



BUAP

Facultad de Medicina

Hospital de la Mujer Puebla

**“ASOCIACIÓN DE HIPOTIROIDISMO Y ENFERMEDAD HIPERTENSIVA DEL EMBARAZO EN
PACIENTES DEL HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA”**

Tesis para obtener el Diploma de
La Especialidad en Ginecología y obstetricia.

Presenta:

José de Jesús Cano Casanova

Director

Dr. Adalberto Castilla Zenteno

Asesor

Dra. Belén Vázquez González



H. Puebla de Z. Noviembre 2018

SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE PUEBLA

HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA

JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Este trabajo fue realizado en el Hospital de la Mujer de Puebla, bajo la dirección del Dr. Adalberto Castilla Zenteno, Dra. Belén Vázquez González con el título: *“Asociación de hipotiroidismo y enfermedad hipertensiva del embarazo en pacientes del Hospital de la Mujer, Puebla”* del Dr. José de Jesús Cano Casanova, hago constar que he revisado el contenido científico y la estructura metodológica por lo que autorizamos su impresión.

Dr. Adalberto Castilla Zenteno

Dra. Belén Vázquez González

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCIÓN	3
3. ANTECEDENTES.....	5
3.1. ANTECEDENTES GENERALES.....	5
3.2 .ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	10
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
5. OBJETIVOS.....	16
5.1. OBJETIVO GENERAL.....	16
5.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
7. RESULTADOS.....	20
8. DISCUSIÓN.....	27
9. CONCLUSIÓN.....	29
10. BIBLIOGRAFÍA.....	31

1. RESUMEN

TITULO: Asociación de hipotiroidismo y enfermedad hipertensiva del embarazo en paciente del Hospital de la Mujer de Puebla.

INTRODUCCIÓN: Dentro de la etiología de los trastornos hipertensivos del embarazo se encuentran en estudio la relación con factores hormonales, dentro de ellos la asociación del hipotiroidismo, el cual se ha correlacionado con la severidad de la preeclampsia, observándose hasta en 16.7% de los casos de hipotiroidismo subclínico y en 43% de los casos de hipotiroidismo ya diagnosticados durante el embarazo.

OBJETIVO: Determinar la asociación entre hipotiroidismo subclínico y enfermedad hipertensiva del embarazo en pacientes del Hospital de la Mujer de Puebla en un periodo Enero 2017 a Diciembre 2017.

MATERIAL Y MÉTODOS: Es un estudio observacional, descriptivo, analítico, transversal, retrospectivo. De un total de 50 pacientes embarazadas con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico solo 32 pacientes reunieron los criterios de inclusión, se realizó un análisis estadístico en programa IBM SPSS V. 20 de las variables tipo descriptivo e inferencial, buscando asociación entre hipotiroidismo subclínico y enfermedad hipertensiva del embarazo.

RESULTADOS: De nuestro total de pacientes solo 4 presentaron hipertensión gestacional (12.5%), preeclampsia con criterios de severidad 5 (15.6 %), 3 preeclampsia sin criterios (9.4%), 1 eclampsia (3.1%), con una $P=0.039$ IC del 95% no encontrando una relación significativa entre hipotiroidismo subclínico y enfermedad hipertensiva del embarazo.

CONCLUSIONES: Se determinó que no existe una asociación significativa entre el hipotiroidismo subclínico y la enfermedad hipertensiva del embarazo, aunque si existe una relación con otros factores asociados al hipotiroidismo subclínico como sobrepeso u obesidad en un 93.7%, que se vieron asociados a trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo, por lo que es una patología que no debemos menospreciar.

2. INTRODUCCIÓN

Las alteraciones endocrinas más frecuentes durante el embarazo son en primer lugar la diabetes mellitus y los trastornos tiroideos ocupan el segundo lugar, hacen de estas enfermedades una de las más interesantes y mejor conocidas entre las que pueden poner en riesgo la evolución normal de un embarazo.

El embarazo es un estado caracterizado por cambios fisiológicos importantes, causados por la unidad feto-placentaria. La glándula tiroides aumenta la producción de tiroxina (T4) y tridoyodotironina (T3) con la finalidad de satisfacer las demandas propias de la gestación. Los trastornos de la tiroides, son la segunda endocrinopatía que afecta a las mujeres embarazadas, se reportan con las siguientes incidencias: hipertiroidismo (0.2%), hipotiroidismo clínico (0.3 a 0.5%), hipotiroidismo subclínico (3 a 5%) y tiroiditis posparto (1.1 a 21.1 %).(1,2,3)

En el mundo, la mayor causa de alteración de las hormonas tiroideas es la deficiencia de yodo, la cual está reconocida como la causa más importante de retraso mental y de parálisis cerebral prevenible. La prevalencia de hipotiroidismo durante embarazo en los Estados Unidos se estima ser aproximadamente del 2-3%, del 2-2.5 % es hipotiroidismo subclínico. (4, 5,6)

Las hormonas tiroideas son factores de crucial importancia para el desarrollo del cerebro fetal. Durante la primera mitad del embarazo, las hormonas tiroideas se involucran en el desarrollo fetal todas estas de origen materno, una función tiroidea anormal en el embarazo pueden aumentar severamente el riesgo de pérdida fetal y otras complicaciones en el embarazo.

Dentro de la etiología de los trastornos hipertensivos del embarazo se encuentran en estudio la relación con factores hormonales, dentro de ellos la asociación del hipotiroidismo, el cual se ha correlacionado con la severidad de la preeclampsia, observándose hasta en 16.7% de los casos de hipotiroidismo subclínico y en 43% de los casos de hipotiroidismo ya diagnosticados durante el embarazo. (22)

La disfunción de las hormonas tiroideas se ha asociado a problemas del desarrollo neuropsicológico y resultados obstétricos adversos en los cuales se incluyen aborto espontáneo, prematuridad, enfermedad hipertensiva del embarazo en cualquiera de sus rubros y muerte neonatal. Además, puede haber a largo plazo consecuencias para la salud del niño. Por lo tanto, se centra mucho en el diagnóstico temprano y la terapia de la disfunción tiroidea en el embarazo. Sin embargo, el propio embarazo conduce a cambios en los resultados de las pruebas utilizadas para diagnosticar la disfunción tiroidea, existe controversia clínica en niveles de TSH sérica y T4 libre (fT4), que indican una necesidad de terapia, especialmente en el primer trimestre del embarazo. (22)

El hipotiroidismo clínico se ha asociado con complicaciones gestacionales como partos pretérmino, bajo peso al nacer, abrupcio placentae, preeclampsia y muerte fetal, los mecanismos de estas asociaciones no se han descrito. La disminución consecuente de hormonas tiroideas durante el hipotiroidismo primario refleja alteraciones en la contractilidad y relajación del miocardio; ocasionan bradicardia, disminuyen el compliance ventricular izquierdo, generando que se incrementen las resistencias periféricas totales, responsables de desarrollar hipertensión.(42)

Hoy en día, la detección universal de patología tiroidea en mujeres embarazadas es polémica. Algunas asociaciones dividen a las mujeres embarazadas en grupos de bajo riesgo y alto riesgo de trastornos tiroideos. Aconsejan el control de los trastornos tiroideos solo en individuos de alto riesgo.(42)

3.1 ANTECEDENTES GENERALES

El hecho de que los trastornos tiroideos ocupen el segundo lugar, después de la diabetes mellitus, como la alteración endocrina más común durante el embarazo hace de esta enfermedad una de las más interesantes y mejor conocidas entre las que pueden poner en riesgo la evolución normal de un embarazo. Sin embargo, nos encontramos aún en apartados desconocidos en la comprensión global del problema, como son las relaciones de las hormonas tiroideas maternas con el feto, el modo en que el producto desarrolla su sistema metabólico. El embarazo es un estado caracterizado por cambios fisiológicos importantes, causados por la unidad feto-placentaria. La tiroides aumenta la producción de tiroxina (T4) y tridoyodotironina (T3) con la finalidad de satisfacer las demandas propias de la gestación. Los trastornos de la glándula tiroides, la segunda endocrinopatía que afecta a las mujeres embarazadas, se reportan con las siguientes incidencias: hipertiroidismo (0.2%), hipotiroidismo clínico (0.3 a 0.5%), hipotiroidismo subclínico (3 a 5%) y tiroiditis posparto (1.1 a 21.1 %). (1,2,3)

Las hormonas tiroideas tienen un sin número de acciones en la fisiología cardiovascular y la regulación de la presión arterial, mediadas por mecanismos genómicos que suponen las alteraciones asociadas con la enfermedad hipertensiva del embarazo. Se cree que el mecanismo vascular alterado se relaciona con el óxido nítrico, regulador implicado en la liberación de hormonas tiroideas y principal vasodilatador placentario. (4,5,6)

Las posibles complicaciones en los resultados del embarazo, relacionadas con este trastorno, fueron de interés después de la publicación de dos estudios en 1999, originalmente efectuados para conocer los efectos del hipotiroidismo en el desarrollo temprano del cerebro fetal. En los resultados se encontró asociación con parto pretérmino, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales, diabetes gestacional y trastornos hipertensivos del embarazo, predominantemente preeclampsia severa, padecimiento objetivo de este estudio. (7,8)

La preeclampsia es considerada como un desorden endotelial difuso que se caracteriza por una respuesta materna inmunológica-vascular, anormal a la implantación del producto de la concepción, vasoconstricción, cambios metabólicos en el óxido nítrico (ON), lípidos y prostaglandinas. Se manifiesta a través de una función endotelial alterada, representada por la activación de la cascada de la coagulación y de la agregación plaquetaria. Hasta la actualidad, está definida como una enfermedad sistémica, de causa desconocida que puede manifestarse en la segunda mitad del embarazo, en el parto o en el puerperio inmediato. La triada clásica está constituida por hipertensión, proteinuria y edema. Dentro de la etiología de los trastornos hipertensivos del embarazo se encuentran en estudio la relación con factores hormonales, dentro de ellos la asociación del hipotiroidismo, el cual se ha correlacionado con la severidad de la preeclampsia, observándose hasta en 16.7% de los casos de hipotiroidismo subclínico y en 43% de los casos de hipotiroidismo ya diagnosticados durante el embarazo.

El mecanismo del hipotiroidismo y la preeclampsia no ha sido bien identificado, pero los cambios en la función tiroidea durante el embarazo están relacionados con altos niveles de andrógenos circulantes. (9,10)

Sin embargo, se encuentran aún en apartados desconocidos en la comprensión global del problema, como es la relación de las hormonas tiroideas maternas con el feto, el modo en que se desarrolla su sistema metabólico a partir del yodo de la dieta materna, la influencia que este hecho tiene en el desarrollo neuronal y por último el comportamiento de los anticuerpos antitiroideos durante el embarazo, sobre todo en el puerperio. (11,12)

La disfunción tiroidea no diagnosticada puede afectar el control metabólico y agregar mayor riesgo a un escenario predisponente para enfermedades cardiovasculares.(13,14)

En el hipotiroidismo subclínico no hay deficiencia de hormonas tiroideas, algunos autores lo relacionan con incremento de la hipertensión gestacional, ruptura

prematura de membranas, restricción del crecimiento intrauterino y abortos. Otros autores consideran que el efecto de este trastorno tiroideo en el embarazo no está bien establecido. (15,16)

Estas endocrinopatías influyen entre sí de múltiples maneras. La diabetes mellitus mal controlada puede afectar el metabolismo tiroideo, ya que la hiperglucemia puede alterar los niveles plasmáticos de triyodotironina (T3) y en parte los niveles de tiroxina. (T4)(3)

En el mundo, la mayor causa de alteración de las hormonas tiroideas es la deficiencia de yodo, la cual está reconocida como la causa más importante de retraso mental y de parálisis cerebral prevenible. (17)

Es posible que las pacientes con función tiroidea limítrofe, como el hipotiroidismo subclínico donde las concentraciones de hormonas tiroideas son normales, pero la TSH está aumentada, pueda acentuarse y convertirse en un verdadero hipotiroidismo clínico, sobre todo en las embarazadas con bajo aporte de yodo; por lo tanto, el proceso de la organificación se ve afectado, lo mismo que la producción de T3 y T4.12. (18,19)

Las hormonas tiroideas son poderosos factores de crucial importancia para el desarrollo del cerebro humano. Durante la primera mitad del embarazo, las hormonas tiroideas se involucran en el desarrollo fetal, todas estas de origen materno, una función tiroidea anormal en el embarazo pueden aumentar severamente el riesgo de pérdida fetal y otras complicaciones en el embarazo.(20,21) .

Además, puede haber a largo plazo consecuencias para la salud del niño (5). Por lo tanto, se centra mucho en el diagnóstico temprano y la terapia de la disfunción tiroidea en el embarazo. Sin embargo, el propio embarazo conduce a cambios en los resultados de las pruebas utilizadas para diagnosticar la disfunción tiroidea, existe controversia clínica en niveles de TSH sérica y T4 libre (fT4), que indican una necesidad de terapia, especialmente en el primer trimestre del embarazo.

En mujeres embarazadas la función tiroidea sin alteraciones, la glándula tiroides compensa el aumento en la eliminación de la hormona tiroidea por un aumento en la síntesis y secreción de hormonas, hay un aumento correspondiente del 50% en la tiroides para captación de yodo. Esto tiene lugar a través de la producción de otro factor placentario, el receptor de TSH agonista gonadotropina coriónica humana (hCG). Los niveles altos de hCG al principio del embarazo activan la glándula tiroides lo suficiente como para compensar el aumento de la degradación de la hormona tiroidea, el pico de hCG en suero incluso se asocia con una caída en la TSH sérica a principios de embarazo.

Un tercer factor de importancia para las pruebas de función tiroidea en el embarazo son los altos niveles de estrógeno que a través de efectos en el hígado que conducen a un aumento gradual de concentraciones en suero de globulina fijadora de tiroxina, y por lo tanto un aumento en las concentraciones séricas totales de T4 y T3.(22)

Estos mecanismos cambian los resultados de las pruebas de función tiroidea en el primer trimestre del embarazo, no existe un firme consenso sobre cómo debería ser diagnosticada la disfunción tiroidea.

Las pautas actuales recomiendan un límite superior fijo de referencia de 2.5 mU/L para TSH durante todo el primer trimestre del embarazo, mientras que varios autores han expresado su opinión que este límite es demasiado estrecho.

La Asociación Americana de Tiroides declaró que la medición de la hormona estimulante de la tiroides y la fracción libre de T4 son los mejores marcadores para la detección de la disfunción tiroidea. Por eso se conformó una guía de práctica clínica con parámetros específicos según el trimestre de gestación. Esas guías recomiendan los siguientes valores de referencia para TSH: primer trimestre: 0.1-2.5 mUI/L; segundo trimestre: 0.2-3.0 mUI/L y tercer trimestre: 0.3-3.0 mUI/L.7.(23)

Los estados hipertensivos asociados al embarazo a nivel mundial presentan una tasa de mortalidad materna de causa directa de 6 a 12%. La enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo (EHAE) se define como el trastorno que se presenta después de la semana 20 de gestación, durante la resolución obstétrica o el puerperio, que se caracteriza por la elevación de las cifras tensionales a valores $\geq 140/90$ mmHg en dos ocasiones con 4 a 6 h de intervalo entre cada toma y en reposo, acompañada de signos y síntomas que permiten clasificarla según su severidad. (24,25)

3.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

La homeostasia de las hormonas tiroideas se modifica sustancialmente en el embarazo debido a dos factores fundamentales: el primero es el aumento del índice de filtración glomerular que determina la gestación; como consecuencia se produce un aumento del aclaramiento renal de yodo, con el consiguiente descenso de yodo inorgánico circulante. El segundo factor es el considerable incremento (hasta casi duplicar sus valores) de la globulina transportadora de tiroxina, debido al aumento de la síntesis hepática inducida por los estrógenos, con la consiguiente disminución de la hormona libre disponible, por lo que para mantener la disponibilidad de las hormonas tiroideas periféricamente, éstas deben aumentar sus valores totales en plasma; sin embargo, la cantidad de hormona libre se mantiene dentro de límites normales. La maduración funcional del sistema porta hipofisario no tiene lugar antes de la semana 18, lo que implica que solamente a partir de este periodo la tiroides fetal puede tener autonomía funcional fisiológica. Las funciones adecuadas de ambas glándulas tiroideas, materna y fetal, juegan un papel importante para asegurar un adecuado desarrollo neurológico e intelectual en el feto.

El embarazo se caracteriza por un incremento regulado estrictamente de los requerimientos tisulares de procesos oxidativos, determinado por el aumento en el consumo de oxígeno y porque los cambios vasculares, del músculo liso y del tejido conectivo que en él ocurren, implican una gran dependencia del balance prooxidantes-antioxidantes. Es por ello que constituye una condición que incrementa la susceptibilidad al estrés oxidativo. (26,27)

En las primeras semanas de vida la madre suministra al feto hormonas tiroideas en cantidad útil para la etapa más crítica del desarrollo cerebral (10-12 semanas). A partir de la semana 22-24, el feto empieza a sintetizar hormonas tiroideas, pero las hormonas maternas son imprescindibles hasta el final del embarazo(9). Cuando la disfunción tiroidea ocurre durante la vida fetal y/o perinatal, las alteraciones estructurales y funcionales del SNC son irreversibles. (15)

Las situaciones mejor conocidas, pero no las únicas, en las que se encuentran una relación causal entre deficiente función tiroidea y daño del SNC, son la deficiencia de yodo y la hipotiroxinemia materna.

En las situaciones de carencia crónica de yodo en el ser humano, las madres tienen concentraciones muy bajas de T4, aunque sean normales las de T3. En esta situación, los embriones y fetos son deficientes en T4 a lo largo de toda la gestación. Las deficiencias neurológicas son más graves que las que resultan de un hipotiroidismo congénito esporádico y se inician en una edad temprana, durante el primer trimestre de la gestación. En el embarazo, la carencia de yodo deprime la función tiroidea materna (T4 baja, T3 normal) y fetal. La tiroides fetal no puede compensar la falta de T4 y T3 al no disponer de yodo, afectándose de forma grave e irreversible el desarrollo cerebral, aunque se inicie el tratamiento inmediatamente. Solo la profilaxis yodada administrada antes del comienzo de la gestación y durante todo el embarazo es efectiva. (26,27)

Hoy en día, la detección universal de enfermedad tiroidea en mujeres embarazadas es polémica. Algunas asociaciones dividen a las mujeres embarazadas a grupos de bajo riesgo y alto riesgo de trastornos tiroideos. Aconsejan el control de los trastornos tiroideos solo en individuos de alto riesgo.(28)

La homeostasis de las hormonas tiroideas se modifica sustancialmente en el embarazo debido a dos factores fundamentales: el primero es el aumento del índice de filtración glomerular que determina la gestación; como consecuencia se produce un aumento del aclaramiento renal de yodo, con el consiguiente descenso de yodo inorgánico circulante. El segundo factor es el considerable incremento (hasta casi duplicar sus valores) de la globulina transportadora de tiroxina, debido al aumento de la síntesis hepática inducida por los estrógenos, con la consiguiente disminución de la hormona libre disponible, por lo que para mantener la disponibilidad de las hormonas tiroideas periféricamente, éstas deben aumentar

sus valores totales en plasma; sin embargo, la cantidad de hormona libre se mantiene dentro de límites normales.(29)

El metabolismo basal de la embarazada aumenta considerablemente por el incremento de la vascularización que sufre el área uteroplacentaria; también aumenta el volumen de la glándula tiroidea, pero lo hace de manera muy variable. Respecto a las enfermedades tiroideas autoinmunitarias durante la gestación, éstas se ven profundamente afectadas por las modificaciones inmunológicas que provoca el embarazo. En el caso del hipertiroidismo (enfermedad de Graves), la afección se alivia a medida que progresa el embarazo, debido al efecto inmunosupresor de la gestación; la incidencia de la función tiroidea fetal anormal en la enfermedad de Graves es de 2 a 12%.(28,29)

El aporte de T4 materna al feto es fundamental para garantizar un desarrollo neuronal normal desde las etapas tempranas del embarazo. La glándula tiroidea es de las primeras en aparecer en la etapa embrionaria y lo hace como una derivación del tubo digestivo, a los 16 días de gestación. A medida que ésta avanza, se distinguen tres etapas: la precoloide, entre la sexta y décima semanas; la coloide, entre las semanas 10 y 12; y la de crecimiento de los folículos, después de la semana 12. La maduración funcional del sistema porta hipofisario no tiene lugar antes de la semana 18, lo que implica que solamente a partir de este periodo la tiroidea fetal puede tener autonomía funcional fisiológica. Las funciones adecuadas de ambas glándulas tiroideas, maternas y fetales, juegan un papel importante para asegurar un adecuado desarrollo neurológico e intelectual en el feto.(40)

Los estudios de poblaciones generales han demostrado que varios mecanismos de la hormona tiroidea están involucrados en la regulación del metabolismo de la glucosa. Específicamente la hormona tiroidea puede 1) reducir la vida media de la insulina, acelerar la velocidad a la cual la insulina se degrada, y aumenta la liberación de los precursores inactivos de insulina; 2) promover la producción de

glucosa hepática al aumentar la expresión del transportador 2 de glucosa (GLUT 2) en membranas de células hepáticas y 3) activar los receptores adrenérgicos cAMP, que aumenta la sensibilidad de las catecolaminas, hormonas potentes que aceleran la gluconeogénesis. Los estudios también muestran que muchas de las vías entre el eje hipotálamo-hipófisis y el receptor T3 en la tiroides son anormales en pacientes con diabetes.(41)

El hipotiroidismo clínico se ha asociado con complicaciones gestacionales como partos pretérmino, bajo peso al nacer, abrupcio placentae, preeclampsia y muerte fetal, los mecanismos de estas asociaciones no se han descrito. Estudios como el de Lao y cols. (28) han demostrado disminución de niveles de T4, T4L, TGB y TSH elevada en pacientes preeclámpcticas, donde también se observa que la disminución de T3 y T4 pueden reflejar severidad de la preeclampsia. Se ha propuesto que la disminución de estos niveles hormonales es debida a la pérdida de proteínas. La disfunción de las hormonas tiroideas se ha asociado a problemas del desarrollo neuropsicológico y resultados obstétricos adversos en los cuales se incluyen aborto espontaneo, prematuréz, enfermedad hipertensiva del embarazo en cualquiera de sus rubros y muerte neonatal.(42)

El Colegio Americano de Obstetras y ginecólogos (ACOG) recomiendan pruebas de la glándula tiroides solo en mujeres embarazadas sintomáticas de alto riesgo que tienen un historial personal de trastornos tiroideos, diabetes tipo 1 o otros trastornos autoinmunes. La Asociación Americana de endocrinólogos clínicos (AACE) recomienda de rutina examen de función tiroidea, antes del embarazo para todos las pacientes con deseo de embarazo.

Disfunción tiroidea, particularmente hipotiroidismo y más comúnmente el hipotiroidismo subclínico es un trastorno endocrino común en mujeres embarazadas. Parece que los grupos de alto riesgo son más que el grupo asignado para cribado. Uno de esos grupos son las personas con DMG. Por lo que se recomienda que en estas personas, la función tiroidea sea evaluada y, si es necesario, el tratamiento debe ser iniciado. [43]

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las alteraciones endocrinas más frecuentes durante el embarazo son en primer lugar la diabetes mellitus y los trastornos tiroideos ocupan el segundo lugar, hacen de estas enfermedades una de las más interesantes, mejor conocidas entre las que pueden poner en riesgo la evolución normal de un embarazo.

Disfunción tiroidea y diabetes mellitus son dos de las condiciones endocrinas que se asocian con mayor frecuencia, asociación que puede deberse a la superposición de síndromes autoinmunes.

Respecto a las enfermedades tiroideas autoinmunitarias durante la gestación, éstas se ven profundamente afectadas por las modificaciones inmunológicas que provoca el embarazo. En el caso del hipertiroidismo (enfermedad de Graves), la afección se alivia a medida que progresa el embarazo, debido al efecto inmunosupresor de la gestación; la incidencia de la función tiroidea fetal anormal en la enfermedad de Graves es de 2 a 12%.(28,29)

Los estados hipertensivos asociados al embarazo a nivel mundial presentan una tasa de mortalidad materna de causa directa de 6 a 12%. La preeclampsia es considerada como un desorden endotelial difuso que se caracteriza por una respuesta materna inmunológica- vascular, anormal a la implantación del producto de la concepción, vasoconstricción, cambios metabólicos en el óxido nítrico (ON), lípidos y prostaglandinas. Se manifiesta a través de una función endotelial alterada, representada por la activación de la cascada de la coagulación y de la agregación plaquetaria.

Dentro de la etiología de los trastornos hipertensivos del embarazo se encuentran en estudio la relación con factores hormonales, dentro de ellos la asociación del hipotiroidismo, el cual se ha correlacionado con la severidad de la preeclampsia, observándose hasta en 16.7% de los casos de hipotiroidismo subclínico y en 43% de los casos de hipotiroidismo ya diagnosticados durante el embarazo.

Por lo tanto surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Existe asociación entre la enfermedad tiroidea y la enfermedad hipertensiva del embarazo en pacientes del Hospital de la Mujer de Puebla?

5. OBJETIVOS

General:

Determinar la asociación entre el hipotiroidismo y la enfermedad hipertensiva del embarazo en pacientes del Hospital de la Mujer de Puebla.

Específicos:

- ❖ Describir la clasificación del índice de masa corporal en las pacientes que presenta la asociación de hipotiroidismo y la enfermedad hipertensiva del embarazo.
- ❖ Identificar la edad de las pacientes en las que se presenta la asociación de hipotiroidismo y la enfermedad hipertensiva del embarazo en paciente.
- ❖ Analizar la resolución del embarazo y edad gestacional de las pacientes en las que se presenta la asociación de hipotiroidismo y la enfermedad hipertensiva del embarazo.

HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

H. Alternativa: Existe asociación entre hipotiroidismo y la enfermedad hipertensiva del embarazo en pacientes del Hospital de la Mujer de Puebla.

H. Nula: No existe asociación hipotiroidismo y la enfermedad hipertensiva del embarazo en pacientes del Hospital de la Mujer de Puebla.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio es considerado descriptivo, analítico, observacional, retrospectivo y transversal realizado en el Hospital de la Mujer Puebla

Se obtuvo una muestra por conveniencia de 37 casos donde se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con presencia de hipotiroidismo. Dentro de los 16 a 35 años de edad, no importando la edad gestacional, que se encuentren en consulta de ginecología o ingreso a tococirugía en el periodo comprendido de enero 2017 a diciembre 2017.

Se recolectó información a través de una base datos en el programa Excel en el área de archivo clínico del hospital de la Mujer Puebla para su análisis. Se obtuvieron datos de factores de riesgo como sobrepeso y obesidad, alteración del perfil tiroideo además de clasificación de las pacientes dentro del estado hipertensivo inducido por el embarazo. Los datos obtenidos se analizaron en el programa IBM SPSS Versión. 20 procediéndose al análisis de las variables tipo descriptivo e inferencial. Con elaboración de tablas, cuadros y resumen de los resultados del estudio realizado.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes afiliadas al seguro popular con adscripción al Hospital de la Mujer Puebla.
- Que acudan a la consulta de obstetricia o servicio de toco cirugía del Hospital de la Mujer de Puebla.
- No importando la edad gestacional.
- Edad de la paciente entre los 16 a 35 años.

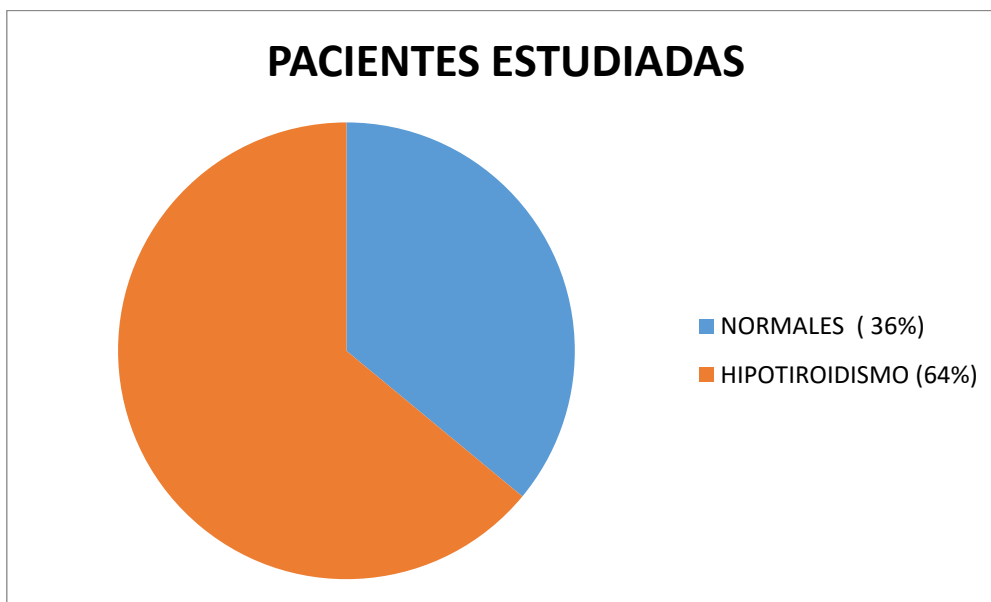
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes no afiliadas al seguro popular con adscripción al Hospital de la Mujer Puebla.
- Que no acudan a la consulta de obstetricia o servicio de tococirugía del Hospital de la Mujer de Puebla.
- Que no estén embarazadas.
- Edad de la paciente menor 16 o mayor de 35 Años.

7. RESULTADOS

Del total de 50 pacientes estudiadas, solo se encontró en 32 casos de hipotiroidismo lo cual representa el 64 % de los casos estudiados.

GRÁFICA 1.

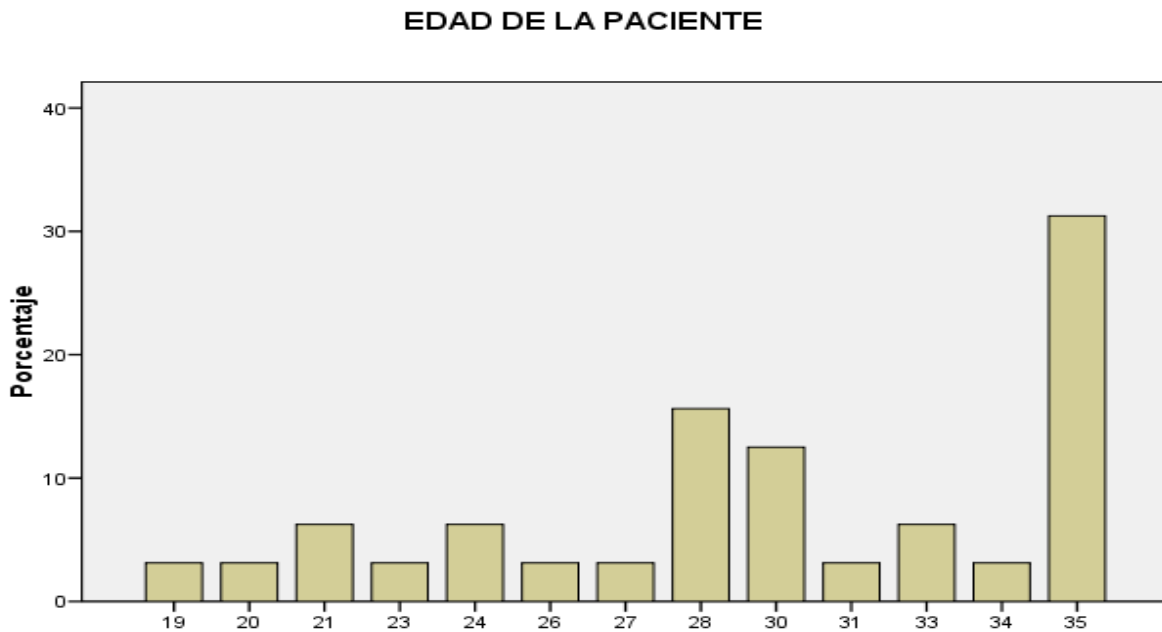


En las siguientes páginas se analizaron los resultados descriptivos obtenidos de las pacientes que presentaron la asociación de hipotiroidismo con algún estado hipertensivo del embarazo ya que el objetivo de la tesis es conocer la asociación que existe entre estas patologías y los factores de riesgo o incidencias que ayudan a formar esta relación.

EDAD.

La edad mínima de la paciente con la asociación de hipotiroidismo y enfermedad hipertensiva del embarazo fue 19 años en un 3.1% de los casos, la máxima fue de 35 años en un 31.3 %, mostrando una moda de 10 pacientes con esta edad, como se puede observar en la gráfica número 2, existe una tendencia al aumento de esta asociación de enfermedades a partir de los 28 años de edad hasta los 35 años, representado el 71.9 % de los casos estudiados.

GRÁFICA 2.



ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC).

Tabla 1. ÍNDICE DE MASA CORPORAL IMC.

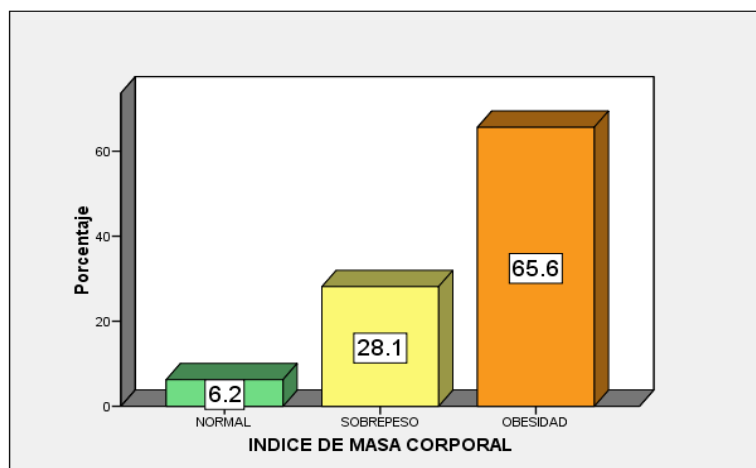
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NORMAL	2	6.3	6.3	6.3
	SOBREPESO	9	28.1	28.1	34.4
	OBESIDAD	21	65.6	65.6	100.0
	Total	32	100.0	100.0	

Como se puede observar en la tabla no.1 el 93.8 % de las pacientes de un total de 32 casos de mujeres con asociación de hipotiroidismo y enfermedad hipertensiva del embarazo tienen problemas de sobrepeso (28.1%) y obesidad (65.6%).

Es alarmante en nuestro estudio conocer que solo 2 de las pacientes estudiadas se encuentran en un peso normal. Representando el 6.3 % de los casos.

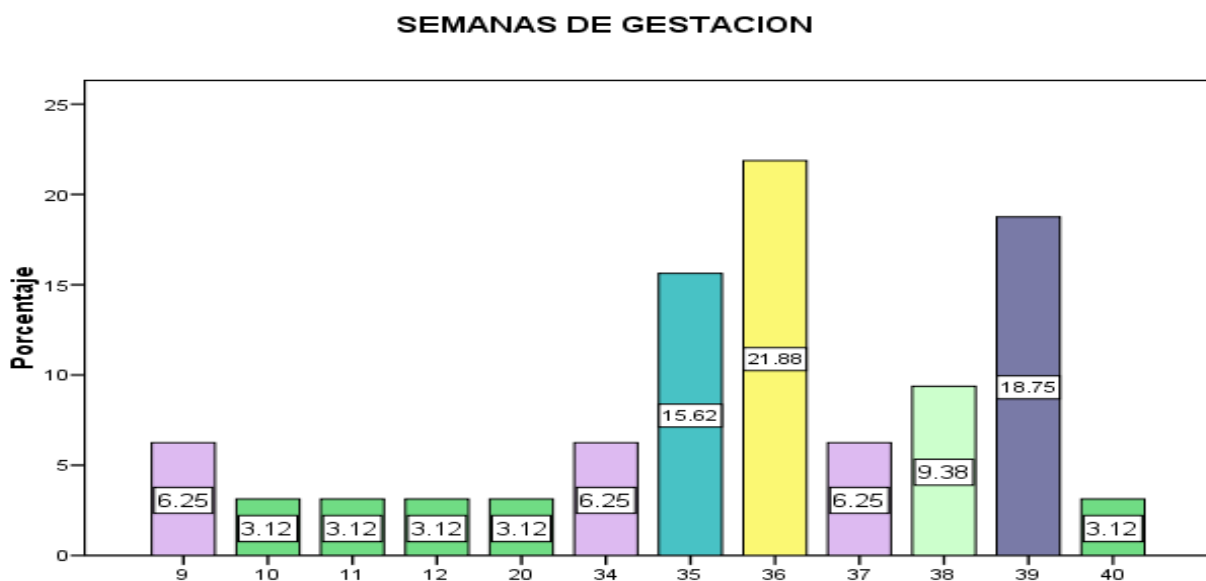
En el análisis estadístico inferencial de chi cuadrada se observó que existe una relación entre problemas de sobrepeso y obesidad e hipotiroidismo. Con una $P=0.001$ IC del 95%.

INDICE DE MASA CORPORAL



SEMANAS DE GESTACIÓN.

GRÁFICA 3.



Como se muestra en la gráfica No. 3 el 18.73 % de las pacientes se interrumpió su embarazo, la tendencia es mayor en las pacientes con hipotiroidismo y enfermedad hipertensiva del embarazo en un 50 % de los casos en terminar con un embarazo pretérmino, solamente el 31.25 % de las pacientes pudieron llegar a un embarazo de termino.

TIPO DE RESOLUCIÓN DEL EMBARAZO.

TABLA 2.

TIPO DE RESOLUCIÓN DEL EMBARAZO

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos ABORTO	6	18.8	18.8	18.8
PARTO EUTOCICO	1	3.1	3.1	21.9
CESAREA	25	78.1	78.1	100.0
Total	32	100.0	100.0	

Como se puede observar en la tabla No. 2, de un total de 32 pacientes con asociación de hipotiroidismo y enfermedad hipertensiva del embarazo, cabe resaltar que solamente una paciente el término del embarazo fue por parto vía vaginal, lo que representa el 3.1 % de los casos, con la misma importancia se menciona el aumento considerable de la interrupción del embarazo mediante vía abdominal, 25 pacientes lo que significa un 78.1 % de los casos estudiados terminaron en cesárea. El 18.8% de las pacientes terminaron en aborto.

ALTERACIÓN DEL METABOLISMO DE LA GLUCOSA.

TABLA 3.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	SI	29	90.6	90.6	90.6
	NO	3	9.4	9.4	100.0
	Total	32	100.0	100.0	

Como se puede observar en la tabla No. 3, de las 32 pacientes estudiadas con asociación de hipotiroidismo y enfermedad hipertensiva del embarazo el 90.6 % presentaron algún tipo de alteración del metabolismo de la glucosa (DM2, DMG, IG, GAA. En nuestro estudio, podemos concluir que el trastorno más común es la glucosa alterada de ayuno.

En el análisis estadístico inferencial de chi cuadrada se observó que existe una relación de hipotiroidismo con algún tipo de alteración de metabolismo de la glucosa, con una $P=0.000$ IC del 95%.

PERFIL TIROIDEO.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NORMAL	3	9.4	9.4	9.4
	ALTERADO	29	90.6	90.6	100.0
	Total	32	100.0	100.0	

TABLA 4.

En la tabla No. 4, podemos identificar que el 90.6 %de las pacientes con asociación de hipotiroidismo y enfermedad hipertensiva del embarazo del estudio tenían un resultado alterado en el perfil tiroideo, esto a pesar de estar en tratamiento, cifra que cabe resaltar al saber las complicaciones o efectos que se pueden presentar en el producto, solo 3 pacientes contaban con resultados dentro de parámetros normales.

CLASIFICACIÓN HIPOTIROIDISMO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	SUBCLINICO	26	81.3	81.3	81.3
	CLÍNICO	6	18.8	18.8	100.0
	Total	32	100.0	100.0	

En la tabla No. 5, podemos observar que el 81.3 % presentan hipotiroidismo subclinico de las pacientes con asociación de hipotiroidismo y enfermedad hipertensiva del embarazo del estudio tenían un resultado alterado en el perfil tiroideo, esto a pesar de estar en tratamiento, cifra que cabe resaltar al saber las complicaciones o efectos que se pueden presentar en el producto, solo 6 pacientes contaban con hipotiroidismo clínico.

COMPLICACIONES PRESENTES.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	HIPERTENSIÓN GESTACIONAL	4	12.5	12.5	12.5
	PREECLAMPSIA CON DATOS DE SEVERIDAD	5	15.6	15.6	28.1
	PREECLAMPSIA SIN DATOS DE SEVERIDAD	3	9.4	9.4	37.5
	ECLAMPSIA	1	3.1	3.1	40.6
	OTRO TIPO DE COMPLICACION	19	59.4	59.4	100.0
	Total	32	100.0	100.0	

TABLA 6

En esta tabla No.6, se encontró como hallazgo, de las 13 paciente con algún estado hipertensivo cuatro presentaron hipertensión gestacional, el 15.6 % presentó preeclampsia con datos de severidad, el 9.4% sin datos de severidad y solo se reportó un caso de eclampsia.

En el análisis estadístico inferencial de chi cuadrada podemos observar que no existe asociación relación entre el hipotiroidismo y algún estado hipertensivo del embarazo, con una $P=0.039$ IC del 95%.

8. DISCUSIÓN

Los resultados acerca de la pregunta de investigación indican que no existe una asociación de hipotiroidismo y enfermedad hipertensiva del embarazo ($P=0.039$ IC del 95%), concordando con el estudio de asociación de hipotiroidismo subclínico y enfermedad hipertensiva del embarazo de la *Revista Ginecología y Obstetricia Mexicana del 2016*, no se encontró asociación entre el hipotiroidismo subclínico y la mayor severidad de la enfermedad hipertensiva u otras complicaciones perinatales, pero sí mayor estancia hospitalaria.

EDAD.

En nuestros resultados existe una tendencia al aumento de la relación de estas enfermedades a partir de los 28 años hasta los 35 años de edad, representando el 71.9 % de los casos estudiados. En contraste con el *Artículo Incidencia de Patología Tiroidea durante el Embarazo de la Revista Servicio de Ginecología y Obstetricia, Servicio de Materno Fetal Hospital de la Mujer de México de 2013*, el cual muestra que de los 20 a los 34 años de edad se incrementa la patología tiroidea en el 44.7 % de los casos, y es aún mayor en un 42.6 % en mujeres mayores de 35 años.

ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y COMPLICACIONES.

En los resultados obtenidos en nuestro estudio, se mostró que el 96.8 % de las pacientes con asociación de hipotiroidismo y enfermedad hipertensiva del embarazo tienen problemas de sobrepeso (28.1%) y obesidad (65.6%). Siendo semejante a los resultados del estudio *Incremento de la obesidad materna está asociada con ambas alteraciones maternas y neonatales de niveles de hormona tiroidea, de la Revista Clínica de Endocrinología del 2016*. De la misma manera, la incidencia de obesidad en mujeres embarazadas se estima entre 18.5 y 38.3 %, la potencial influencia de la ganancia del peso excesivo materno durante el

embarazo, revela que está asociado con una significativa reducción de la t4L, por consiguiente aumenta el riesgo de alteración de la glucosa. Estas mujeres fueron más susceptibles a preeclampsia y diabetes gestacional, lo que también fueron más susceptibles a un incremento de cesárea, lenta progresión del trabajo de parto y endometritis. Con una misma semejanza a los resultados de nuestro estudio donde se presentó que más del 78.1 % de los casos estudiados terminaron en cesárea, complicaciones en el 40.6 % de los casos con algún tipo de estado hipertensivo del embarazo, dentro de estos en un mismo porcentaje (9.4%) la preeclampsia con criterios de severidad y la hipertensión gestacional. Coincidiendo con nuestros resultados se menciona en *Artículo de Revisión Hipotiroidismo en el Embarazo de la Revista LANCET del 2013* describe que dentro de las complicaciones maternas de pacientes con hipotiroidismo subclínico y el desenlace fetal, incrementa la prevalencia de aborto espontáneo, anemia, preeclampsia, hipertensión gestacional, hemorragia postparto, desprendimiento de placenta y efectos adversos neonatales como prematuridad y bajo peso al nacer, problemas respiratorios neonatales.

9. CONCLUSIÓN

Se concluyó que no existe asociación entre hipotiroidismo y enfermedad hipertensiva del embarazo el cual fue realizado en el Hospital de la Mujer Puebla, de enero a diciembre 2017, donde se estudió a pacientes embarazadas con hipotiroidismo y su asociación con enfermedad hipertensiva del embarazo. Aunque el resultado no fue significativo, se pudo observar la gran relación que existe entre el problema de sobrepeso y obesidad con hipotiroidismo en el 93.7 % de los casos estudiados.

En este estudio se puede observar que no existe relación entre hipotiroidismo y enfermedad hipertensiva del embarazo. Sin embargo, se obtuvieron resultados significativos de los cuales podemos observar:

Que en el estudio de la asociación de hipotiroidismo y estados hiperensivos del embarazo el 96.8 % de las pacientes presentaba sobrepeso u obesidad Siendo semejante a los resultados del estudio *Incremento de la obesidad materna está asociada con ambas alteraciones maternas y neonatales de niveles de hormona tiroidea*, de la *Revista Clínica de Endocrinología del 2016*.

Respecto a la edad materna, se concluyó al igual que otros estudios internacionales que aumenta la prevalencia de hipotiroidismo en el rango de 28 a 35 años que fue nuestra base de edad estudiada.

PROPUESTA

Aunque se concluyó que no existe relación del hipotiroidismo y estados hipertensivos del embarazo. Sin embargo se obtuvieron resultados significativos de los cuales podemos proponer lo siguiente:

Concluimos al igual que otros estudios internacionales que aumenta la prevalencia de hipotiroidismo en el rango de 28 a 35 años que fue nuestra base de edad estudiada por lo tanto proponemos iniciar un tamizaje más estricto mediante el perfil tiroideo a pacientes en este rango de edad.

Llevar un control apegado de la paciente hipotiroidea, debido a que durante el estudio se observaron que aun con tratamiento se encontraban en descontrol.

Incitar al equipo médico acerca de las indicaciones de interrupción vía abdominal debido al alto número de cesárea en pacientes con hipotiroidismo y enfermedad hipertensiva del embarazo, de las cuales solo se observo un caso parto vía vaginal y el resto vía abdominal. Lo cual implicaría menos costos en tiempo quirúrgico, de recuperación, medicamentos y complicaciones posibles.

Hacer relevante el uso de un equipo multidisciplinario ayudados del servicio de nutrición debido a la alta prevalencia de sobrepeso y obesidad en estas pacientes, con resultados significativos para estas dos patologías; con un control estricto en estas pacientes disminuiría los eventos obstétricos adversos, los días de hospitalización y disminución de los eventos quirúrgicos en las pacientes, así como complicaciones futuras en los hijos de estas pacientes (obesidad infantil, síndrome de resistencia a la insulina, entre otros).

BIBLIOGRAFÍA

1. - Leung AM. Thyroid function in pregnancy. *J Trace Elem Med Biol.*2014;26(0):137-140.
2. - Nader S. Thyroid disease and pregnancy. In: Creasy and Resnik's *Maternal Fetal Medicine*. Seventh Ed. Elsevier Inc.; 2016:1022-1037.
3. - Nathan N, Sullivan DS. Thyroid disorders during pregnancy. *EndocrinolMetabClin N Am.* 2016;43(2014):573-597.
4. - Karen L. Wilson, Brian M. Casey, Donald D. McIntire, Lisa M. Halvorson and F. Gary Cunningham. Subclinical Thyroid Disease and the Incidence of Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics&Gynecology*. Vol. 119, No. 2, Part 1, February 2012.
- 5.- Alex Stagnaro-Green (Chair), Marcos Abalovich, Erik Alexander, FereidounAzizi, Jorge Mestman, Roberto Negro, Angelita Nixon, Elizabeth N. Pearce, Offie P. Soldin, Scott Sullivan and WilmarWiersinga. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid Preg Fetal Develop* 2011;21(10).
- 6.- Antoinette C. Bolte, Herman P. van Geijn, Gustaaf A. Dekker. Fisiopatología de la preeclampsia y papel de la serotonina. *Eur J ObstetGynecolReprodBiol (Ed. Española)* 2001;1:322-332 .
- 7.- Clinical management guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Thyroid Disease in Pregnancy. *ACOG PracticeBulletin*. Number 148, April 2002.
- 8.- Alex Stagnaro-Green (Chair), Marcos Abalovich, Erik Alexander, FereidounAzizi, Jorge Mestman, Roberto Negro, Angelita Nixon, Elizabeth N.

Pearce, Offie P. Soldin, Scott Sullivan and WilmarWiersinga. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid Preg Fetal Develop* 2011;21(10).

9.-Alfadda A, Tamilia M. Preeclampsia-like syndrome that is associated with severe hypothyroidism in a 20-week pregnant woman. *Am J ObstetGynecol* 2004; 191(5): 1723-4

10. - Muderris II, et al. Effect of thyroid hormone replacement therapy on ovarian volume and androgen hormones in patients with untreated primary hypothyroidism. *Ann SaudiMed* 2011; 31(2): 145-51.

11.- Päckilä F, Männistö T, Surcel HM, Ruukonen A, et al. Maternal thyroid dysfunction during pregnancy and thyroid function of her child in adolescence. *JClinEndocrinolMetab* 2013;98:965-972.

12.- *RevEspMédQuir* 2013;18:200-205. Alteraciones de tiroides y embarazo: resultados perinatales Miguel Ángel Serrano Berrones.

13.- *Medicina (buenos aires)* 2016; 76: 355-358. prevalencia de disfunción tiroidea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mirta centeno maxzud1 , Luciana gómez rasjido2 , mercedes fregenal2 , florencia arias calafiore2 , mercedes córdoba lanus2 , marcela d´urso3 , héctor luciardi3.

14. - Hage M, Zantout MA, Azar ST. Thyroid disorders and diabetes mellitus. *J Thyroid Res* 2011; 439463.doi: 10.4061/2011/439463.

15. - Bernardi LA, Cohen RN, Stephenson MD. Impact of subclinical hypothyroidism. *FertilSteril*. 2013;100(5):1326-1331.

16.- Chen LM, Du Wj, Dai J, Zhang Q, Si GX, Yang H, Ye EL, Chen QS, Yu LC, Zhang C Lu, XM. Effects of subclinical hypothyroidism on maternal and perinatal outcomes during pregnancy: A Single-Center Cohort Study of a Chinese Population. Plosone. 2014;9(10):1-8.

17.- RevEspEndocrinolPediatr 2014; Volumen 5. Suplemento 210.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2014.Nov.255.Función tiroidea en la etapa fetal, neonatal y en el recién nacido prematuro.

18.- Alexander EK, Mandel SJ. Diagnosis and pregnancy. In: Endocrinology: Adult and Pediatric. Seventh Ed. Elsevier Inc.; 2016:1478-1499.

19 .-Green, Abalovich M. Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin PO, Sullivan S, Wiersinga W. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease. Thyroid. 2011;21(10):1081-1125

20.- González-Velázquez A, Ávalos-Guerrero Á, Ramírez-Montiel ML, Rosales-Lucio J, Pichardo-Cuevas M, Contreras-Carretero NA, Incidencia de patología tiroidea durante el embarazo Med Sur 2013.

21.- Puigdevall V, Laudo C, Herrero B, del Río C, Carnicero R, del Río M. Patología tiroidea durante el embarazo. Aten Primaria 2001; 27: 190-6.

22.- Susana Ares Segura. Función tiroidea en la etapa fetal, neonatal y en el recién nacido prematuro. Necesidades de yodo. RevEspEndocrinolPediatr 2014; Volumen 5. 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2014.Nov.255

23.- Alex Stagnaro-Green (Chair), Marcos Abalovich, Erik Alexander, Fereidoun Azizi, Jorge Mestman, Roberto Negro, Angelita Nixon, Elizabeth N. Pearce, Offie P. Soldin, Scott Sullivan and Wilmar Wiersinga. Guidelines of the

American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *ThyroidPreg Fetal Develop* 2011;21(10).

24.- Briones GJC. Economía de la salud, un paradigma crítico. *Rev AsocMex Med Crit y TerInt* 2007; 21(4): 164.

25.- Díaz de León PM. Tratamiento de la preeclampsia eclampsia. *Nefrología Mexicana* 1999; 2082: 63-4.

26.- Álvarez BPL, Acosta MRB, Delgado CJJ. Hipertensión Arterial y Embarazo. En: Sánchez ST. *Obstetricia y Ginecología*, Vol 2. Ed. Cuba: Editorial Ciencias Médicas. 2014; p. 321-2.

27.- Graham J, Burton MD, Eric Jauniaux MD. Oxidative stress. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2011;25. p. 287-99.

28.- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012; 35:S64-71.

29.- Retnakaran R, Qi Y, Sermer M, et al. Glucose intolerance in pregnancy and future risk of pre-diabetes or diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(10):2026–2031.

30.- Retnakaran R, Qi Y, Sermer M, et al. The postpartum cardiovascular risk factor profile of women with isolated hyperglycemia at 1-hour on the oral glucose tolerance test in pregnancy. *NutrMetabCardiovasc Dis*. 2011;21:706–712.

31.- Su PY, Huang K, Hao JH, 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 ClinEndocrinolMetab*. 2011;96(10):3234–3241.

32. - Karakosta P, Alegakis D, Georgiou V, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes. *J ClinEndocrinolMetab.* 2012;97(12):4464–4472.
33. - Agarwal MM, Dhatt GS, Punnose J, et al. Thyroid function abnormalities and antithyroid antibody prevalence in pregnant women at high risk for gestational diabetes mellitus. *GynecolEndocrinol.* 2006;22(5): 261–266.
- 34.- VelkoskaNakova V, Krstevska B, Dimitrovski C, et al. Prevalence of thyroid dysfunction and autoimmunity in pregnant women with gestational diabetes and diabetes type 1. *Prilozi.* 2010;31(2):51–59
35. - Olivieri A, Valensise H, Magnani F, et al. High frequency of antithyroid autoantibodies in pregnant women at increased risk of gestational diabetes mellitus.*Eur J Endocrine.* 2000;143(6):741–747.
- 36.- Tudela CM, Casey BM, McIntire DD, et al. Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes.*Obstet Gynecol.* 2012;119(5): 983–988.
37. - Hackmon R, Blichowski M, Koren G. The safety of methimazole and propylthiouracil in pregnancy: a systematic review. *J ObstetGynaecol Can* 2012;34:1077-1086.
38. - Cignini P, Cafà EV, Giorlandino C, Capriglione S, et al. Thyroid physiology and common diseases in pregnancy: review of literature. *J Prenat Med* 2012;6:64-71.
- 39.- Budenhofer BK, Ditsch N, Jeschke U, Gärtner R, et al. Thyroid (dys-)function in normal and disturbed pregnancy. *Arch GynecolObstet* 2013;287:1-7.
40. - Stagnaro-Green A, Pearce E. Thyroid disorders in pregnancy. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:650-658

41.- Thyroid Dysfunction and Gestational Diabetes J ClinEndocrinolMetabdoi:
10.1210/jc.2016-1506

42.- Beverley M. Shields, Bridget A. Knight, Anita V. Hill, Andrew T. HatteAndBija y
Vaidya Five-Year Follow-Up for Women With Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy. J
ClinEndocrinolMetab, December 2013, 98(12):E1941–E1945

43. - Mahmoud Parham, FirouzehAsgarani, Mohammad Bagherzadeh1,
Gholamreaza Ebrahimi2, Jamshid Vafaeimanesh1Thyroid function in pregnant
women with gestational diabetes: Is screening necessary. Thyroid Research and
Practice | January-April 2015 | Vol 12 | Issue 1