pregnancy on neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2016;32(1):9–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/09513590.2015.1104296>
151. Herrera-Murgueitio JA, Forero-Torres AY, Tamara-Burgos MA, Arriola-Salgado MM, Gómez-Porras EJ, Céspedes-Gaitán SX, et al. Prevalencia de bocio y yodo-deficiencia en embarazadas indígenas de cinco áreas no metropolitanas de Colombia 2019 [Internet]. Vol. 72, *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2021. p. 12–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.18597/rcog.3549>
152. Eslava-Schmalbach J, Eslava-González L. Deficiencia de yodo en mujeres gestantes indígenas en Colombia: un problema de equidad y de salud pública [Internet]. Vol. 72, *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2021. p. 7–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.18597/rcog.3675>

XII. ANEXOS

ANEXO A. INSTRUMENTO

Fecha: _____ No. HC: _____

BLOQUE I: DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

1. Edad: ___ años
2. Nive educativo: ___ años
3. Estrato socioeconómico: 1 ___ 2 ___ 3 ___ 4 ___ 5 ___ 6 ___
4. Zona de residencia: 0. Urbano 1. Rural
5. Subregión (Cauca): 1. Pacífico 2. Centro 3. Norte 4. Oriente 5. Macizo 6. Sur 7. Piedemonte Amazónico
6. Grupo étnico: 0. Blanco 1. Mestizo 2. Indígena 3. Negro 4. Otro
7. Peso materno: ___ kg 8. Talla materno: ___ cm
9. IMC preconcepcional: 1. < 18.5 2. 18.5-24.9 3. 25-29.9 4. ≥ 30-34.9 5. ≥ 35-39.9 6. IMC ≥ 40
10. Peso ganado durante el embarazo: ___ kg
11. Gravidéz: ___ 12. Partos: ___ 13. Cesáreas: ___ 14. Abortos: ___ 15. Mortinato: ___ 16. Vivos: ___ 17. Ectópico: ___
18. No. CPN: ___ 19. Edad gestacional de inicio de CPN: ___

BLOQUE II: DIAGNÓSTICO

20. Factores de riesgo:

- 1. Ant. de hipotiroidismo o hipertiroidismo.
- 2. Síntomas y/o signos actuales de disfunción tiroidea
- 3. Positividad de anticuerpos tiroideos conocidos o presencia de bocio
- 4. Ant. de radiación en la cabeza o cuello o cirugía previa de tiroides.
- 5. Edad > 30 años
- 6. Diabetes tipo 1 u otros trastornos autoinmunes.
- 7. Ant. de pérdida del embarazo, parto prematuro o infertilidad.
- 8. Embarazos previos múltiples (≥ 2)
- 9. Ant. familiares de enfermedad tiroidea autoinmune o disfunción tiroidea
- 10. Obesidad mórbida (IMC ≥ 40 kg / m²)
- 11. Uso de amiodarona o litio, o administración reciente de contraste radiológico yodado
- 12. Residir en un área de insuficiencia de yodo moderada a grave conocida.

SINTOMAS
<input type="checkbox"/> Fatiga
<input type="checkbox"/> Letargia
<input type="checkbox"/> Somnolencia
<input type="checkbox"/> Depresión
<input type="checkbox"/> Intolerancia al frío
<input type="checkbox"/> Ronquera
<input type="checkbox"/> Disminución de la sudoración
<input type="checkbox"/> Artralgias
<input type="checkbox"/> Parestesias

SIGNOS
<input type="checkbox"/> Movimientos lentos
<input type="checkbox"/> Bradialia
<input type="checkbox"/> Bradicardia
<input type="checkbox"/> Piel seca
<input type="checkbox"/> Hiporreflexia
<input type="checkbox"/> Onicorexis

21. Indicación de tamizaje previo (por síntomas o antecedentes): 0. No ___ 1. Si ___
22. Diagnóstico hipotiroidismo gestacional: 0. No ___ 1. Si ___ 23. Hipotiroidismo clínico: 0. No ___ 1. Si ___
24. Hipotiroidismo subclínico: 0. No ___ 1. Si ___ 25. Hipotiroidismo aislada: 0. No ___ 1. Si ___
26. Nivel de TSH: I trimestre: ___ 27. II trimestre: ___ 28. III trimestre: ___
29. Nivel de T4L: I trimestre: ___ 30. II trimestre: ___ 31. III trimestre: ___
32. Ac TPO: 0- Negativo 1- Positivo 2- Sin reporte 33. Ac TG: 0- Negativo 1- Positivo 2- Sin reporte

BLOQUE IIIA: RESULTADOS ADVERSOS

MATERNOS

34. EG: ___ días
35. Presentación: 0. Cefálico 1. Podálico 2. Otras
36. Parto pretérmino: 0. No ___ 1. Si ___
37. Patología y/o complicación obstétrica:
0. No ___ 1. Si ___
38. THE: 0. No ___ 1. Si ___
39. Hipertensión gestacional: 0. No ___ 1. Si ___
40. PEE/PEE severa: 0. No ___ 1. Si ___
41. Eclampsia: 0. No ___ 1. Si ___
42. Diabetes gestacional: 0. No ___ 1. Si ___
43. Abruption de placenta: 0. No ___ 1. Si ___
44. Placenta previa: 0. No ___ 1. Si ___
45. FPEG: 0. No ___ 1. Si ___
46. RCIU: 0. No ___ 1. Si ___
47. RPMO: 0. No ___ 1. Si ___
48. Muerte fetal: 0. No ___ 1. Si ___

BLOQUE IIIB: RESULTADOS ADVERSOS PERINATALES

49. Nivel TSH neonatal: ___
50. Patología y/o complicación neonatal:
0. No ___ 1. Si ___
51. APGAR minuto: 1 ___ 52. 5 ___ 53. 10 ___
54. Peso del RN: ___ g
55. Talla del RN: ___ cm
56. PC: ___ cm
57. LAM: 0. No ___ 1. Si ___
58. SDR: 0. No ___ 1. Si ___
59. Retinopatía del prematuro: 0. No ___ 1. Si ___
60. Enterocolitis necrotizante: 0. No ___ 1. Si ___
61. Displasia broncopulmonar: 0. No ___ 1. Si ___
62. Malformaciones congénitas: 0. No ___ 1. Si ___
Cual?: _____
63. Malformaciones cardiacas: 0. No ___ 1. Si ___
64. Requerimiento UCIN: 0. No ___ 1. Si ___
65. Indicación hospitalización: _____
66. Estancia hospitalaria UCIN: ___ días
67. Muerte neonatal: 0. No ___ 1. Si ___

Ant: Antecedente – Ac: Anticuerpos – EG: Edad gestacional - THE: Trastorno hipertensivo del embarazo – PEE: Preeclampsia – FPEG: Feto pequeño para la EG - RCIU: Restricción de crecimiento intrauterino- PC: perímetro cefálico- LAM: Líquido amniótico meconiado – SDR: Síndrome de dificultad respiratoria – UCIN: Unidad de cuidados intensivos neonatales

**ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO
PREVALENCIA DE HIPOTIROIDISMO GESTACIONAL EN UN HOSPITAL DE ALTA COMPLEJIDAD
(POPAYAN – COLOMBIA), FACTORES ASOCIADOS Y DESENLACES MATERNO PERINATALES EN EL
PERIODO 2020 – 2021.**

CONSENTIMIENTO INFORMADO

INFORMACION

El siguiente proyecto denominado “Prevalencia de hipotiroidismo gestacional en un hospital de alta complejidad (Popayan – Colombia), factores asociados y desenlaces materno perinatales en el periodo 2020 – 2021.”, en el cual se encuentra como investigador principal, 1. El Dr. Andres Martin Mellizo Gaviria, residente de Ginecología y obstetricia de la Universidad del Cauca, identificado con cédula de ciudadanía No. 1144061544 de Cali, teléfono celular No. 3104586963. Tutor científico del proyecto, Dr. Cesar Augusto Rendón, especialista en ginecología-obstetricia, Especialista en Cirugía endoscópica ginecológica y profesor de la Universidad del Cauca. Tutor metodológico, Dr. Roberth Alirio Ortiz Martínez, especialista en ginecología-obstetricia y profesor de la Universidad del Cauca. El cual se realizará en el Hospital Universitario San José de Popayán durante el periodo de un año desde el inicio de la recolección, como parte de la formación de ginecólogos y obstetras del Dr. Andrés Martin Mellizo Gaviria.

Justificación: En Colombia, no se cuenta con estudios realizados en muestras representativas de las embarazadas que permitan conocer la prevalencia de la patología tiroidea, como tampoco se han desarrollado estudios locales de los resultados maternos perinatales y los factores asociados como la edad, etnia y el estado nutricional que pueden asociarse a una prevalencia variable entre los diferentes estudios. La investigación se realiza con el objetivo de conocer la prevalencia a nivel local, identificar los factores asociados en nuestra población, así mismo los resultados maternos y perinatales, de ahí que se conducirá un estudio observacional de corte transversal, con análisis secundario de casos y controles, la metodología del proyecto responden a la rigurosidad científica establecida por la academia lo que garantiza la validez de los resultados con las limitantes que puedan tener este tipo de estudios, se estudiara toda la población en el periodo comprendido.

Propósito: Determinar la prevalencia y explorar los factores asociados al hipotiroidismo gestacional y los resultados materno perinatales en el Hospital Universitario San José.

Procedimiento: Teniendo en cuenta que usted presento su parto en esta institución y/o su hijo recién nacido está en la unidad de neonatología por indicación del pediatra, se le invita a participar en esta investigación en la cual se aplicará por una única vez, una encuesta (formato prediseñado) y se realizará recolección de información por medio de un interrogatorio y el resultado de estas permitirá lograr el objetivo propuesto.

Riesgos: La protección de la información que se va a llevar a cabo por parte del investigador principal, el riesgo es considerado como mínimo y se respetará el principio de confidencialidad, la información del cuestionario será identificada con un código para proteger su nombre y datos personales. Esta información será mantenida bajo estricta confidencialidad por parte del investigador. La información obtenida de este estudio que pueda identificarle será sólo aportada a los investigadores principales, quienes podrán tener acceso a la historia clínica si es necesario. Los resultados de este estudio pueden ser divulgados en eventos nacionales y/o internacionales o ser publicados en revistas científicas sin identificarla por su nombre.

Los datos que se produzcan de esta investigación podrán ser utilizados para investigaciones futuras respetando la confidencialidad y previo permiso.

Alternativas: se podría pensar este momento un método alternativo más eficaz, pero que seria otro tipo de diseño una cohorte que miraría la temporalidad, pero por ser el Cauca un área de conflicto, la dificultad de accesibilidad por la geográfica, el seguimiento de las pacientes sería muy difícil y se presumiría una alta proporción de pérdidas con las consecuencias que esto conlleva.

Compensación: Usted no tendrá que incurrir en ningún gasto para participar en este estudio. Aclaremos que ni la Universidad del Cauca ni el Hospital Universitario San José o el grupo investigador pueden ofrecer retribución económica para usted por su participación en esta investigación, sin embargo, con su colaboración

proporcionará conocimiento científico válido que servirá para mejorar la calidad de atención de muchos pacientes que se han visto afectados por esta patología y sus complicaciones.

Personas para contactar: Si tiene alguna pregunta o duda acerca de este estudio, dudas con respecto a los derechos y deberes que tiene por su participación durante la realización de esta investigación, puede comunicarse directamente con el Dr. Andrés Martín Mellizo Gaviria, celular número 3104586963, correo electrónico andresmellizo@unicauca.edu.co.

Terminación del estudio: Usted entiende que su participación en este estudio es de carácter VOLUNTARIO, en cualquier momento usted puede retirar su consentimiento a participar en el estudio, sin que su tratamiento médico ni el de su hijo se vea afectado.

Finalmente usted tendrá una copia de este consentimiento.

**PREVALENCIA DE HIPOTIROIDISMO GESTACIONAL EN UN HOSPITAL DE ALTA COMPLEJIDAD
(POPAYÁN – COLOMBIA), FACTORES ASOCIADOS Y DESENLACES MATERNO PERINATALES EN EL
PERIODO 2020 – 2021.**

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Constancia

He sido informado de manera clara del proyecto y de mi participación. Acepto voluntariamente participar como sujeto de investigación, en el proyecto antes mencionado.

Debo responder unas encuestas y cuestionarios que suministrarán los datos requeridos para llevar a cabo el proyecto de investigación la cual debo responder.

Se me ha facilitado esta hoja informativa, habiendo comprendido el significado del procedimiento y los riesgos inherentes al mismo, y declaro estar debidamente informada. Habiendo tenido la oportunidad de aclarar mis dudas en entrevista personal con el Dr(a). _____. Asimismo, he recibido respuesta a todas mis preguntas, habiendo tomado la decisión de manera libre y voluntaria.

SU FIRMA O HUELLA DIGITAL indica que usted ha decidido participar voluntariamente en este estudio habiendo leído o escuchado toda la información anterior. Para constancia se firma en

Popayán a los ____ días del mes de _____ del año _____.

Paciente _____
Identificación _____
Dirección _____
Testigo No.1 _____
Identificación _____
Dirección _____
Relación _____
Teléfono _____
Cónyuge o compañero _____
Identificación _____
Dirección _____

Testigo No.2 _____
Identificación _____
Dirección _____
Relación _____
En caso de ser menor de edad
Papa o mama o tutor legal

Identificación _____
Dirección _____

Médico investigador o delegado

Nota: Este procedimiento de consentimiento informado está ajustado a las normas de ética médica vigentes en Colombia, a la declaración de Helsinki y sus enmiendas, a la guía para buenas prácticas clínicas (ICH E6) y a la aprobación del comité de ética institucional para la investigación en humanos.



ACTA DE AVAL: ACTA N° 01 - 2020

PROYECTO: "PREVALENCIA DE HIPOTIROIDISMO GESTACIONAL EN UN HOSPITAL DE ALTA COMPLEJIDAD (POPAYÁN- CAUCA), FACTORES ASOCIADOS Y DESENLACES MATERNO PERINATALES EN EL PERIODO 2020- 2021"

Tipo de investigación: Descriptivo de corte transversal.

Investigador principal: Andrés Martín Mellizo Gaviria (Residente primer año de Ginecología y Obstetricia, Universidad del Cauca)

Director científico: Cesar Augusto Rendón, MD. (Especialista en Ginecología y Obstetricia. Especialista en Cirugía Endoscópica Ginecológica. Docente Departamento de Ginecología, Universidad del Cauca)

Director metodológico: Roberth A. Ortiz, MD. (Especialista en Ginecología y Obstetricia. Magister en Epidemiología).

Investigadores: Médicos: Jhon Edison Ijaji Piamba, Leydi Johana Fernández, Yohana Katherine Caicedo Cabezas, Pedro Alejandro Ardila Fernández.

Trabajo de investigación para optar título de Especialista en Ginecología.

Código interno

Fecha en que fue solicitado:

El Comité De Ética De La Investigación Científica del Hospital Universitario San José, creado mediante Resolución 0665 del 19 de Octubre de 2011, regido por la Resolución 008430 de 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud y Seguridad Social, por el cual se determinan las normas Éticas, Científicas, Técnicas, Administrativas de la investigación científica de salud en Colombia, la declaración de Helsinki de 1964, el Código de Belmont, el Código de Regulaciones Federales del Instituto Nacional de Salud Norteamericano.

Número de miembros: cinco (5), todos los miembros participaron en la aprobación del proyecto.

Listado de miembros:

Dra. Shirley P. Albor

Dr. Jairo Valencia

Dr. Roberth Ortiz Martínez

Dra. Yolanda Botero de Casas

Dra. María Eugenia Miño

Este comité avala el presente proyecto, previo estudio, análisis del:

- | | |
|--|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> Resumen del proyecto | <input checked="" type="checkbox"/> Presupuesto |
| <input checked="" type="checkbox"/> Marco teórico | <input checked="" type="checkbox"/> Instrumentos de recolección de datos |
| <input checked="" type="checkbox"/> Objetivos | <input checked="" type="checkbox"/> Formatos y anexos |
| <input checked="" type="checkbox"/> Metodología | <input checked="" type="checkbox"/> Consentimiento Informado |
| <input checked="" type="checkbox"/> Análisis del riesgo | <input checked="" type="checkbox"/> Manejo de la confidencialidad |
| <input checked="" type="checkbox"/> Operacionalidad de las variables | |

Concepto

Título: Adecuado y completo.
Marco teórico: Presenta los antecedentes del problema. Se identifican las hipótesis. El estudio no requiere muestreo, pero si la población de base.
Variables: Análisis bivariado y multivariado. Bien caracterizadas.

Beneficio: el hipotiroidismo es un frecuente desorden tiroideo asociado con una concentración de hormona estimuladora de tiroides (TSH). El hipotiroidismo se relaciona con múltiples complicaciones durante la gestación como: aborto espontaneo, parto prematuro, hipertensión arterial, anemia, hemorragia post parto, abrupcio de placenta, preclampsia, muerte del feto y efectos sobre el desarrollo neurocognitivo. En Colombia la prevalencia de la patología no se conoce. Es necesario establecer factores asociados y los desenlaces materno- perinatales, que permitan implementar medidas de formulación que generen conocimiento y desarrollo de procedimientos ginecológicos mayores; con mayor evidencia científica como el desarrollo cognitivo. La metodología del proyecto responde a la rigurosidad científica establecida por la academia lo que garantiza la validez de los resultados.

El investigador principal informará al Comité de Ética de la Investigación Científica lo siguiente:

- De cualquier cambio que se presente en el proyecto.
- Cualquier conocimiento nuevo respecto al estudio que pueda afectar la tasa riesgo beneficio para los sujetos de la investigación.
- La suspensión o terminación prematura del proyecto.

- Al finalizar el estudio los investigadores responsables del proyecto deberán presentar un informe de los resultados obtenidos al Hospital Universitario San José, para los efectos pertinentes como publicaciones, acceso bibliográfico u otros.
- Se llevará a cabo por parte del comité seguimiento del desarrollo del proyecto de manera aleatoria.
- Las decisiones significativas tomadas por otro Comité de Ética o autoridades reguladoras para el estudio propuesto y una indicación de la modificación o modificaciones del protocolo realizadas en esa ocasión.

Este aval tendrá vigencia por un año a partir de la fecha de su aprobación, luego de la cual deberá ser revisado y actualizado. Se firma en la ciudad de Popayán, a los treinta y un (31) días del mes de enero de 2020.

Atentamente


Dra. YOLANDA BOTERO DE CASAS
Coordinadora C.E.I.C.
Hospital Universitario San José E.S.E.


SHIRLEY P. ALBOR CÁRDENAS
Subgerente científica
Hospital Universitario San José E.S.E.

Proyectó: Yolanda María Botero de Casas
Elaboró: Carolina Chaves D.
Archivado según TRD: AVALES 2020