



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Estudio de morbilidad gestacional y perinatal en un grupo de gestantes de Cantabria a priori sanas y su relación con la función tiroidea. Comparación con un grupo de gestantes con autoinmunidad tiroidea positiva.

Research on gestational and perinatal morbidity in a number of healthy pregnant women of Cantabria and their relation with thyroid function. Comparison with a number of pregnant women with positive thyroid autoimmunity.

Autor: Dña. Laura Carrión de Blas

Director/es: D. Luis Alberto Vázquez Salví

Dña. María Teresa García Unzueta

Santander, Junio 2018

ÍNDICE

1) RESUMEN	1
2) INTRODUCCIÓN	3
2.1 Fisiología tiroidea en el embarazo	3
2.2 Función tiroidea fetal	4
2.3 Acciones de las hormonas tiroideas en el desarrollo fetal	5
2.4 Patología tiroidea y complicaciones obstétricas	6
2.5 Medición de función tiroidea	7
3) OBJETIVOS	9
3.1 Objetivo general	9
3.2 Objetivos específicos	9
4) MATERIALES Y MÉTODOS	10
4.1 Criterios de selección	10
4.2 Variables clínicas	11
4.3 Variables analíticas	12
4.4 Análisis estadístico	12
5) RESULTADOS	14
5.1 Estudio mujeres eutiroideas con autoinmunidad negativa	14
5.1.1 Descripción de la población gestante	14
5.1.2 Descripción de patología y morbilidad gestacional	15
5.1.3 Datos clínicos relevantes durante el parto y puerperio inmediato	16
5.1.4 Evaluación del neonato	18
5.1.5 Comparación de la muestra estudiada con una muestra de población cántabra general	19
5.1.6 Evolución de la función tiroidea durante el embarazo	22
5.1.7 Correlación de la función tiroideas en los diferentes trimestres del embarazo con el resto de variables	23

5.1.7.1 Correlación de la función tiroidea con condiciones basales maternas	23
5.1.7.2 Correlación de la función tiroidea con patología y morbilidad gestacional	24
5.1.7.3 Correlación de la función tiroidea con variables relacionadas con el parto y el puerperio inmediato	25
5.1.7.4 Correlación de la función tiroidea con variables relacionadas con el recién nacido	26
5.2 Estudio en mujeres eutiroideas con inmunidad tiroidea positiva	26
5.2.1 Descripción de la población gestante	26
5.2.2 Descripción de patología y morbilidad gestacional	27
5.2.3 Datos clínicos relevantes durante el parto y puerperio inmediato	28
5.2.4 Evaluación del neonato	30
5.2.5 Evolución de la función tiroidea durante el embarazo	30
5.3 Comparación entre gestantes con inmunidad tiroidea negativa e inmunidad tiroidea positiva	31
6) DISCUSIÓN	36
7) CONCLUSIONES	44
8) FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO	45
9) BIBLIOGRAFÍA	46

LISTADO DE ABREVIATURAS

ATA: American Thyroid Association

a-TG: Anticuerpos anti-tiroglobulina

a-TPO: Anticuerpos anti-peroxidasa

CIR: Crecimiento intraútero retardado

cm: Centímetros

D2: Desyodasa tipo 2

D3: Desyodasa tipo 3

DE: Desviación estándar

DPPNI: Desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta

EG: Edad gestacional

EIU: Excreción urinaria de yodo

EMLD: Episiotomía mediolateral derecha

g: Gramos

hCG: Gonadotropina coriónica humana

HTA: Hipertensión arterial

ILA: Índice de líquido amniótico

IMC: Índice de masa corporal

kg: Kilogramos

lpm: Latidos por minuto

mmHg: Milímetros de mercurio

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds Ratio

PPI: Presión positiva intermitente

RN: Recién nacido

RPBF: Riesgo de pérdida de bienestar fetal

RPM: Rotura prematura de membranas

rT3: Triyodotironina reversa

T3: Triyodotironina

T3L: Triyodotironina libre

T4: Tiroxina

T4L: Tiroxina libre

TA: Tensión arterial

TGB: Globulina transportadora de tiroxina

TRH: Hormona liberadora de tirotrófina

TSH: Tirotrófina

1) RESUMEN

Introducción: Durante el embarazo se producen cambios fisiológicos que repercuten sobre el metabolismo tiroideo. Debido a los cambios en los valores de T4 libre, T3 libre y TSH, se recomienda la elaboración de umbrales gestacionales específicos en cada población.

Objetivos: Analizar la morbilidad gestacional, fetal y periparto en una muestra de gestantes sanas de Cantabria, con función tiroidea normal y autoinmunidad tiroidea negativa y compararla con otra muestra con autoinmunidad positiva.

Pacientes y métodos: 278 gestantes con autoinmunidad tiroidea negativa y 22 positiva. Se describen variables de morbilidad y de interés clínico relacionadas con el embarazo (hipertensión gestacional, diabetes gestacional, oligoamnios e hiperemesis), el parto (rotura prematura de membranas, riesgo de pérdida de bienestar fetal, embarazo en vías de prolongación y desproporción pélvico-cefálica) y características clínicas y antropométricas de los neonatos.

Resultados: No se observa aumento de eventos adversos en comparación con datos de población general cántabra. Al compararlas con las gestantes con autoinmunidad tiroidea positiva, encontramos menor morbilidad gestacional conjunta (78,05% no eventos en gestantes autoinmunidad negativa vs 54,54% en gestantes autoinmunidad positiva; p 0,013).

Conclusiones: Nuestro estudio refuerza los valores de normalidad de marcadores de función tiroidea entre las gestantes de Cantabria al no hallar mayor morbilidad que en la población general. La autoinmunidad tiroidea positiva, aún con valores de función tiroidea normales, podría relacionarse con mayor riesgo de efectos adversos gestacionales.

ABSTRACT

Introduction: During pregnancy several physiological changes occur that reverberate on thyroid metabolism. Due to changes in the values of free T4, free T3 and TSH, the elaboration of specific gestational ranges in each population is recommended.

Objectives: To analyze the gestational, fetal and peripartum morbidity in a sample of healthy pregnant women from Cantabria, with normal thyroid function and negative thyroid autoimmunity and compare it with other sample with positive autoimmunity.

Patients and methods: 278 pregnant women with negative thyroid autoimmunity and 22 with positive autoimmunity. Description of morbidity and clinical variables related to pregnancy (gestational hypertension, gestational diabetes, oligohydramnios and hyperemesis), labor (premature rupture of membranes, risk of loss of fetal well-being, long-term pregnancy and pelvic-cephalic dystocia) and clinical and anthropometric characteristics of their offspring.

Results: There was no increased adverse events compared with data from general population of Cantabria. When compared with pregnant women with positive thyroid autoimmunity, we found lower gestational morbidity (78.05% no events in pregnant women with negative autoimmunity vs 54.54% in pregnant women with positive autoimmunity, p 0.013).

Conclusions: Our study reinforces the normality values of thyroid function markers for pregnant women of Cantabria by not finding greater morbidity than the general population. Positive thyroid autoimmunity, even with normal thyroid function values, could be associated with a higher risk of gestational adverse effects.

2) INTRODUCCIÓN

2.1 Fisiología tiroidea en el embarazo

Durante la gestación se producen una serie de cambios hormonales y cambios en las demandas metabólicas por los que la función tiroidea se ve afectada. Estos cambios tienen importantes efectos en la glándula tiroidea, aumentando su tamaño y produciéndose cambios en la regulación hormonal y cantidad de hormona sintetizada.

El aumento del nivel de estrógenos que supone la gestación, especialmente durante el primer trimestre, provoca un aumento de la proteína transportadora de la hormona tiroidea (TGB) condicionada por el incremento de la síntesis hepática y el aumento de su vida media. Su concentración se duplica, aumentando de esta manera los niveles de T3 y T4 totales, al aumentar la proporción de hormona unida a su transportador. En respuesta a esta demanda, el tiroides aumenta su función para mantener una adecuada concentración de hormona tiroidea libre y se acompaña con un aumento del volumen de la glándula tiroides, entre el 10-20%, que suele volver a su tamaño habitual tras el fin de la gestación (Neale & Burrow, 2004). En el caso de otras proteínas transportadoras de hormona tiroidea este cambio no es tan acusado, en el caso de la transtirerina es inapreciable y la albumina se ve solo ligeramente disminuida durante la gestación. (Moleti, Trimarchi, & Vermiglio, 2014)

Por otro lado, la placenta ejerce una acción tiroestimulante por medio de la gonadotropina coriónica humana (hCG). Debido a la homología estructural entre la hCG y la TSH y también entre sus receptores, la hCG se une al receptor de tirotropina produciendo un aumento de producción de hormonas tiroideas además de un efecto de feed-back negativo sobre la TSH (reactividad cruzada sobre la subunidad α). Al comienzo del embarazo la hCG asciende rápido hasta alcanzar su máximo hacia la décima semana, momento en el cual se establece y desciende progresivamente. La acción de la hCG establece un umbral de hormona tiroidea más elevado que lo que marcaría el eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo materno, asegurando un aporte adecuado de hormonas tiroideas al feto durante el momento de la gestación donde el desarrollo fetal es más dependiente de las hormonas tiroideas maternas. (Glinoe et al., 1993) (Abalovich, 2003)

Por lo mencionado hasta ahora, se puede deducir que la regulación de la síntesis de hormona tiroidea durante el embarazo no es totalmente dependiente del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo. Durante el primer trimestre vemos que se produce un aumento de T3 y T4 acompañado de una disminución de TSH, parcialmente regulado por las concentraciones de hCG. Este efecto es transitorio, observándose un aumento progresivo de los niveles de TSH a medida que va disminuyendo la hCG.

Hay gran evidencia del papel fundamental de la placenta en el paso de hormonas tiroideas y yodo hacia el feto por la acción de varios transportadores y las desyodasas. En relación a las hormonas tiroideas la placenta es impermeable a la TSH y permeable a TRH, T3 y T4 durante las primeras semanas de la gestación, siendo también permeable a los yoduros.

En relación a los cambios que se producen en el metabolismo de las hormonas tiroideas, la placenta expresa desyodasas de tipo 2 y 3. La desyodasa tipo 2 (D2) se encarga de la conversión T4 a T3, aumentando su expresión en situaciones de baja disponibilidad de T4. Este cambio es esencial en el aporte de hormonas tiroideas durante las primeras etapas de la gestación, es fundamental para el desarrollo y diferenciación trofoblástica y asegura una adecuada producción de T3 placentaria cuando los niveles de T4 maternos estén bajos. (Chan, Vasilopoulou, & Kilby, 2009)

La desyodasa tipo 3 (D3) se encarga de la conversión de T4 en rT3 y T3 a T2 protegiendo al feto de una concentración excesiva de T3 y siendo almacén de yodo para la síntesis de hormona tiroidea. Conforme aumenta la masa placentaria va aumentando la actividad enzimática. (Ramírez, Botina, & Barrera, 2013)

De esto se deduce que además de aumento de la síntesis hormonal durante el embarazo hay un aumento del recambio de hormona tiroidea. También hay que tener en cuenta que durante el embarazo se produce una disminución de los niveles plasmáticos de yodo, producido por el uso fetal de yodo y aumento del aclaramiento renal por aumento del flujo renal y filtrado glomerular propiciados por la gestación. (Moletti M, 2014)

Para que todos estos cambios metabólicos sean posibles y pueda aumentarse la síntesis de hormonas tiroideas, es necesario aumentar la disponibilidad de yodo. Además de cubrir las necesidades de yodo para la síntesis de hormona tiroidea materna, es necesario proporcionar un aporte adecuado para la síntesis de hormona destinada al feto durante las primeras semanas de la gestación y asegurar disponibilidad de yodo para cuando comience la síntesis de hormona tiroidea fetal (hacia la 10-12 semana). Según la OMS, la ingesta de yodo diaria en las mujeres embarazadas debe ser de 250 µg diarios para proporcionar suficiente aporte para esta condición de nuevo equilibrio en la economía tiroidea. Suele conseguirse sin problemas en áreas yodo-suficientes y mediante el uso de suplemento yodado, sin embargo, cuando la producción hormonal se ve limitada por la escasez de yodo puede suponer un problema tanto para la madre como para el desarrollo fetal. (Stagnaro-Green, Sullivan, & Pearce, 2012)

En síntesis, durante la gestación se produce un aumento de la actividad tiroidea materna debido a la estimulación por parte de la hCG, a lo que hay que añadir el aumento de la cantidad de hormona transportadora, y cambios en el metabolismo del yodo. La placenta actúa como barrera permeable entre las hormonas tiroideas maternas, asegurando al feto unas concentraciones adecuadas de la misma y mediante la desyodación de las hormonas materna se convierte en almacén de yodo para asegurar su correcto desarrollo y posibilitar la síntesis de hormonas tiroideas fetales.

2.2 Función tiroidea fetal

Hacia la tercera-cuarta semana de vida embrionaria entre la 1ª y 2ª bolsas branquiales nace un divertículo constituido por tejido endodérmico conocido como foramen caecum, en el que penetra un cordón celular de manera tubular para formar el

conducto tirogloso. El conducto tirogloso migra en sentido ventral hasta hacer contacto con el hueso hioides, hacia la semana 7 habrá alcanzado su posición definitiva y se divide en varios cordones celulares formando el istmo y ambos lóbulos tiroideos. Los folículos tiroideos se desarrollan en tres estadios, precoloidal entre las semanas 7-13, coloidal entre las 13-14 semanas y folicular a partir de la semana 12, cuando comienza la producción de hormonas tiroideas fetales. (Cassola Santana & Jiménez, 2008)

La maduración del eje hipotálamo-hipofisario comienza hacia la semana 8-9, identificándose la TRH fetal también hacia esta fecha. La producción de T4 fetal comienza hacia la semana 12, en esta primera fase parece independiente de la acción de la TSH que se detecta hacia la semana 14. Los niveles de T3 son bajos hasta momentos cercanos al parto debido a la conversión predominante de T4 a T3 por la desyodasa III. El mecanismo de retroalimentación T4-TSH se desarrolla durante el tercer trimestre, completándose durante la vida extrauterina. (Abalovich, 2003)

A partir de la semana 18-22 de la gestación la TSH aumenta rápidamente, acompañándose de un aumento paralelo de la T4 llegando a unos valores comparables a los del adulto hacia la semana 36. Según avanza la gestación las hormonas fetales van adquiriendo mayor importancia, aunque el paso de hormonas tiroideas maternas no se ve interrumpido. En el momento del nacimiento, se produce un aumento brusco de TSH, no se conoce exactamente la función pero se postula que suponga un mecanismo de aumento de la producción de T4 y T3 para contrarrestar el cese del aporte materno. (Neale & Burrow, 2004)

2.3 Acciones de las hormonas tiroideas en el desarrollo fetal

Las hormonas tiroideas son necesarias para el correcto desarrollo y crecimiento del feto, para la correcta maduración pulmonar, osificación y desarrollo del sistema nervioso.

Como ya se ha expuesto anteriormente, las hormonas tiroideas fetales no comienzan a sintetizarse hasta aproximadamente la semana 12 de gestación, en cambio el desarrollo y maduración del sistema nervioso fetal comienza antes, parece evidente que durante el primer trimestre y parte del segundo trimestre de la gestación las hormonas tiroideas maternas son la única fuente hormonal para el feto, especialmente dependiente del nivel de T4. La influencia de las hormonas tiroideas sobre el desarrollo del sistema nervioso fetal es un aspecto ampliamente estudiado, las hormonas tiroideas ejercen un papel crucial en la modulación de múltiples genes de una forma dinámica a través de la gestación. El cerebro fetal comienza a expresar receptores relacionados con el tiroides desde las primeras semanas, siendo este capaz de responder a las hormonas tiroideas ya desde el primer trimestre. También hay evidencias del papel de las hormonas tiroideas en la regulación del tamaño fetal y la maduración de múltiples tejidos. (Glinioer et al., 1993)

2.4 Patología tiroidea y complicaciones obstétricas

Las hormonas tiroideas tienen una implicación más que relevante en el embarazo. Las alteraciones en la función tiroidea se han asociado con alteraciones de la fertilidad, complicaciones obstétricas y mayor morbilidad de la descendencia. (Alexander et al., 2017)

En relación al hipotiroidismo clínico materno, existen numerosos estudios que han demostrado el aumento de riesgos relacionados tanto con la gestación, el parto como con complicaciones en el desarrollo de la descendencia, tales como aborto espontáneo, preeclampsia, desprendimiento prematuro de membrana, parto pretérmino, aumento de la tasa de cesárea, parto en podálica, anemia y hemorragias postparto, muerte perinatal, nacimiento de niños con bajo peso, aumento de la incidencia de trastornos en el desarrollo del sistema nervioso central fetal y déficit neurocognitivos en la descendencia.

Algo más controvertido es la evidencia de que en los casos de hipotiroidismo subclínico pudiese haber también mayor incidencia de las patologías anteriormente descritas. Existen algunos estudios en los que se ha postulado la posibilidad de aumento de partos prematuros, aborto espontáneo, sufrimiento fetal, anomalías placentarias y bajo peso al nacimiento, aunque existen otros estudios en los que no se han demostrado estas asociaciones. Es difícil llegar a conclusiones a partir de los estudios publicados debido a la diferencia de criterios para establecer los rangos de normalidad tiroidea, así como la heterogeneidad entre los grupos de gestantes analizadas.

La hipotiroxinemia aislada, está enormemente influenciada por la situación de yodación de las gestantes. Ante la deficiencia de yodo, el primer fenómeno que se produce es la disminución de T4, los niveles de T3 suelen mantenerse estables por necesitar menos moléculas de yodo para su síntesis. Como ya se ha expuesto anteriormente, la hormona más importante para el desarrollo fetal es la T4 provocando una disminución de la disponibilidad de hormona en el cerebro fetal en desarrollo. Existen menos estudios acerca de la influencia de la hipotiroxinemia aislada sobre la gestación, pero algunos estudios lo han relacionado con el desprendimiento de placenta, riesgo de parto distócico, presentación podálica y con defectos en el desarrollo cognitivo, del lenguaje y desarrollo motor de la descendencia con peores resultados en los test de inteligencia y psicomotricidad, aunque otros estudios no han encontrado dichas asociaciones.

Otro punto de controversia actualmente es el manejo de gestantes con autoinmunidad tiroidea positiva en mujeres eutiroides. La presencia de anticuerpos tiroideos puede suponer un descenso en la reserva funcional del tiroides que puede ponerse de manifiesto en situaciones en las que aumentan las necesidades hormonales, como es el embarazo. En relación a las complicaciones obstétricas que pueden relacionarse parece haber un aumento de infertilidad, abortos y parto pretérmino, bajo peso para la edad gestacional y retraso psicomotor en la descendencia.

El hipertiroidismo clínico, se trata de una patología en la gestación poco prevalente (0,1-0,4%), su causa más frecuente es la enfermedad de Graves-Basedow, al producirse una situación de hiperactividad metabólica puede dar lugar a diferentes situaciones de riesgo durante el embarazo. Se ha relacionado con eclampsia e insuficiencia cardíaca congestiva materna, parto pretérmino, restricción del crecimiento intraútero, bajo peso al nacimiento y muerte fetal. En el caso del hipertiroidismo subclínico no se han encontrado evidencias de que se relacione con patología gestacional.

2.5 Medición de función tiroidea

Con respecto a la evaluación de la función tiroidea durante la gestación, es importante tener precaución para una interpretación correcta de las pruebas de función tiroidea en las mujeres embarazadas. Para establecer los rangos de referencia y mejorar la eficiencia diagnóstica, debemos tener en cuenta además los diferentes métodos de medición de cada laboratorio y el estado de yodación de las gestantes.

Debido a los cambios que se producen en el funcionamiento tiroideo durante la gestación, los niveles de referencia de hormonas tiroideas en la población no gestante no deben aplicarse a las gestantes, además teniendo en cuenta los cambios de concentración hormonal que se producen durante la gestación, los valores de referencia deben ser específicos para cada trimestre.

La American Thyroid Association (ATA) y la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) recomiendan la elaboración de umbrales de referencia específicos para las distintas poblaciones, recomendando para aquellas que no dispongan de los mismos, unos valores de TSH $<2,5$ mUI/L durante el primer trimestre de gestación y TSH $<3,0$ mUI/L durante el segundo y tercer trimestre. (Alexander et al., 2017) (Santiago et al., 2011)

A partir de un trabajo reciente realizado en mujeres gestantes de Cantabria (Ruiz-Ochoa, 2015), se han elaborado unos valores de referencia específicos de hormonas tiroideas para dicha población en cada trimestre de la gestación. Este trabajo pone de manifiesto las diferencias en los valores de TSH entre los valores ofrecidos por las guías internacionales y también la existencia de diferencias con respecto a la población no gestante. Las diferencias con la población no gestante se deben a mecanismos de adaptación en la fisiología tiroidea durante el embarazo. Con respecto a las diferencias observadas con las guías, esto puede ser explicado por los diferentes niveles de yodación entre las poblaciones, por las técnicas de laboratorio empleadas y por los diferentes valores de referencia tomados en cada caso.

Este trabajo objetiva además, que la utilización de umbrales no específicos para embarazo y población concreta lleva a errores diagnósticos, observándose una sobreestimación de alteraciones de la función tiroidea, fundamentalmente en relación al hipotiroidismo subclínico si se utilizan los valores de la ATA. Si se utilizan umbrales de referencia de la población no gestante se observa una sobreestimación del hipertiroidismo subclínico e infraestimación del hipotiroidismo subclínico,

pudiendo suponer un riesgo durante la gestación tanto para la madre como para el feto.

3) OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

A partir de este trabajo se pretende analizar la morbilidad gestacional y perinatal en un grupo de gestantes de Cantabria a priori sanas y su posible relación con sus niveles de hormonas tiroideas en cada trimestre, así como su comparación con gestantes eutiroideas con anticuerpos tiroideos positivos.

3.2 Objetivos específicos

- Describir los eventos adversos gestacionales en el grupo de mujeres sanas.
- Describir los eventos adversos perinatales en el grupo de mujeres sanas y su descendencia.
- Describir el peso y longitud al nacer y los datos de bienestar fetal (APGAR) en los neonatos.
- Comparación con población cántabra general.
- Valoración clínica de los umbrales tiroideos definidos estadísticamente por el trabajo previo.
- Buscar asociación entre los parámetros descritos y los valores de TSH, T4 libre y T3 libre maternos en cada trimestre del embarazo.
- Comparar los hallazgos del grupo de gestante eutiroidea con autoinmunidad tiroidea negativa con un grupo de gestantes eutiroideas con autoinmunidad tiroidea positiva.

4) MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio ha sido realizado en un subgrupo de mujeres tomado del total de mujeres gestante analizadas en un trabajo previo “Estudio de la función tiroidea y del estado de yodación de las mujeres embarazadas del área occidental de Cantabria”, realizado en las consultas del Servicio de Endocrinología y Nutrición en el Hospital Comarcal Sierrallana y en consultas de Atención Primaria en el área de Torrelavega (área de salud III y IV de Cantabria) entre Enero y Septiembre de 2014. Este trabajo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Cantabria (CEIC) con el código 2014.009. (Ruiz-Ochoa, 2015)

4.1 Criterios de selección

A partir de esta cohorte y según los umbrales de normalidad poblacional estadísticamente aceptables aportados por este estudio, se han seleccionado para este trabajo un grupo de 278 mujeres eutiroideas con autoinmunidad tiroidea negativa y 22 mujeres eutiroideas con autoinmunidad positiva de las que se ha realizado una revisión sistemática retrospectiva de la información clínica recogida en el visor de historias clínicas del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

En relación a la población incluida en el estudio, cabe destacar que se trata de una población yodosuficiente durante toda la gestación. Esta yodosuficiencia fue demostrada mediante la realización de un muestreo de yodurias en un grupo de gestantes de la cohorte citada previamente. Se demostró que la mediana de yodo eliminado en orina (EIU) en los diferentes trimestres, cumplía los umbrales de normalidad aportados por la OMS (yoduria adecuada 150-249 µg/L) (OMS, 2014). Se valoró también el consumo de suplementos de yodo durante la gestación (97% de las mujeres a partir de la primera visita) y el consumo de sal yodada y alimentos ricos en yodo (leche, derivados lácteos y pescado) por las gestantes.

De la cohorte original se excluyeron las mujeres gestantes con los siguientes criterios:

- Edad menor de 18 años
- Alteración de la función tiroidea ya conocida
- Enfermedad crónica intercurrente
- Primera visita fuera del primer trimestre

Partiendo de estos puntos se incluyeron para el presente estudio los casos en los que se disponía de número de historia clínica de la gestante y neonato, con valores hormonales recogidos en los tres trimestres.

Por tanto, para la inclusión en el presente estudio se requería: gestante mayor de 18 años, con seguimiento desde el primer trimestre, sin enfermedad tiroidea conocida ni enfermedades intercurrentes, que cumpliera criterios de normalidad según el umbral de hormonas tiroideas establecidos por el trabajo anterior y con posibilidad de acceso a los datos de gestación, parto, puerperio y datos clínicos neonatales necesarios.

4.2 Variables clínicas

Todas las mujeres fueron seguidas en consulta de atención primaria desde el primer trimestre de la gestación. En el momento de inclusión en el estudio previo se registró mediante un cuestionario la edad materna, los datos antropométricos (peso, talla e IMC), lugar de residencia, nivel de estudios, hábito tabáquico, consumo o no de suplemento yodado y sal yodada y hábitos dietéticos relacionados con consumo de yodo (leche, lácteos y pescado).

En relación a la patología obstétrica, se recogieron antecedentes obstétricos (número de gestaciones, cesáreas y abortos previos) y eventos relevantes durante la gestación actual. Según la literatura revisada se consideró como eventos más relevantes la hipertensión arterial desarrollada durante la gestación (considerándose este diagnóstico cuando a partir de la semana 20 de gestación, en dos mediciones separadas por 6 horas una gestante sin datos de hipertensión previa presenta una tensión arterial sistólica mayor o igual a 140 mmHg y/o una tensión arterial diastólica mayor o igual a 90 mmHg) (Roberts et al., 2012), diabetes gestacional (considerándose diagnóstico cuando se obtiene resultado patológico en Test O'Sullivan entre la 24-38 semanas (glucemia \geq 140 mg/dl) y confirmado con la sobrecarga oral de glucosa con 100 g) (ACOG, 2013), oligoamnios (índice de líquido amniótico (ILA) $<$ 5) (Harman, 2008), hiperémesis y crecimiento intrauterino retardado (CIR) (Nardoza et al., 2017).

Para la valoración de las condiciones en las que se desarrolló el parto se recogieron como variables relevantes: la edad gestacional en el momento del parto, tensión arterial materna al ingreso, el pH de la arteria uterina, el tiempo de amniorraxis y la existencia de eventos mórbidos en preparto inmediato e intraparto. Se caracterizó el tipo de inicio de parto, vía de parto, necesidad de instrumentalización, presentación y situación fetal. También se registró la necesidad de realización de episiotomía, frecuencia de desgarros, patología durante puerperio inmediato, tipo de líquido amniótico y las características de la placenta y del cordón umbilical. En relación a la patología relevante en el parto, se recogieron datos de rotura prematura de membranas (rotura de membranas ovulares antes del inicio del parto. Considerándose precoz si ocurre antes de la semana 37) (SEGO, 2012), riesgo de pérdida de bienestar fetal (trastornos transitorios o permanentes de la homeostasis fetal independientemente de su causa que pueden cursar con hipoxia, hipercapnia o acidosis fetal) (Adanikin & Awoleke, 2017), embarazo en vías de prolongación (embarazo que se extiende más allá de 42 semanas de amenorrea) (Clark. SL, 1989), distocia de hombros (fallo en la salida del tronco fetal durante el parto vaginal que precisa de maniobras obstétricas para la extracción de los hombros fetales) (Rodis. J.F., 2010) y desproporción pélvico-cefálica (el conducto pélvico es insuficiente para permitir el paso del feto) (Vallecillo, Ramos, & Duran, 1975).

Para la valoración del estado y bienestar fetal en el postparto inmediato se utilizó la escala de puntuación APGAR (AAP, 2015) al primer y quinto minuto (se consideró APGAR bajo una puntuación menor de 7) así como el registro de necesidad de aspiración de secreciones o reanimación. Se recogió la frecuencia cardiaca fetal al momento del ingreso y se caracterizaron los neonatos mediante la determinación de peso, talla y perímetro cefálico en el momento del nacimiento, también se recogió la

pérdida de peso registrada al alta de la planta de maternidad. Se consideró neonatos de bajo peso, peso <2500g al nacimiento.

4.3 Variables analíticas

La función tiroidea se valoró a partir de las determinaciones analíticas realizadas en el estudio previo. Las determinaciones de TSH, T4L y T3L fueron realizadas en el primer trimestre (entre la semana 9-12), segundo trimestre (semana 24-28) y tercer trimestre (semana 35-38), junto con una muestra de la primera orina de la mañana para determinación de la yoduria en los tres trimestres. En la determinación del primer trimestre se incluyó la determinación de anticuerpos anti-peroxidasa (a-TPO) y anti-tiroglobulina (a-TG).

Las determinaciones analíticas de hormonas tiroideas se realizaron de forma automatizada en el analizador ARCHITECT (Abbott Ireland Diagnostic Division. Linamuck, Longford, Ireland), analizándose los niveles mediante Inmunoensayo de Micropartículas Quimioluminiscentes (CMIA). La determinación de anticuerpos se llevó a cabo mediante inmunoensayo específico con un kit comercial (ELISA, Orgentec Diagnostika GMBH, Germany). La determinación de yoduria fue realizada en muestras de orina mediante la determinación de la concentración de yoduros por Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) con equipo Hewlett Packard Series 110 utilizando una columna (IC3100rp) y Iodide Test kit IC3100 para determinación específica de yoduria. (Ruiz-Ochoa, 2015)

Según los datos obtenidos en la población gestante estudiada, con los métodos de laboratorio especificados anteriormente, los umbrales de normalidad de TSH se establecieron en los siguientes rangos comprendidos entre los percentiles 2,5 y 97,5: 0,26-3,95 mUI/ml durante el primer trimestre, 0,78-3,85 mUI/ml durante el segundo trimestre y 0,71-3,61 mUI/ml durante el tercer trimestre.

A partir de la Tesis Doctoral “Factores que intervienen en el inicio y mantenimiento de la lactancia materna en Cantabria” (Gil Urquiza, 2017) se realizó una comparación de la muestra del presente estudio con una muestra de 1026 mujeres que dieron a luz en mayo del 2009 en los tres centros asistenciales de la Comunidad Autónoma (Hospital universitario Marqués de Valdecilla, Hospital de Laredo y Clínica Mompía). Se recogieron variables socio-demográficas relacionadas con las gestantes, variables prenatales, variables relacionadas con el recién nacido y el parto.

4.4 Análisis estadístico

Para la realización del análisis estadístico se creó una tabla de almacenamiento y análisis de datos en el programa estadístico SPSS® Statistics 21.0.0 para Mac OS.

Se realizó la comprobación de distribución normal de las variables mediante el test Kolmogorov-Smirnov en el grupo de mujeres con autoinmunidad negativa y Shapiro-Wilk en el grupo de mujeres con autoinmunidad positiva.

Las variables continuas se describen mediante la media y desviación estándar en caso de seguir una distribución normal y mediante mediana y rango intercuartílico en el

caso de variables que no siguen distribución normal. Las variables categóricas se describen mediante número de casos y porcentajes.

Los análisis de correlación entre variables cuantitativas se realizaron mediante el coeficiente de correlación Pearson, en el caso de variables paramétricas, y en el caso de las variables que no cumplieron criterios de normalidad se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman, considerándose relación estadísticamente significativa una $p < 0.05$.

Para el contraste de hipótesis entre variables cuantitativas y categóricas se utilizó t-Student para casos independientes en variables cuantitativas con distribución normal cuando la variable categórica tenía dos categorías, mientras que si la categórica tenía 3 o más se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA). En el caso de que la distribución no fuese normal se recurrió a la utilización de U de Mann-Whitney.

Se realizó regresión logística binaria para contraste de hipótesis entre variables cuantitativas continuas y dicotómicas.

Para comprobar la asociación entre variables categóricas dicotómicas se utilizó la prueba exacta de Fisher.

En el grupo de mujeres con autoinmunidad positiva se utilizaron siempre tests no paramétricos dada la n.

Para la comparación con la muestra de población cántabra general se utilizó el programa estadístico Epidat 4.2 programa estadístico de la Conselleria de Sanidade-Servizio Galego de Saúde. Dado que no se disponía de la base de datos original, se realizó una comparación de las dos poblaciones mediante la inferencia de medias o porcentaje según el tipo de variable.

5) RESULTADOS

5.1 Estudio de mujeres eutiroides con autoinmunidad negativa

5.1.1 Descripción de la población gestante

El análisis se realizó sobre una muestra de 278 mujeres eutiroides según los umbrales de función tiroidea determinados por el trabajo anterior con autoinmunidad negativa contrastada en la analítica realizada en el primer trimestre.

Los datos descriptivos de la población analizada se reflejan en la tabla 5.1. La media de edad fue de $32\pm 4,75$ años. El IMC medio de las mujeres fue de $23,2\pm 4,5$. La mayoría de las mujeres estudiadas eran de nacionalidad española (94,2%) con residencia habitual en ciudades pequeñas (46%) y estudios de bachillerato, formación profesional o equivalente (43,5%). En cuanto al tabaquismo se registró un 20% de mujeres fumadoras al inicio de la gestación. La mayor parte de las mujeres eran primigestas (41%) o con una gestación previa (41,7%) que se habían quedado embarazadas mediante fecundación natural (98,2%). En relación a abortos previos, la mayoría de mujeres con al menos una gestación anterior no tenían antecedente de este tipo (34,17%).

Tabla 5.1 Condiciones basales maternas en la primera visita

Edad (años)	$32\pm 4,75$ 32 (7)
Peso (kg)	$62,15\pm 13,28$ 62,15 (15,1)
IMC (kg/m^2)	$23,2\pm 4,5$ 23,25 (5,3)
Tabaquismo	
No	222 (80%)
Sí	56 (20%)
Lugar de origen	
España	262 (94,2%)
Europa de Este	4 (1,44%)
Europa Occidental	2 (0,72%)
América del Sur	7 (2,52%)
África	2 (0,72%)
No consta	1 (0,4%)
Lugar de residencia	
Rural	85 (30,6%)
Ciudad pequeña	128 (46%)
Ciudad mediana	64 (23%)
Gran ciudad	1 (0,4%)
Estudios	
Sin estudios	1 (0,4%)
Básicos incompletos	10 (3,6%)
Básicos completos	49 (17,6%)
Bachillerato, Formación profesional o equivalente	121 (43,5%)

Titulación universitaria medica	43 (15,5%)
Titulación universitaria superior	54 (19,4%)
Gestaciones previas	
0	114 (41%)
1	116 (41,7%)
2	30 (10,8%)
3	11 (4%)
4	4 (1,4%)
5	1 (0,36%)
6	2 (0,72%)
Abortos previos:	
primigestas	114 (41%)
0	95 (34,17%)
1	56 (20,14%)
2	11 (3,95%)
3	2 (0,72%)
Cesáreas previas:	
No	268 (96,4%)
Sí	10 (3,6%)
Tipo de fecundación:	
Natural	275 (98,9%)
Artificial	3 (1,08%)

Las variables cuantitativas se expresan mediante $media \pm DE$ y mediana (rango intercuartílico), las variables cualitativas en número absoluto y porcentaje. IMC: Índice de masa corporal.

5.1.2 Descripción de patología y morbilidad gestacional

En la mayoría de las gestaciones (78,05%) no se registró patología relacionada con la gestación. Entre los eventos registrados, los más relevantes fueron oligoamnios (6,47%), diabetes gestacional (5,39%) e hipertensión arterial materna (4,31%). Otros eventos a destacar serían la amenaza de aborto (3,23%) y amenaza de parto pretérmino (1,79%). No se registraron abortos en la población estudiada, pero si hubo una pérdida de uno de los fetos en un embarazo gemelar y un feto con mortalidad anteparto. El resto de eventos encontrados aparecen numerados en la Tabla 5.2.

Tabla 5.2 Morbilidad gestacional

Ningún evento	217 (78,05%)
Número de eventos total	85
Oligoamnios	18 (6,47%)
Diabetes gestacional	15 (5,39%)
HTA	12 (4,31%)
Amenaza de aborto	9 (3,23%)
CIR	6 (2,15%)
Amenaza de parto pretérmino	5 (1,79%)
Hiperemesis	3 (1,07%)
Feto grande para la edad gestacional	3 (1,07%)

Índice de líquido amniótico alto	2 (0,71%)
DPPNI	2 (0,71%)
Inserción baja de placenta	2 (0,71%)
Polihidramnios	2 (0,71%)
Toxoplasmosis	1 (0,35%)
Bajo peso EG	1 (0,35%)
Corioamnionitis	1 (0,35%)
Gemelar: pérdida de un feto 8 ⁺⁶ semanas	1 (0,35%)
Desprendimiento subcorial	1 (0,35%)
Mortalidad anteparto	1 (0,35%)

Datos en número absoluto y porcentaje en relación al número total de gestantes, teniendo en cuenta que algunas gestantes desarrollaron más de una patología. HTA: Hipertensión arterial; DPPNI: Desprendimiento de placenta normalmente inserta; CIR: Crecimiento intrauterino retardado; EG: Edad gestacional.

5.1.3 Datos clínicos relevantes durante el parto y puerperio inmediato

Los datos se muestran en la Tabla 5.3. La mediana de edad gestacional fue de 40⁺¹ semanas, tratándose en su mayor parte de partos espontáneos (63,7%) con presentación cefálica (96%) y situación longitudinal (100%). La vía de parto mayoritaria fue la vaginal, precisándose instrumentalización en un 16,7% de los mismos. No se precisó la realización de maniobras obstétricas en el 42,8% de los partos, siendo necesaria episiotomía mediolateral derecha (EMLD) en el 32,7% de los partos vaginales. El porcentaje de cesáreas registrado en este estudio fue del 16,2%.

En el puerperio inmediato la patología más frecuente fue la anemia puerperal (55%) siendo la segunda situación más frecuente el puerperio fisiológico (42%).

En cuanto a las características del líquido amniótico en el 70,9% de los casos fue claro, encontrándose líquido meconial en el 8,6% de las gestaciones. En la mayoría de los casos estudiados no se encontraron alteraciones en las características de la placenta ni del cordón umbilical (92,1% y 71,6% de normalidad respectivamente).

Los valores medios de tensión arterial materna medidas en el momento del ingreso fueron de 130±14,6 mmHg para la tensión arterial sistólica y de 80±8,7 mmHg en el caso de la tensión arterial diastólica. La frecuencia cardiaca fetal media en el momento del ingreso fue de 138±9,78. La mediana de pH en la arteria uterina fue 7,28.

Tabla 5.3 Datos clínicos relevantes del parto y puerperio inmediato

Días de ingreso (días)	2 (1)
Edad gestacional (semanas)	40 ⁺¹ (1,7)
pH Arteria uterina	7,28 (0,09)
Frecuencia cardiaca fetal (lpm)	138±9,78
TA sistólica materna al ingreso (mmHg)	130±14,6
TA diastólica materna al ingreso (mmHg)	80±8,7
Tiempo de amniorrexis (horas)	4 (0-72)

Vía de parto	
Vaginal	233 (83,8%)
Eutócico	194 (83,3%)
Distócico	39 (16,7%)
Cesárea	45 (16,2%)
Inicio del parto:	
Espontáneo	177 (63,7%)
Inducido	101 (36,3%)
Presentación:	
Cefálica	267 (96%)
Podálica	11 (4%)
Desgarro/Episiotomía durante el parto:	
Ninguna	119 (42,8%)
Desgarro grado I	37 (13,3%)
Desgarro grado II	28 (10,1%)
Desgarro grado III	3 (1,07%)
EMLD	91 (32,7%)
Puerperio:	
Fisiológico	117 (42%)
Anemia	153 (55%)
Atonía uterina	2 (0,72%)
Hemorragia	1 (0,36%)
Disminución de conciencia	1 (0,36%)
Crisis hipertensiva	1 (0,36%)
Crisis hemorroidal	1 (0,36%)
Infección placentaria (<i>S. agalactiae</i>)	1 (0,36%)
Crisis epiléptica	1 (0,36%)
Líquido amniótico:	
Claro	197 (70,9%)
Teñido	27 (9,7%)
Meconial	24 (8,6%)
Sanguinolento	17 (6,1%)
No fluye	8 (2,9%)
No consta	5 (1,8%)
Tipo de placenta:	
Normal	256 (92,1%)
Calcificaciones	5 (1,8%)
Lóbulos extra	5 (1,8%)
No consta	12 (4,3%)
Tipo de cordón:	
Normal	199 (71,6%)
1 vuelta circular	49 (17,6%)
2 vueltas circulares	8 (2,9%)
Bandolera	3 (1,1%)
Nudo verdadero	3 (1,1%)
Corto	3 (1,1%)
Bivascular	2 (0,7%)

Vuelta apretada	1 (0,4%)
Inserción baja	1 (0,4%)
No consta	9 (3,2)

Los datos de tensión arterial se expresan mediante $media \pm DE$, el resto de variables cuantitativas a modo de mediana (rango intercuartílico), las variables cualitativas se expresan en valor absoluto y porcentaje. TA: Tensión arterial; EMLD: Episiotomía mediolateral derecha.

En la mayoría de casos estudiados no se encontraron eventos relevantes relacionados con morbilidad asociada al parto (64,4%), siendo el evento más frecuente la rotura prematura de membrana (12,94%) seguido del riesgo de pérdida de bienestar fetal (11,15%). En la tabla 5.4 se exponen los eventos mas relevantes.

Tabla 5.4 Morbilidad durante el parto

Ninguna	179 (64,4%)
Número de eventos	102
Rotura prematura de membrana	36 (12,94%)
Riesgo de pérdida de bienestar fetal	31 (11,15%)
Embarazo en vías de prolongación	27 (9,7%)
Desproporción pélvico cefálica	7 (2,5%)
Distocia de hombros	1 (0,36%)

Datos expresados en número absoluto y porcentaje en relación al total de gestantes.

Como se puede observar en las tablas, hay casos en los que se desarrollaron más de un evento. En la Tabla 5.5 se recogen el número de eventos adversos durante el embarazo y parto que presentó cada mujer. En la mayor parte de las gestantes (46,8%) no se registró ningún evento.

Tabla 5.5 Número de eventos adversos durante embarazo y parto por cada mujer:

0	130 (46,8%)
1	103 (37,05%)
2	39 (14%)
3	6 (2,16%)

Datos expresados en número absoluto y porcentaje.

5.1.4 Evaluación del neonato

Los datos obtenidos se muestran en la Tabla 5.6. La observación se realizó sobre un total de 277 recién nacidos. Para la valoración del estado y bienestar fetal en el postparto inmediato se utilizó la escala de puntuación APGAR al primer y quinto minuto así como el registro de necesidad de aspiración de secreciones o reanimación. La mediana de puntuación APGAR 1 y 5 minutos fue de 9, siendo la puntuación APGAR en el primer minuto <7 en el 5,4% de los neonatos. Se realizó reanimación neonatal en el 40,6% de los casos y aspiración de secreciones en el 41,4%. Se registró pérdida de bienestar fetal en el 3,2% de los neonatos.

Como datos antropométricos del recién nacido se registraron el peso (media $3,32\pm 0,4$ kg), catalogándose por el personal sanitario un 1,5% de neonatos con bajo peso. La mediana de talla fue de 50 cm y la de perímetro cefálico 34,5 cm. Siendo la media de porcentaje pérdida de peso al alta del $4,73\pm 1,95$.

Tabla 5.6 Datos clínicos del neonato

APGAR 1 minuto	9 (0)
APGAR 5 minutos	9 (1)
Peso RN (kg)	$3,32\pm 0,4$
Pérdida de peso (%)	$4,73\pm 1,95$
Longitud RN (cm)	50 (3)
Perímetro cefálico RN (cm)	34,5 (1)
Aspiración de secreciones:	
No	153 (55%)
Si	115 (41,4%)
No consta	10 (3,6%)
Aplicación de reanimación:	
No	152 (54,7%)
I aspiración	106 (38,1%)
II mascarilla	4 (1,4%)
III PPI	3 (1,1%)
No consta	13 (4,7%)
Pérdida de bienestar:	
No	259 (93,2%)
Si	9 (3,2%)
No consta	10 (3,6%)

Los datos de peso al nacimiento y pérdida de peso al alta se expresan como media \pm DE, el resto de variables cuantitativas se expresan como mediana (rango intercuartílico), las variables cualitativas se expresan a modo de número absoluto y porcentaje. RN: recién nacido; PPI: presión positiva intermitente; Kg: Kilogramos; cm: centímetros.

5.1.5 Comparación de la muestra estudiada con una muestra de población cántabra general

En este apartado se exponen los resultados obtenidos al realizar una comparación entre los datos descriptivos obtenidos de la población estudiada y una muestra de población general de Cantabria. Los datos obtenidos se muestran en la tabla 5.7.

En relación a las variables maternas estudiadas, se observó que existen diferencias en la edad materna, lugar de origen de la madre y lugar de residencia. También se encontraron diferencias significativas al valorar el hábito tabáquico de la población estudiada, siendo menor en nuestro grupo de gestantes (20%) en relación a la población con la que se compara (33,6%).

Las variables vinculadas a los antecedentes obstétricos maternos que se compararon fueron el número de gestaciones previas, abortos previos y antecedente de cesárea. En relación a las gestaciones previas se observan diferencias significativas entre las mujeres primigestas y con antecedentes de dos o más gestaciones. En ambas

poblaciones la mayoría de las mujeres eran primigestas, observándose una frecuencia mayor de antecedente de dos o más de dos embarazos en nuestra población. En la valoración de los abortos previos se observa una frecuencia más elevada de antecedente de un aborto en nuestra población (20,14%) en relación a la población de comparación (15,5%). El número de mujeres en las que se registró antecedente de cesárea fue mayor en la población con la que se establece la comparación (8,5%) que en nuestra población (3,6%).

Los datos estudiados relacionados con el parto fueron la edad gestacional a la que se produce el parto, vía de parto y necesidad de instrumentalización del parto vaginal. Se observó una frecuencia de cesáreas menor en nuestra población (16,2%) en relación a la población con la que se establece la comparación (27,1%), por el contrario, en lo que concierne a los partos vaginales, se detectó una mayor instrumentalización en nuestro grupo de gestantes (16,7% en nuestra población vs 9,8% en población de comparación).

Al comparar las variables clínicas del recién nacido, no se observaron diferencias globales en peso al nacer ni en los valores de APGAR. En relación a la talla del recién nacido, se observaron diferencias en el grupo de neonatos con una longitud entre 48 y 52 centímetros al nacimiento (68,6% en la muestra a estudio vs 74,2% en la población de comparación).

Tabla 5.7 Comparación con muestra de población Cantabria

	Muestra	Población general	p
Condiciones basales maternas	n=278	n=1026	
Edad materna	32±4,75 (19-44)	31,6±4,97 (15-47)	0,009*
Tabaquismo			
No	222 (80%)	681 (66,4%)	0,000*
Sí	56 (20%)	345 (33,6%)	0,000*
Lugar de origen			
España	262 (94,6%)	873 (85,1%)	0,000*
Europa	6 (2,1%)	38 (3,7%)	0,206
América del Sur	7 (2,6%)	93 (9,1%)	0,000*
África	2 (0,8%)	7 (0,7%)	0,947
No consta	1 (0,4%)		NV
Lugar de residencia			
Rural	85 (30,6%)	68 (6,6%)	0,000*
Ciudad	192 (69%)	280 (66%)	0,000*
Gran ciudad	1 (0,4%)	677 (27,3%)	0,000*
Estudios			
Sin estudios	1 (0,4%)	15 (1,5%)	0,139
Básicos incompletos	59 (21,2%)	244 (23,8%)	0,370
Bachillerato, Formación profesional o equivalente	121 (43,5%)	435 (42,4%)	0,736
Titulación universitaria	97 (34,9%)	331 (32,3%)	0,407

Gestaciones previas			
0	114 (41%)	550 (53,6%)	0,000*
1	116 (41,7%)	393 (38,3%)	0,299
2	30 (10,8%)	62 (6%)	0,006*
3 o más	18 (6,5%)	21 (2,1%)	0,000*
Abortos previos:			
0	209 (75,1%)	823 (80,2%)	0,067
1	56 (20,14%)	155 (15,1%)	0,043*
2	11 (3,95%)	29 (2,8%)	0,332
3 o más	2 (0,72%)	19 (1,8%)	0,375
Cesáreas previas			
No	268 (96,4)	939 (91,5%)	0,003*
Si	10 (3,6%)	87 (8,5%)	0,006*
Datos clínicos del parto	n=278	n=1026	
Edad gestacional (semanas)	39,96±1,09	39,01±1,9	0,000*
Vía de parto			
Vaginal	233 (83,8%)	748 (74,9%)	0,000*
Eutócico	194 (83,3%)	647 (63,1%)	0,029*
Distócico	39 (16,7%)	101 (9,8%)	0,046*
Cesárea	45 (16,2%)	278 (27,1%)	0,000*
Datos clínicos neonato	n=278	n=1000	
APGAR 1			
<4	4 (1,43%)	14 (1,4%)	0,961
5-7	18 (6,47%)	54 (5%)	0,492
8-10	256 (92%)	932 (93,2%)	0,521
APRGAR 5			
<4	0 (0%)	1 (0,1%)	NV
5-7	2 (0,72%)	16 (1,6%)	0,270
8-10	275 (99,2%)	983 (98,3%)	0,461
Peso RN (kg)	3,32±0,4	3,25±509,2	0,996
<1500 (g)	0 (0%)	8 (0,8%)	NV
1501-2000 (g)	0 (0%)	9 (0,9%)	NV
2001-3000 (g)	59 (21,5%)	238 (23,8%)	0,368
3001-4000 (g)	203 (74%)	692 (69,2%)	0,219
>4000 (g)	12 (4,38%)	53 (5,3%)	0,655
Talla (cm)			
<37,5	0 (0%)	5 (0,5%)	NV
37,6-43	2 (0,74%)	16 (1,6%)	0,270
43,1-47,9	38 (14,18%)	145 (14,5%)	0,726
48-52	184 (68,6%)	742 (74,2%)	0,008*
>52,1	44 (16,4%)	88 (8,8%)	0,001*

* Diferencias estadísticamente significativas $p < 0,05$; NV: no valorable por escasez de frecuencia. Edad materna y peso de nacido expresadas mediante media±DE (mínimo-máximo), peso del recién nacido media±DE, resto de variables expresadas en número absoluto y porcentaje.

5.1.6 Evolución de la función tiroidea durante el embarazo

Los niveles de hormonas tiroideas y TSH muestran variación a lo largo del embarazo. Los niveles de TSH más bajos se registran durante el primer trimestre de la gestación, aumentando en los trimestres posteriores, tal y como muestra la tabla 5.8. El valor más alto se detecta durante el segundo trimestre, aunque sin demasiada diferencia en relación al tercer trimestre.

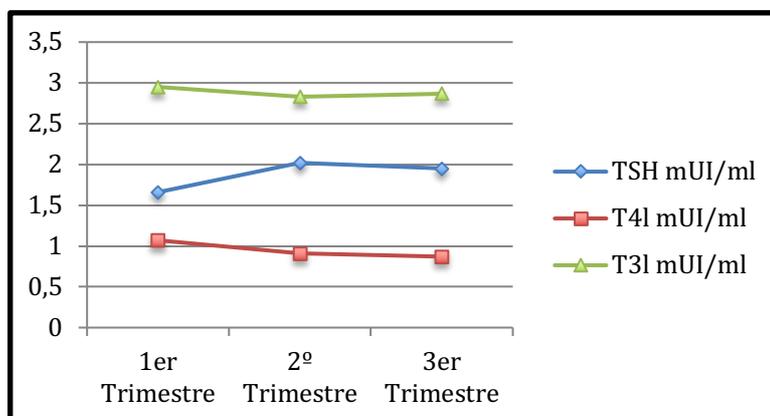
Los niveles de T4 más altos se registraron al comienzo de la gestación, posteriormente van descendiendo con el trascurso del embarazo. En relación a los niveles de T3, son más elevados también al comienzo del embarazo con descenso posterior en el segundo trimestre siendo más o menos estable hasta el final del embarazo.

Tabla 5.8 Análisis trimestral de hormonas tiroideas

	1er Trimestre	2º Trimestre	3er Trimestre
TSH mUI/ml	1,66±0,79	2,02±0,71	1,95±0,65
T4l ng/dl	1,07±0,11	0,91±0,09	0,87±0,09
T3l pg/dl	2,95±0,30	2,83±0,30	2,87±0,31

Los valores se muestran como media±DE.

Grafico 1. Evolución trimestral de las hormonas tiroideas durante la gestación



Tal y como se expone en la tabla 5.9, al poner en relación los valores de TSH y hormonas tiroideas en los diferentes trimestres del embarazo se observaron diferencias significativas entre los niveles de TSH y T3 durante el primer trimestre con el segundo y tercer trimestre, no siendo significativa la diferencia entre el segundo y tercero. En cuanto a los niveles de T4, se observaron diferencias entre los tres trimestres del embarazo.

Tabla 5.9 Comparación de parámetros de función tiroidea entre los diferentes trimestres de la gestación

	Trimestres comparados		Diferencia de medias	p	IC (95%)
TSH (mUI/ml)	1º trimestre	2º trimestre	-0,359	0,000	(-0,509- -0,209)
		3º trimestre	-0,289	0,000	(-0,439- -0,139)
T4 (ng/dl)	1º trimestre	2º trimestre	0,159	0,000	(0,138-0,180)
		3º trimestre	0,194	0,000	(0,173-0,215)
	2º trimestre	3º trimestre	0,035	0,000	(-0,180- -0,138)
T3 (pg/dl)	1º trimestre	2º trimestre	0,117	0,000	(0,054-0,182)
		3º trimestre	0,117	0,000	(0,053-0,182)

Se exponen las relaciones trimestrales de TSH y hormonas tiroideas que resultados significativos.

5.1.7 Correlación de la función tiroidea en los diferentes trimestres del embarazo con el resto de variables

5.1.7.1 Correlación de función tiroidea con condiciones basales maternas

Al correlacionar las variables antropométricas maternas con la TSH y hormonas tiroideas, el IMC se correlaciona de manera directamente proporcional con los niveles de T3 durante primer, segundo y tercer trimestre del embarazo: ($r=0,158;p=0,008$);($r=0,220;p<0,001$);($r=0,143;p=0,017$) respectivamente, de manera inversamente proporcional con los niveles de TSH en el tercer trimestre ($r=-0,141;p=0,018$) y con los niveles de T4 durante el primer, segundo y tercer trimestre ($r=-0,175;p=0,003$); ($r=-0,217;p<0,001$) ($r=-0,183;p=0,002$).

Tabla 5.10 Relación entre niveles de hormonas tiroideas en los diferentes trimestres y variables maternas

		Edad materna	IMC	Nº de gestaciones
1º Trimestre	TSH			$r=-0,129;p=0,032$
	T4	$r=-0,191;p<0,001$	$r=-0,175;p=0,003$	$r=-0,145;p=0,015$
	T3	$r=-0,129;p=0,032$	$r=0,158;p=0,008$	
2º Trimestre	TSH			
	T4	$r=-0,254;p<0,001$	$r=-0,217;p<0,001$	
	T3		$r=0,220;p<0,001$	
3º Trimestre	TSH		$r=-0,141;p=0,018$	
	T4	$r=-0,231;p<0,001$	$r=-0,183;p=0,002$	
	T3		$r=0,143;p=0,017$	

Se exponen los resultados de las relaciones que resultaron significativas. Se interpretó como significativo una $p<0,05$.

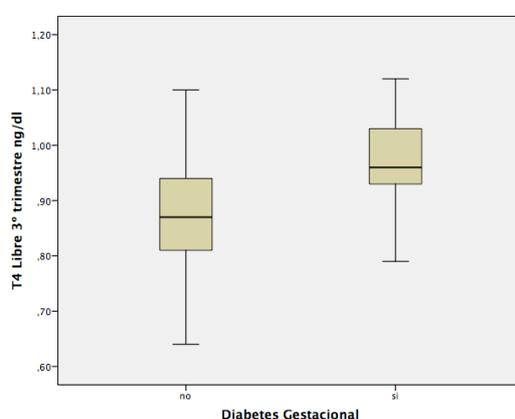
En el caso de la edad materna, se encontró relación inversa con los niveles de T3 en el primer trimestre ($r=-0,129;p=0,031$) y con los niveles de T4 durante los tres trimestres ($r=-0,191;p<0,001$); ($r=-0,254;p<0,001$); ($r=-0,231;p<0,001$) respectivamente.

El número de gestaciones se correlaciona inversamente con el nivel de TSH durante el primer trimestre ($r=-0,129$; $p=0,032$) así como con el nivel de T4 durante el primer trimestre ($r=-0,145$; $p=0,015$). Datos expuestos en tabla 5.10.

5.1.7.2 Correlación de la función tiroidea con patología y morbilidad gestacional

Al poner en relación como grupo los eventos relevantes encontrados durante la gestación, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de T4 en el tercer trimestre del embarazo encontrados en las mujeres que no presentaron ningún evento y las que desarrollaron diabetes gestacional [T4 tercer trimestre en gestantes que no desarrollaron ningún evento: 0,8732 ng/dl vs T4 tercer trimestre en gestantes que desarrollaron diabetes gestacional: 0,9669 ng/dl; diferencia de medias= 0,094; $p=0,009$; IC (0,0012-0,123)].

Gráfico 2. Diagrama de cajas de valores medios de T4 libre en el tercer trimestre en gestantes sanas y las que desarrollaron diabetes gestacional



Las patologías que resultaron más prevalentes fueron analizadas de manera independiente para conocer si se establecía relación con la función tiroidea. Se analizaron los casos de diabetes gestacional, hipertensión arterial y oligoamnios.

Entre las gestantes que desarrollaron diabetes gestacional en el transcurso del embarazo y las que no, se encontraron diferencias en el nivel de T4 en el tercer trimestre [T4 tercer trimestre gestantes sin diabetes gestacional: 0,8736 ng/dl vs T4 tercer trimestre gestantes con diabetes gestacional: 0,9669 ng/dl; diferencia de medias: -0,093; $p=0,001$ IC (-0,146- -0,041)]. En un análisis exploratorio de regresión logística se encontró asociación entre niveles elevados de TSH y el padecimiento de diabetes gestacional. Debido a la gran colinealidad entre las variables a estudio, estos resultados deben ser interpretados con precaución.

Al comparar los valores hormonales entre las gestantes que desarrollaron hipertensión arterial y las que no, se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de T3 durante el primer trimestre [media de T3 en gestantes normotensas: 2,95 pg/dl vs media de T3 gestantes hipertensas: 3,19 pg/dl. Diferencia de medias: -0,25; $p=0,011$; IC(-0,443- -0,058)].

Entre las gestantes hipertensas y las no hipertensas, se realizó regresión logística binaria para esclarecer si esta relación se mantenía con las hormonas durante los tres trimestres o si había alguna que predominase sobre el resto. Los resultados de la misma ponen de manifiesto que la relación predominante se establece entre la T3 en el primer trimestre con un OR de 15,402, una significación $p=0,013$ y un IC al 95% (1,78-133,28). Podemos interpretar de estos datos que en las gestantes hipertensas, por cada unidad que aumente la T3L tienen una probabilidad 15,4 veces mayor de tener cifras elevadas de tensión arterial.

No se encontraron relaciones estadísticamente significativas al comparar los parámetros de función tiroidea de las mujeres que desarrollaron oligoamnios con las que no desarrollaron esta patología.

5.1.7.3 Correlación de la función tiroidea con variables relacionadas con el parto y el puerperio inmediato

Las cifras de tensión arterial materna parecen tener influencia en todo el proceso estudiado, tanto el embarazo como el parto. Datos expuestos en tabla 5.11. Al relacionar las cifras tensionales con las hormonas tiroideas se establece asociación directa de la tensión arterial sistólica con los niveles de T3 durante los tres trimestres del embarazo: ($r=0,139;p=0,028$); ($r=0,246;p<0,001$); ($r=0,185;p=0,003$) respectivamente. Las cifras de tensión arterial diastólica están asociadas de igual modo con los niveles de T3 en los diferentes trimestres: ($r=0,158;p=0,01$); ($r=0,207;p=0,001$); ($r=0,130;p=0,040$).

Tabla 5.11 Relación entre niveles de T3 y tensión arterial materna

	T3 1º trimestre	T3 2º trimestre	T3 3º trimestre
TA sistólica	$r=0,139;p=0,028$	$r=0,246;p<0,001$	$r=0,185;p=0,003$
TA diastólica	$r=0,158;p=0,01$	$r=0,207;p=0,001$	$r=0,130;p=0,040$

TA: Tensión arterial.

Las cifras de pH en la arteria uterina medida en el momento del parto parecen tener relación inversa con los niveles de TSH durante el segundo trimestre del embarazo ($r=-0,143;p=0,02$).

En relación a los eventos relevantes durante el parto, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al compararlo como grupo, pero al comparar cada evento de manera individual, se encontraron diferencias en los valores de T3 durante el tercer trimestre entre las gestantes en las que hubo datos de riesgo de pérdida de bienestar fetal (RPBF) y en las que no hubo este evento [media de T3 tercer trimestre en gestantes en las que no se registró RPBF: 2,8616 pg/dl vs media de T3 tercer trimestre en gestantes en las que se registro RPBF: 2,9871 pg/dl; diferencia de medias= -0,125; $p=0,036$ IC95%(-0,24- -0,014)]. Se realizó posteriormente una regresión logística binaria entre las diferentes hormonas que mostró significación estadística con los valores de T3 durante el tercer trimestre con una OR=3,62; $p=0,037$; IC(1,08-12,12). Podemos concluir de estos datos que por cada unidad que aumente la T3 en el tercer trimestre la probabilidad de RPBF durante el parto es 3,62 veces mayor.

En el análisis de las características placentarias se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de T3 durante el segundo trimestre entre las placentas con características normales y las placentas que presentaban calcificaciones [media de T3 segundo trimestre gestantes con placenta normal: 2,8318 pg/dl vs media de T3 segundo trimestre gestante con calcificaciones placentarias: 3,232 pg/dl; diferencia de medias: -0,4002; p=0,012 IC (-0,7324- -0,0679)].

5.1.7.4 Correlación de la función tiroidea con variables relacionadas con el recién nacido

No se encontró relación significativa entre los niveles de TSH ni de hormonas tiroideas maternas con los datos antropométricos del recién nacido. Al relacionar los valores de hormonas tiroideas entre los neonatos nacidos con peso adecuado y los nacidos con bajo peso (<2,500 g) se observaron diferencias en los valores de T4 durante el primer trimestre [media de T4 en el primer trimestre en neonatos con peso adecuado: 1,07 ng/dl vs media de T4 en neonatos con bajo peso: 0,96; diferencia de medias: 0,11 ng/dl; p=0,04; IC95% (0,005-0,2)].

De igual manera tampoco se vio relación entre parámetros de función tiroidea y la puntuación APGAR, puntuación APGAR baja, aplicación de maniobras de reanimación ni pérdida de bienestar fetal.

5.2 Estudio en mujeres eutiroideas con inmunidad tiroidea positiva

5.2.1. Descripción de la población gestante

El análisis se realizó sobre una muestra de 22 mujeres eutiroideas según los umbrales de función tiroidea determinados por el trabajo anterior y con autoinmunidad positiva en la analítica realizada en el primer trimestre.

La media de edad fue de 31,5±4 años. El IMC medio de las mujeres fue de 24,3±3,99. La mayoría de las mujeres eran de nacionalidad española (90,9%) con residencia habitual en ciudades pequeñas (54,5%) y estudios de bachillerato, formación profesional o equivalente (50%). Se registró un 13,6% de mujeres fumadoras al inicio de la gestación. La mayor parte de las mujeres eran primigestas (45,5%) con fecundación natural (95,45%). Al evaluar el antecedente de aborto se observó que el 27,3% de mujeres con al menos una gestación previa no tenían este antecedente. Los datos descriptivos de la población analizada se reflejan en la tabla 5.12.

Tabla 5.12 Condiciones basales maternas

Edad (años)	31,5±4
Peso (kg)	64±11,8
IMC (kg/m ²)	24,3±3,99
Tabaquismo	
No	19 (86,4%)
Si	3 (13,6%)

Lugar de origen	
España	20 (90,9%)
América del Sur	2 (9,1%)
Lugar de residencia	
Rural	7 (31,8%)
Ciudad pequeña	12 (54,5%)
Ciudad mediana	3 (13,6%)
Estudios	
Básicos completos	4 (18,2%)
Bachillerato, formación profesional o equivalente	11 (50%)
Titulación universitaria media	3 (13,6%)
Titulación universitaria superior	4 (18,2%)
Gestaciones previas:	
0	10 (45,5%)
1	8 (36,4%)
2	1 (4,5%)
3	3 (13,6%)
Abortos previos:	
primigestas	10 (45,5%)
0	6 (27,3%)
1	5 (22,7%)
2	1 (4,5%)
Cesáreas previas	
No	22 (100%)
Sí	0 (0%)
Tipo de fecundación:	
Natural	21 (95,45%)
Artificial	1 (4,55%)

Las variables cuantitativas se expresan mediante media±DE, las variables cualitativas en número absoluto y porcentaje. IMC: Índice de masa corporal.

5.2.2 Descripción de patología y morbilidad gestacional

En aproximadamente la mitad de las gestaciones (54,54%) no se registró patología relacionada con la gestación. En la otra mitad de la población estudiada el evento más frecuente fue la excesiva ganancia ponderal materna (9%), siendo el resto de patologías igual de frecuentes en la muestra estudiada. Cabe destacar la existencia de un caso de aborto. El resto de eventos encontrados aparecen numerados en la Tabla 5.13.

Tabla 5.13 Morbilidad gestacional

Ningún evento	12 (54,54%)
Número total de eventos	10
Ganancia ponderal materna excesiva	2 (9%)
HTA	1 (4,54%)
Diabetes gestacional	1 (4,54%)

Oligoamnios	1 (4,54%)
Hiperemesis	1 (4,54%)
Feto macrosómico	1 (4,54%)
Polihidramnios	1 (4,54%)
Bajo peso EG	1 (4,54%)
Aborto	1 (4,54%)

Se expresa la frecuencia de los eventos relacionados con la morbilidad gestacional encontrados mediante número absoluto y porcentaje en relación al número total de gestantes con autoinmunidad positiva. HTA: Hipertensión arterial; EG: Edad gestacional.

5.2.3. Datos clínicos relevantes durante el parto y puerperio inmediato

Los datos se muestran en la Tabla 5.14. La edad gestacional media fue $39^{+4}\pm 0,87$ semanas, tratándose en su mayor parte de partos espontáneos (71,4%) con presentación cefálica (96%) y situación longitudinal (100%). La mayoría de partos se realizaron por vía vaginal (85,7%), precisándose instrumentalización en un 16,7% de los mismos. No se precisó la realización de maniobras obstétricas en el 52,4% de los partos, siendo necesaria episiotomía mediolateral derecha (EMLD) en el 33,3% de los partos vaginales. El porcentaje de cesáreas registrado en esta muestra fue del 14,3%.

En el puerperio inmediato la patología más frecuente fue la anemia puerperal (66,7%) siendo la segunda situación más frecuente el puerperio fisiológico (28,6%).

En cuanto a las características del líquido amniótico el 71,4% fue claro, encontrándose líquido meconial en el 9,5% de las gestaciones. En la mayoría de los casos estudiados no se encontraron alteraciones en las características de la placenta ni del cordón umbilical (100% y 81% de normalidad respectivamente).

Los valores medios de tensión arterial materna fueron de $138\pm 12,43$ mmHg para la tensión arterial sistólica y de $82\pm 8,66$ mmHg en el caso de la tensión arterial diastólica. La frecuencia cardiaca fetal media medida en el ingreso fue $138\pm 12,43$. La media de pH en la arteria uterina fue de $7,26\pm 0,15$.

Tabla 5.14 Datos clínicos durante el parto

Días de ingreso (días)	2 (1)
Edad gestacional (semanas)	$39^{+4}\pm 0,87$
Ph Arteria uterina	$7,26\pm 0,15$
Frecuencia cardiaca fetal (lpm)	$138\pm 12,43$
TA sistólica materna (mmHg)	$134\pm 11,4$
TA diastólica materna (mmHg)	$82\pm 8,66$
Tiempo de amniorrexis (horas)	$10\pm 7,62$
Vía de parto	
Vaginal	18 (85,7%)
Eutócico	15 (83,3%)
Distócico	3 (16,7%)
Cesárea	3 (14,3%)

Inicio del parto:	
Espontáneo	15 (71,4%)
Inducido	6 (28,6%)
Presentación:	
Cefálica	20 (96%)
Podálica	1 (4%)
Maniobras durante el parto:	
Ninguna	11 (52,4%)
Desgarro grado I	1 (4,8%)
Desgarro grado II	2 (9,5%)
EMLD	7 (33,3%)
Puerperio:	
Fisiológico	6 (28,6%)
Anemia	14 (66,7%)
Hemorragia	1 (4,8%)
Líquido amniótico:	
Claro	15 (71,4%)
Teñido	3 (14,3%)
Sanguinolento	1 (4,8%)
Meconial	2 (9,5%)
Tipo de placenta:	
Normal	21 (100%)
Tipo de cordón:	
Normal	17 (81%)
1 vuelta circula	2 (9,5%)
2 vueltas circulares	1 (4,8%)
Corto	1 (4,8%)

El dato días de ingreso se expresan mediante mediana (rango intercuartílico), el resto de variables cuantitativas a modo $media \pm DE$, las variables cualitativas por su valor absoluto y porcentaje. TA: Tensión arterial; EMLD: Episiotomía mediolateral derecha. Número total de partos registrados: 21.

En la tabla 5.15 se exponen los eventos más relevantes de morbilidad intraparto. En la mayoría de casos estudiados no se encontraron eventos relevantes relacionados con morbilidad asociada al parto (69,5%), el evento más frecuente fue la rotura prematura de membrana (17,4%).

Tabla 5.15 Morbilidad durante el parto

Ninguna	16 (69,5%)
Número de eventos	8
Rotura prematura de membranas	4 (17,4%)
Embarazo en vías de prolongación	1 (4,35%)
Riesgo de pérdida de bienestar fetal	1 (4,35%)
Desproporción pélvico cefálica	1 (4,35%)

Datos expresados en número absoluto y porcentaje.

En relación al número de eventos relevantes que desarrolló cada gestante, tanto en el proceso de la gestación como durante el proceso de parto se encontró que en la 63,6% de las gestantes se registraron uno o más eventos. En la tabla 5.16 se refleja el número de eventos registrado en cada gestante.

Tabla 5.16 Número de eventos adversos durante embarazo y parto por cada mujer

0	8 (36,4%)
1	11 (50%)
2	0 (0%)
3	3 (13,6%)

Datos expresados en número absoluto y porcentaje.

5.2.4 Evaluación del neonato

La mediana de puntuación APGAR 1 y 5 minutos fue de 9, no siendo necesaria la reanimación neonatal en ninguno de los casos, la aspiración de secreciones se realizó en el 33,3% de los neonatos. Los datos obtenidos se muestran en la Tabla 5.17.

Los datos antropométricos del recién nacido se registraron con sus respectivas medias siendo el peso $3,36\pm 0,49$ kg, talla $49,8\pm 2,31$ cm y perímetro cefálico $34,5\pm 1,66$ cm. La media de porcentaje de pérdida de peso al alta fue del $5\pm 2,18$ kg.

Tabla 5.17 Datos clínicos del neonato

APGAR 1 minuto	9 (0)
APGAR 5 minuto	9 (1)
Peso RN (kg)	$3,36\pm 0,49$
Pérdida de peso (%)	$5\pm 2,18$
Longitud RN (cm)	$49,8\pm 2,31$
Perímetro cefálico RN (cm)	$34,5\pm 1,66$
Aspiración de secreciones:	
No	14 (66,7%)
Si	7 (33,3%)
Necesidad de reanimación:	
No	21 (100%)
Pérdida de bienestar:	
No	21 (100%)

Los datos antropométricos se expresan como media \pm DE, el APGAR como mediana (rango intercuartílico), las variables cualitativas se expresan como valor absoluto y porcentaje. RN: Recién nacido; PPI: Presión positiva intermitente.

5.2.5 Evolución de la función tiroidea durante el embarazo

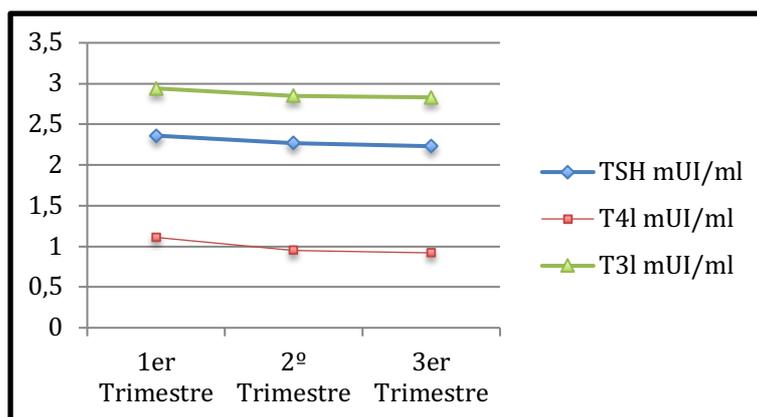
La variación en la TSH y hormonas tiroideas en esta muestra de la población se expresan en la tabla 5.18. Se observa una evolución similar en los datos de las tres hormonas, con un máximo al principio del embarazo y un descenso paulatino a lo largo del mismo.

Tabla 5.18 Análisis trimestral de hormonas tiroideas

	1er Trimestre	2º Trimestre	3er Trimestre
TSH mUI/ml	2,36±0,85	2,27±0,69	2,23±0,74
T4L ng/dl	1,11±0,10	0,95±0,10	0,92±0,11
T3L pg/dl	2,94±0,26	2,85±0,35	2,83±0,32

Valores se expresan como media±DE.

Gráfico 3. Evolución trimestral de función tiroidea en gestantes con autoinmunidad positiva



5.3 Comparación entre gestantes con inmunidad tiroidea negativa e inmunidad tiroidea positiva

En cuanto a las variables antropométricas maternas (edad, peso e IMC), no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa al poner en relación los datos de ambas muestras. Tampoco se encontraron diferencias en relación a los antecedentes obstétricos considerando número de gestaciones previas, antecedente de abortos y cesáreas previas. Datos expuestos en tabla 5.19.

Tabla 5.19 Comparación condiciones basales maternas entre gestante con autoinmunidad negativa y positiva

	Autoinmunidad negativa n:278	Autoinmunidad positiva n:22	p
Edad (años)	32±4,75 32 (7)	31,5±4	0,902
Peso (kg)	62,15±13,28 62,15 (15,1)	64±11,8	0,877
IMC (kg/m ²)	23,2±4,5 23,25 (5,3)	24,3±3,99	0,852
Tabaquismo			0,460
No	222 (80%)	19 (86,4%)	
Sí	56 (20%)	3 (13,6%)	

Gestaciones previas			0,846
0	114 (41%)	10 (45,5%)	
1	116 (41,7%)	8 (36,4%)	
2	30 (10,8%)	1 (4,5%)	
3 o más	18 (6,5%)	3 (13,6%)	
Abortos previos:			0,871
primigestas	114 (41%)	10 (45,5%)	
0	95 (34,17%)	6 (27,3%)	
1	56 (20,14%)	5 (22,7%)	
2	11 (3,9%)	1 (4,5%)	
3	2 (0,72%)	0 (0%)	
Cesáreas previas:			0,366
No	268 (96,4%)	22 (100%)	
Sí	10 (3,6%)	0 (0%)	
Tipo de fecundación:			0,172
Natural	275 (98,2%)	21 (95,45%)	
Artificial	3 (1,08%)	1 (4,55%)	

Las variables cuantitativas se expresan mediante $media \pm DE$ y mediana (rango intercuartílico), las variables cualitativas en valor absoluto y porcentaje. Se consideró significativo una $p < 0,005$.

En cuanto a los eventos relevantes durante la gestación y en el momento del parto, no se encontraron diferencias significativas al relacionar eventos patológicos. Sí se encontró un mayor porcentaje de mujeres que no sufrieron ningún evento relevante durante la gestación en la población de mujeres con autoinmunidad negativa (78,05%) en comparación con las gestantes con autoinmunidad positiva (54,54%) con una significación estadística $p = 0,013$. Los datos obtenidos se exponen en la tabla 5.20. En relación al número de eventos totales, se encontró que las mujeres con autoinmunidad positiva sufrían con mayor frecuencia 3 o más eventos entre la gestación y el parto (13,6%) comparadas con las mujeres con autoinmunidad negativa (2,2%) con una significación $p = 0,002$.

Tabla 5.20 Comparación de eventos relevantes entre gestantes con autoinmunidad tiroidea negativa y positiva

	Autoinmunidad negativa n:278	Autoinmunidad positiva n:22	p
Eventos relevantes durante la gestación			
Ninguna	217 (78,05%)	12 (54,54%)	0,013*
Oligoamnios	18 (6,47%)	1 (4,54%)	0,721
Diabetes gestacional	15 (5,39%)	1 (4,54%)	0,864
HTA	12 (4,31%)	1 (4,54%)	0,960
Hiperemesis	3 (1,07%)	1 (4,54%)	0,172
Resto de eventos	37 (13,18%)	6 (27,16%)	NV
Eventos relevantes durante el parto			
Ninguna	179 (64,4%)	16 (69,5%)	0,430
Rotura prematura de membranas	36 (12,94%)	4 (17,4%)	0,487

RPBF	31 (11,15%)	1 (4,35%)	0,334
Embarazo en vías de prolongación	27 (9,7%)	1 (4,35%)	0,423
Distocia pélvico-cefálica	7 (2,5%)	1 (4,35%)	0,570
Número de eventos totales			
0	130 (46,8%)	8 (36,4%)	0,346
1	103 (37,1%)	11 (50%)	0,228
2	39 (14%)	0 (0%)	NV
3	6 (2,2%)	3 (13,6%)	0,002*

**Se interpretó como significativa una $p < 0,05$. NV: No valorable. HTA: Hipertensión arterial; RPBF: Riesgo de pérdida de bienestar fetal. El resto de eventos relevantes durante la gestación no se compararon por escasez de correlación entre las patologías.*

En relación al resto de variables, sólo se encontraron diferencias significativas en los valores de edad gestacional ($p=0,011$) siendo mayor en las gestantes con autoinmunidad negativa y tiempo de amniorrexis ($p=0,018$) siendo menor en las gestantes con autoinmunidad negativa. El resto de variables, según este estudio no parecen tener relación con la autoinmunidad tiroidea. Datos expuestos en tabla 5.21.

Tabla 5.21 Comparación de variables relacionadas con el parto entre gestantes con autoinmunidad tiroidea negativa y positiva

	Autoinmunidad negativa n:278	Autoinmunidad positiva n:22	p
Días de ingreso (días)	2 (1)	2 (1)	0,750
Edad gestacional (semanas)	40 ⁺¹ (1,7)	39 ⁺⁴ \pm 0,87	0,011*
pH Arteria uterina	7,28 (0,09)	7,26 \pm 0,15	0,227
Frecuencia cardiaca fetal	138 \pm 9,78	138 \pm 12,43	0,892
TA sistólica materna al ingreso (mmHg)	130 \pm 14,6	134 \pm 11,4	0,242
TA diastólica materna al ingreso (mmHg)	80 \pm 8,7	82 \pm 8,66	0,361
Tiempo de amniorrexis (horas)	4 (0-72)	10 \pm 7,62	0,018*
Vía de parto			
Vaginal	233 (83,8%)	18 (85,7%)	1,000
Cesárea	45 (16,2%)	3 (14,3%)	
Eutócico	194 (83,3%)	15 (83,3%)	1,000
Distócico	39 (16,7%)	3 (16,7%)	
Inicio del parto:			
Espontáneo	177 (63,7%)	15 (71,4%)	0,474
Inducido	101 (36,3%)	6 (28,6%)	
Desgarro/Episiotomía durante el parto:			
Ninguna	119 (42,8%)	11 (52,4%)	0,512
Desgarro	68 (24,47%)	3 (14,3%)	0,250
EMLD	91 (32,7%)	7 (33,3%)	0,063

Puerperio:			
Fisiológico	117 (42%)	6 (28,6%)	0,174
Anemia	154 (58%)	15 (71,4%)	0,444

**Se interpretó como significativa una $p < 0,05$. TA: tensión arterial; EMLD: Episotomía mediolateral derecha.*

No se encontraron diferencias significativas entre los valores APGAR entre ambas poblaciones ni en las variables antropométricas del recién nacido. Datos recogidos en la tabla 5.22.

Tabla 5.22 Comparación de variables clínicas relacionadas con el neonato entre gestantes con autoinmunidad tiroidea negativa y positiva

	Autoinmunidad negativa n:278	Autoinmunidad positiva n:22	p
APGAR 1 minuto	9 (0)	9 (0)	0,469
APGAR 5 minutos	9 (1)	9 (1)	0,145
Peso RN (kg)	3,32±0,4	3,36±0,49	0,715
Pérdida de peso (%)	4,73±1,95	5±2,18	0,537
Longitud RN (cm)	50,43±2,33	49,8±2,31	0,337
Perímetro cefálico RN (cm)	34,5±1,19	34,5±1,66	0,454
Aspiración de secreciones:			0,494
No	152 (54,67%)	14 (66,7%)	
Si	113 (41,4%)	7 (33,3%)	

**Se interpretó como significativa una $p < 0,05$. Datos antropométricos expresados como media±DE, APGAR mediana (rango intercuartílico), resto en número absoluto y porcentaje. RN: recién nacido.*

Al relacionar la TSH y hormonas tiroideas se observan valores de TSH más elevados en las gestantes con autoinmunidad positiva en los tres trimestres del embarazo, la diferencia resultó significativa en el primer trimestre [diferencia de medias: -0,74; $p < 0,001$ IC(-1,086- -0,395)] y en el tercer trimestre [diferencia de medias: -0,31; $p = 0,034$ IC(-0,6- -0,023)]. Las pacientes con autoinmunidad positiva presentaron niveles más altos de T4 frente a las gestantes con autoinmunidad negativa durante los tres trimestres del embarazo, siendo significativa solo en el tercer trimestre [diferencia de medias: -0,04; $p = 0,05$ IC(-0,085- -0,00003)]. Los niveles de T3 fueron similares entre los dos grupos. Los datos se exponen en la tabla 5.23.

Tabla 5.23 Comparación de la evolución trimestral de función tiroidea entre gestante con autoinmunidad tiroidea negativa y positiva

		Autoinmunidad negativa n=278	Autoinmunidad positiva n=22	p
TSH (mUI/ml)	1º trimestre	1,66±0,79	2,36±0,85	0,000*
	2º trimestre	2,02±0,71	2,27±0,69	0,077
	3º trimestre	1,95±0,65	2,23±0,74	0,034*

T4L (ng/dl)	1º trimestre	1,07±0,11	1,11±0,10	0,180
	2º trimestre	0,91±0,09	0,95±0,10	0,109
	3º trimestre	0,87±0,09	0,92±0,11	0,050*
T3L (pg/dl)	1º trimestre	2,95±0,30	2,94±0,26	0,906
	2º trimestre	2,83±0,30	2,85±0,35	0,661
	3º trimestre	2,87±0,31	2,83±0,32	0,643

**Se interpretó como significativa una $p < 0,05$. Valores hormonales expresados por su media±DE.*

6) DISCUSIÓN

El embazo supone un impacto en la glándula tiroidea y sobre su funcionamiento. Las alteraciones de la función tiroidea durante la gestación se han asociado en numerosos estudios con complicaciones obstétricas.

La valoración de la función tiroidea durante la gestación parece ser cada vez más relevante, aunque sigue existiendo controversia acerca de cual sería el mejor método de valoración y en qué gestantes debe realizarse. La determinación de TSH y de las hormonas tiroideas es la herramienta que se utiliza para valorar el estado de la función tiroidea, pero no está del todo claro cuándo es el momento idóneo para la valoración del estado tiroideo materno ni existen unos valores claros a partir de los cuales hablar de condiciones patológicas. (Vila et al., 2012)

Debido a los cambios fisiológicos que se producen en el funcionamiento tiroideo durante el embarazo, los umbrales diagnósticos que se manejan en población no gestante no deben ser aplicados durante la gestación. La utilización de valores de referencia específicos para cada población concreta resulta necesaria para la valoración correcta de la función tiroidea. (Alexander et al., 2017)

En ausencia de umbrales de referencia específicos para la población gestante, la Asociación Americana del Tiroides (ATA) y la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) han recomendado valores de TSH menores a 2,5 mU/L durante el primer trimestre y valores menores de 3,0 mU/L durante el segundo y tercer trimestre.

Sin embargo, la generalización de estos valores parece no reflejar de forma adecuada el estado de la función tiroidea en todas las mujeres gestantes y puede provocar importantes errores de clasificación. La ATA recomienda que cuando sea posible, se establezcan rangos de referencia de normalidad de TSH trimestrales basados en datos representativos de la población local, incluyendo embarazadas sin enfermedad tiroidea conocida, ingestión óptima de yodo, y autoinmunidad tiroidea negativa (Recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada).

Los niveles de referencia obtenidos en el estudio a partir del cual nace este trabajo, definidos por los percentiles 2,5 y 97,5 fueron: 0,26-3,95 mUI/ml en el primer trimestre, 0,78-3,85 mUI/ml en el segundo y 0,71-3,61 mUI/L durante el tercer trimestre.

Tanto el umbral inferior como superior son más elevados que los propuestos por las diferentes guías de manejo de alteraciones tiroideas durante el embarazo. Las principales diferencias a la hora de la aplicación de estos umbrales en la población se obtuvieron al definir las alteraciones tiroideas subclínicas. Al aplicar en la población estudiada los umbrales propuestos por la ATA la prevalencia de hipotiroidismo subclínico asciende al 23,1%, mientras que la aplicación de los valores específicos para esta población situaría de prevalencia de hipotiroidismo subclínico en un 6,06%. (Ruiz-Ochoa, 2015)

A la luz de estos datos, y dada la importancia que tiene la función tiroidea durante el embarazo, parece necesario confirmar si estos valores de referencia específicos para la población descrita tienen una correlación clínica. Nuestro estudio surge de la necesidad de verificar mediante el análisis de variables clínicas si estas mujeres clasificadas como sanas desde el punto de vista tiroideo son también sanas en relación a su proceso de gestación, tienen una morbilidad gestacional y perinatal comparables con población sana y si están influenciadas por los niveles de TSH y hormonas tiroideas.

La presencia de autoinmunidad positiva es la causa más importante de elevación de los niveles de TSH, suponiendo un factor de riesgo individual para el desarrollo de patología gestacional y tiroidea. Para investigar el impacto de la variación de los niveles de TSH dentro de los rangos normales, en primer lugar fueron excluidas del análisis las gestantes con autoinmunidad tiroidea positiva.

Nuestra principal intención en este trabajo fue valorar la morbilidad gestacional y perinatal de una población de mujeres sanas. Para confirmar que son gestantes sanas primero hemos tenido en cuenta que son mujeres que de antemano han sido utilizadas para un trabajo previo en el que se excluyó cualquier patología relevante. Además, se realizó comparación con una muestra de gestantes cántabras no previamente seleccionadas para valorar la idoneidad de la muestra y posible extrapolación de los resultados a la población general. (Muñoz Cacho & Gil Urquiza, 2017)

Al comparar nuestra población con el grupo de mujeres cántabras, se observaron diferencias en relación en la edad materna, lugar de origen de la madre y lugar de residencia. Teniendo en cuenta las condiciones del estudio con el que se compara pueden ser comprensibles estas diferencias. En relación a la edad materna en nuestro estudio fueron excluidas las gestantes que no eran mayores de edad, mientras que en el estudio comparativo estaban recogidos todos los nacimientos acontecidos sin criterio de exclusión por edad materna. En relación al origen, en ambas poblaciones las gestantes eran principalmente de origen español aunque con diferente distribución entre el resto de orígenes. En lo que concierne al lugar de residencia, debido a que este estudio se realizó sobre las áreas sanitarias III y IV correspondiendo a núcleos rurales o ciudad pequeña, se observaron diferencias con respecto al estudio comparativo, siendo nuestras mujeres fundamentalmente rurales. Estas consideraciones se han tenido en cuenta ya que existen estudios en los que se ha encontrado diferencias en los valores de función tiroidea en relación con la edad y raza. (Boucai & Surks, 2009)

Además de lo expuesto hasta ahora, destaca también la menor frecuencia de hábito tabáquico encontrado en nuestra población, lo que posiblemente pueda ir también a favor de nuestra muestra como representación de población sana.

En relación a los antecedentes obstétricos, en ambas poblaciones la mayoría de las mujeres eran primigestas, con mayor frecuencia de gestaciones en nuestra población. Al valorar el antecedente de parto previo por cesárea, se registra menor número en nuestra población. Bien es cierto que hay mayor número de antecedente de aborto

en nuestra muestra que en la población con la que se compara, pero podría ser en parte explicado por mayor número de gestaciones previas.

En cuanto a los resultados obstétricos, se observó menor número de cesáreas en nuestra población, aunque cuando los partos se desarrollaron por vía vaginal, hubo mayor número de partos distócicos que en la población comparativa. En relación a los neonatos, en nuestra población se observa mayor frecuencia de neonatos encuadrados en valores antropométricos más adecuados. No se observan diferencias al considerar las medias el peso y talla, pero al estratificar la talla, en nuestra población se obtienen mayor número de neonatos en rango idóneo.

Todos estos datos parecen ir a favor de la premisa de incluir en este trabajo mujeres sanas sin patología previa o riesgo previo de desarrollar patología durante la gestación. Globalmente los resultados gestacionales y neonatales son comparables o ligeramente favorables hacia nuestra población y por ello podemos considerar a nuestra muestra como un grupo de gestantes sanas con neonatos también sanos.

En relación a la variación de los parámetros de función tiroidea durante el embarazo, los niveles más bajos de TSH se encontraron durante el primer trimestre del embarazo, este hallazgo es frecuente en la literatura revisada y existe una explicación fisiológica en relación a los cambios hormonales que se producen durante el embarazo, mayormente influenciado por el ascenso de la concentración de hCG. En cuanto a las diferencias trimestrales en los niveles de TSH, encontramos diferencia entre los valores del primer trimestre en comparación con resto, en nuestro trabajo se apreció un ascenso de TSH en el segundo trimestre con ligero descenso en el tercero, no siendo esta diferencia significativa. Estos hallazgos concuerdan con algunos trabajos revisados (Soldin et al., 2004) aunque en otros se han encontrado variaciones diferentes de los niveles de TSH (Bocos-Terraz et al., 2009) (Kurioka, Takahashi, & Miyazaki, 2005). Estas diferencias podrían ser explicadas por diferentes grados de yodación entre las diferentes poblaciones.

En cuanto a los niveles de hormonas tiroideas, en nuestro estudio el máximo nivel en ambas hormonas se registró durante el primer trimestre del embarazo. El descenso de T4 parece más acusado, siendo estadísticamente significativo entre todos los trimestres del embarazo. El descenso de T3 es algo menor, incluso aumenta ligeramente en el tercer trimestre, en este caso la diferencia de valores solo se hizo significativa entre el primer trimestre con el resto. Puede decirse que desciende entre el primer y segundo trimestre para después mantenerse más o menos estable. Se ha encontrado una evolución similar en otras poblaciones españolas (Santiago et al., 2011) aunque existen otros estudios que no encontraron estos datos (Bocos-Terraz et al., 2009), posiblemente explicado como ya se ha expuesto por la influencia que tiene sobre la economía tiroidea el diferente estado de yodación entre las diferentes poblaciones.

Una vez confirmado el estatus de salud gestacional y perinatal de nuestra muestra, analizamos algunas correlaciones exploratorias entre datos de función tiroidea y variables clínicamente relevantes del embarazo y parto, para compararlas con hallazgos previos de la literatura o por si pudieran ser generadoras de hipótesis.

En primer lugar, se valoró la posible asociación de diferentes condiciones maternas con los parámetros de función tiroidea. Se observó que la edad materna está inversamente relacionada con los niveles de T4. A mayor edad parece ser un factor de riesgo para tener niveles más bajos de T4, esta asociación se ha encontrado en trabajos previos (Veltri et al., 2018) (Korevaar et al., 2016). Aunque en otros estudios se ha encontrado relación con la edad materna y niveles más elevados de TSH (Andersen, Olsen, & Laurberg, 2016), no hemos encontrado en nuestro caso estos datos.

En relación al IMC materno valorado en la primera consulta, se encontró que a valores mayores, los niveles de T4 son más bajos y los niveles de T3 más elevados, sin aparente relación con la TSH. Aunque en nuestro caso, la asociación estadística no es muy fuerte estos datos son encontrados en otros estudios (Danforth et al., 1979) (Veltri et al., 2018). Existen en la literatura estudios sobre población con IMC elevado en los que parece estar asociado con riesgo de padecer disfunción tiroidea (Andersen et al., 2016). Esta asociación podría estar explicada por un aumento de la actividad de las desyodasas, aumentando la conversión de T4 a T3 como mecanismo compensatorio a la acumulación de grasa para mejorar la producción de energía. Además, la T3 parece estar relacionada con la regulación de ingesta de comida, y el metabolismo lipídico. (Rotondi, Magri, & Chiovato, 2011)

En cuanto al número de gestaciones previas, se encontró una relación inversa entre los valores de TSH con el número de gestaciones. No se encuentra una explicación a esta relación ya que si se supusiese que tuviera relación con la edad materna, según la literatura revisada, los niveles de TSH deberían ser mayores. Podría estar relacionado con que las mujeres con menores niveles de TSH tienen mayor facilidad para quedarse embarazadas, aunque teniendo en cuenta que trabajamos con gestantes con función tiroidea normal, esto no parece tener una clara causalidad.

En los eventos relacionados con morbilidad gestacional, las patologías que resultaron más incidentes fueron oligoamnios, diabetes gestacional e hipertensión arterial gestacional.

La prevalencia de diabetes gestacional en nuestra muestra fue del 5,39% del total de mujeres estudiadas. Este dato parece estar cercano al límite inferior en relación la prevalencia general de diabetes gestacional en España (3-18%) (Grupo Español para el Estudio de la Diabetes y Embarazo (GEDE), 2013). En relación a datos encontrados en otros estudios en los que se evalúa la función tiroidea de las gestantes, existe un estudio realizado en población china en el que se encontró una prevalencia del 14,65% en mujeres con valores de TSH dentro del rango de normalidad y anticuerpos negativos. (Ying et al., 2016) En otras poblaciones se encontró una prevalencia entre el 3-5% (Tudela, Casey, McIntire, & Cunningham, 2012) (Chen et al., 2014) (Cleary-goldman et al., 2016). Estas diferencias pueden ser debidas a los diferentes tamaños muestrales, raciales y a los distintos puntos de corte para considerar a las gestantes eutiroideas.

Al relacionarlo con los niveles de hormonas tiroideas, se encontró que las mujeres que desarrollaron diabetes durante la gestación tenían valores más elevados de TSH

durante el último trimestre del embarazo. Esto concuerda con varios estudios publicados en los que se comprueba que el riesgo de diabetes gestacional es mayor al comparar poblaciones de mujeres eutiroideas con gestantes con hipotiroidismo subclínico. Las disfunciones tiroideas parece estar relacionadas con un aumento de la resistencia a la insulina (Maratou et al., 2009), unido al incremento de la resistencia a la insulina propia del embarazo puede ser comprensible este aumento del riesgo. Por otro lado existen otros estudios en los que no se ha encontrado influencia de las hormonas tiroideas sobre la resistencia insulínica (Bakker et al., 2001). Pese a esta controversia, las hormonas tiroideas parecen tener influencia sobre el metabolismo de carbohidratos, influyendo sobre la gluconeogénesis, lipogénesis y liposis. Dado que las hormonas tiroideas regulan la expresión y función de genes mitocondriales, podrían contribuir a las alteraciones relacionadas con el metabolismo oxidativo mitocondrial (Crunkhorn & Patti, 2008). Además, se ha relacionado la disfunción tiroidea, incluso en estado eutiroideo con predisposición a valores más elevados de glucosa, insulina e índice de resistencia a la insulina (HOMAR-IR). (Garduño-García et al., 2010)

No queda claro la relación que se establece entre los parámetros de función tiroidea entre los trimestres de la gestación y el desarrollo de diabetes gestacional. Parece existir relación entre la hipotiroxinemia y el desarrollo de diabetes gestacional aunque parece estar bastante influenciado por la presencia de autoinmunidad tiroidea. (Ying et al., 2016)

En nuestro estudio encontramos que un 4,31% de las gestantes desarrollaron hipertensión arterial durante el embarazo, dato algo inferior al 5,5% obtenido en otra cohortes de gestantes (Cleary-goldman et al., 2016) eutiroideas. Al comparar los datos de tensión arterial con los niveles de hormonas tiroideas encontramos valores más elevados de T3 durante los tres trimestres del embarazo. Al comparar estos valores con las gestantes no hipertensas, se observaron diferencias en los valores de T3 en el primer trimestre. Teniendo en cuenta, la escasa potencia de la asociación y la posibilidad de verse influenciada por los demás parámetros de función tiroidea se desconoce hasta que punto esta relación obtenida puede ser significativa.

Aunque existe controversia en relación a su asociación, las hormonas tiroideas parecen tener efecto sobre la actividad cardiovascular y la regulación de la presión arterial, se ha demostrado que alteraciones crónicas de la función tiroidea pueden desembocar en disfunción cardiovascular. En pacientes con hipotiroidismo subclínico se ha observado alteración de la vasodilatación derivada del endotelio por la disminución de la secreción de óxido nítrico relacionada con valores bajos de T4 (Taddei et al., 2003). En un estudio en el que se incluyó una cohorte numerosa, se estableció en gestantes eutiroideas una prevalencia de estados hipertensivos del embarazo del 8,5%, encontrando un mayor porcentaje en pacientes con hipotiroidismo subclínico aunque las diferencias entre ellos al descartar factores de confusión no fueron estadísticamente significativas. (Wilson, Casey, McIntire, Halvorson, & Cunningham, 2012). En nuestro estudio no se observó ningún caso de preeclampsia, aunque según los estudios revisados parece ser el estado hipertensivo más relacionado con la disfunción tiroidea, sobre todo cuando se trata de una patología grave (Khaliq, Singhal, Arshad, & Hossain, 1999) (Barišić, Mandić, Vasilj, &

Tiric, 2018) y especialmente si se asocia autoinmunidad tiroidea positiva. (van den Boogaard et al., 2011)

En consonancia con un reciente estudio publicado (Veltri et al., 2018), no se encontró asociación con los niveles de TSH ni hormonas tiroideas con el resto de patología gestacional encontrada en nuestra cohorte de gestantes. Además de las previamente descritas, el oligoamnios (6,47%) y el crecimiento intrauterino retardado (CIR) (2,15%) fueron relativamente frecuentes. Las disfunciones tiroideas han sido asociadas en algunos trabajos a restricción del crecimiento fetal (Chen et al., 2014) que probablemente pueda explicarse por la necesidad de equilibrio hormonal para el desarrollo fetal, especialmente importante en las primeras etapas del embarazo y la influencia de las hormonas tiroideas sobre el funcionamiento placentario. (Barjaktarovic et al., 2017) (Su et al., 2011)

En el grupo de gestantes eutiroideas estudiadas, no se registró ningún caso de aborto. Puede parecer sorprendente, pero puede ir acorde con la población escogida. Podría tratarse de una limitación del estudio ya que las gestantes que hayan abortado pueden no tener seguimiento gestacional y es más probable poseer los datos clínicos de una mujer que ha dado a luz, aunque revisando los casos excluidos en gran mayoría tenían seguimiento hormonal hasta el tercer trimestre.

En lo que concierne al parto, la mayoría de las gestaciones de nuestro estudio llegaron a término, siendo la mediana de edad gestacional de 40⁺¹ semanas. La vía de parto mayoritaria fue la vaginal, observándose una tasa de cesáreas del 16,2%, menor que los datos de nuestra comunidad, donde la tasa de cesáreas ronda el 25% y en relación a otros estudios donde se manejan gestantes eutiroideas donde ronda el 35%. (Chen et al., 2014).

Como es esperable en mujeres sanas, la mayoría de los partos (65%) tuvieron un trascurso sin complicaciones. El evento que más frecuentemente se encontró fue la rotura prematura de membranas, que se registró en aproximadamente el 13% de las gestaciones; su frecuencia puede oscilar entre el 3-18% (SEGO, 2012), por lo que nos encontraríamos dentro de valores de normalidad. Además, teniendo en cuenta que la mayoría de los partos de nuestro estudio son a término, la rotura prematura de membranas en estos casos no revierte mayor gravedad, desencadenándose el parto en el 60-70% de las veces en las siguientes 24 horas sin repercusión materno-fetal (H.S.J.D., 2016). Se ha encontrado mayor frecuencia de casos de RPM en asociación con la disfunción tiroidea (Chen et al., 2014), y aumento de casos de RPM precoz (antes de la semana 37 de gestación) relacionado con autoinmunidad tiroidea positiva (Cleary-goldman et al., 2016). Además de estos datos, en nuestro estudio se observó aumento del riesgo de pérdida de bienestar fetal en relación a valores más altos de T3 en el tercer trimestre.

Aunque gran parte de las gestantes tuvieron un puerperio fisiológico, la aparición en un 55% de las gestantes de anemia hace plantearse si podría estar asociado con los parámetros de función tiroidea. Se ha encontrado asociación entre el hipotiroidismo tanto franco como subclínico en el desarrollo de anemia y hemorragia puerperal (Morchiladze, Tkeshelashvili, Gagua, & Gagua, 2017). Se postula que existe relación

entre el hipotiroidismo y la tendencia al sangrado, probablemente relacionado con la influencia de las hormonas tiroideas sobre la síntesis de factores de coagulación en el hígado (Krassas, Poppe, & Glinoeer, 2010). En nuestro estudio no se observó asociación con los parámetros de función tiroidea, por lo que es probable que en condiciones eutiroideas este evento esté influenciado por otras variables.

El cuanto al estado del neonato durante el parto y el periodo perinatal se valoraron varios parámetros para evaluar el bienestar fetal. Se observó pérdida de bienestar en el 3,2% de los neonatos valorados, no observándose relación con el estado tiroideo materno. La mediana de APGAR en el primer y quinto minuto fue de 9, poniendo de manifiesto el bienestar neonatal en la mayoría de los casos. No se encontraron diferencias al comparar los datos de APGAR al primer minuto con datos de población general cántabra. En consonancia a estudios publicados, (Barišić et al., 2018), no se observó relación entre los valores APGAR y los parámetros de función tiroidea, inclusive comparando los datos de APGAR bajo y niveles tiroideos maternos.

Los datos antropométricos del neonato demuestran que se trata de neonatos sanos con valores de peso, talla y perímetro cefálico similares a los considerados ideales. La media de peso fue de $3,32 \pm 0,4$ kg, la mediana de talla 50 cm y la mediana de perímetro cefálico 34,5 cm. Estos valores son similares a los datos aportados por Carrascosa Lezcano et al. (Carrascosa Lezcano et al.) y la fundación Faustino Orbegozo (Fernández et al., 2011) en diferentes poblaciones españolas. No se encontró asociación entre los datos neonatales y los parámetros de función tiroidea maternos. En los neonatos que nacieron con bajo peso (<2.500g), se observaron valores más elevados de T4 materno durante el primer trimestre. Esta asociación ha sido descrita en trabajos previos en relación a gestantes con patología tiroidea (Su et al., 2011) (Vrijkotte, Hruvey, & Twickler, 2017) aunque existen otros estudios en los que no se ha encontrado dicha asociación (Chan & Boelaert, 2015). Hay que tener en cuenta la normalidad de la función tiroidea materna y que el porcentaje de neonatos con bajo peso sobre el total fue bajo en nuestro trabajo para valorar esta asociación.

En último lugar, hemos querido comparar las variables clínicas y eventos adversos de nuestra muestra de gestantes sanas con un grupo de gestantes con las mismas características y función tiroidea, en las que la única diferencia fuese presentar autoinmunidad tiroidea positiva. Se ha demostrado en varios estudios que la autoinmunidad tiroidea positiva influye negativamente en el trascurso de la gestación, parece que el evento adverso que más ha sido relacionado es el aborto aunque existen otros estudios en los que no se ha establecido esta relación. También se ha asociado a mayor frecuencia de parto pretérmino, desprendimiento de placenta, depresión post-parto, distrés respiratorio del neonato y menor desarrollo motor e intelectual en la descendencia, aunque de igual modo existen estudios a favor y en contra de estas asociaciones. (Alexander et al., 2017)

En el estudio a partir del cual parte este trabajo, se encontró autoinmunidad tiroidea positiva en el 7,9% de las gestantes, dato algo menor al 10% que se asume como prevalencia general (Vila et al., 2012). Otro de los objetivos de este trabajo era describir si las gestantes eutiroideas con autoinmunidad tiroidea positiva presentaban

diferencias en cuanto a sus valores hormonales y si tenían más riesgos de alguna de las complicaciones estudiadas.

En consonancia con otros estudios, las gestantes con autoinmunidad tiroidea positiva presentaron niveles más elevados de TSH durante toda la gestación siendo especialmente relevante durante el primer trimestre del embarazo. Los niveles de T4 también fueron más elevados, siendo estadísticamente significativos durante el tercer trimestre. Los niveles de T3 se mantuvieron más o menos comparables a los de las gestantes con autoinmunidad negativa.

Al comparar las características maternas (edad, IMC, tabaquismo, antecedentes obstétricos) entre las gestantes con autoinmunidad tiroidea positiva y negativa no se encontraron diferencias relevantes. Se ha comprobado que las gestantes con inmunidad tiroidea positiva, aún manteniendo función tiroidea normal tienen más riesgo de desarrollar patología tiroidea y eventos adversos durante la gestación. Los resultados de nuestro estudio parecen ser acordes a estos resultados ya que se ha observado que las mujeres con autoinmunidad tiroidea positiva tienen más riesgo de padecer algún evento durante la gestación (el 78,05% de gestantes eutiroideas con autoinmunidad negativa no desarrollaron ningún evento durante la gestación vs al 54,54% en el grupo de gestantes eutiroideas con autoinmunidad positiva). Además, al contabilizar el número de eventos ocurridos en cada gestante de manera global, el número de gestantes que tiene 3 o más eventos también es mayor en las mujeres que tienen anticuerpos tiroideos positivos (2,2% en gestantes con autoinmunidad negativa vs 13,6% en gestantes con autoinmunidad positiva). No se ha encontrado ninguna patología concreta que asocie más riesgo en relación a la autoinmunidad, este aumento de la morbilidad gestacional global de gestantes con autoinmunidad tiroidea positiva podría ser debido a los valores más elevados de TSH y la disminución de la capacidad de adaptación del tiroides materno a las necesidades que supone el embarazo. Cabe destacar que el único aborto registrado se encontró en el grupo de mujeres con autoinmunidad tiroidea positiva. A la luz de los datos obtenidos sería necesario valorar a mayor número de mujeres.

En relación al trascurso del parto, solo se observaron diferencias en la edad gestacional en el momento del parto, aunque la mayoría de los partos en ambos grupos se produjeron dentro del término, fueron algo más cercanos a las 40 semanas en las gestantes con autoinmunidad negativa (Autoinmunidad negativa: 40⁺¹ semanas vs Autoinmunidad positiva: 39⁺⁴ semanas). Por otro lado, se observó mayor tiempo de amniorrexis en las gestantes con autoinmunidad tiroidea positiva.

Al comparar los datos antropométricos y parámetros de bienestar fetal de los neonatos, no se encontraron diferencias en ninguno de los parámetros. Partiendo del hecho que los valores de neonatos nacidos de gestantes eutiroideas y autoinmunidad negativa son comparables a los establecidos para población española, podemos decir que los neonatos hijos de mujeres eutiroideas con autoinmunidad positiva se ajustan también a estos valores, por lo que pueden ser considerados normales en este aspecto.

7) CONCLUSIONES

1. Nuestro estudio describe los datos de morbilidad gestacional y perinatal de una muestra de gestantes representativa de Cantabria a priori sanas, con función tiroidea considerada como normal y autoinmunidad tiroidea negativa.
2. Al comparar nuestros resultados con una amplia muestra de población de nuestra comunidad autónoma, los resultados son comparables o ligeramente favorables hacia nuestra población lo que apoya el estatus de salud de nuestra muestra y por lo tanto refuerza como normales los valores de TSH, T4 libre y T3 libre que el trabajo previo a este establece para la población de gestantes de Cantabria durante los 3 trimestres del embarazo. Estos valores de TSH definidos por los percentiles 2,5 y 97,5 son: 0,26-3,95 mUI/ml en el primer trimestre, 0,78-3,85 mUI/ml en el segundo y 0,71-3,61 mUI/ml en el tercero corresponden a mujeres sanas.
3. No se ha observado aumento de morbilidad gestacional ni periparto en el grupo de gestantes eutiroides con autoinmunidad tiroidea negativa en relación a la población general de gestantes de Cantabria.
4. En cuanto a los datos neonatales, no se observan más complicaciones periparto que en la población de referencia. Se puede considerar que los datos antropométricos de los hijos de las gestantes estudiadas entran dentro de los valores de normalidad aportados para la población española. No se observa asociación de estos parámetros con los datos de función tiroidea materna.
5. Tras el análisis de diferentes variables clínicas y su comparación con la literatura publicada, creemos que disponemos de los suficientes datos como para corroborar clínicamente que los valores umbrales de TSH estimados estadísticamente en el trabajo previo corresponden a mujeres sanas desde el punto de vista tiroideo.
6. Las gestantes con autoinmunidad tiroidea positiva presentaron niveles más elevados de TSH y T4 durante toda la gestación.
7. Las gestantes con inmunidad tiroidea positiva, aún manteniendo función tiroidea normal tienen más riesgo de desarrollar patología tiroidea y eventos adversos durante la gestación.
8. No encontramos diferencias en los parámetros antropométricos y de bienestar fetal de los recién nacidos de madres con autoinmunidad tiroidea positiva respecto de los hijos de madres con autoinmunidad tiroidea negativa.
9. El hecho de que las mujeres con valores de función tiroidea normal para nuestra población y autoinmunidad positiva tengan tendencia a tener un mayor número de acontecimientos adversos durante la gestación debería hacernos plantear un estudio más amplio de confirmación, para en caso de que así fuera, ser más exigentes con los valores de normalidad de la función tiroidea en estas pacientes y/o plantear alguna medida de seguimiento y/o terapéutica específica.

8) FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Mediante este estudio se han descrito los datos de morbilidad gestacional y perinatal de una muestra amplia de gestantes representativa de Cantabria así como su comparación con una muestra de población general. Es importante destacar que se trata de gestantes sanas y que se trata de una muestra comparable a la población cántabra general. Se han evaluado las variables clínicas que según la literatura están más influenciadas por el estado de función tiroidea materno durante el proceso de gestación, parto y puerperio así como las características de los neonatos y se han comparado así mismo los datos obtenidos con datos en la población general.

La limitación más importantes de este estudio ha sido la pequeña muestra analizada de gestantes con autoinmunidad tiroidea positiva, así como la escasez de frecuencia de abortos obtenidos. Este hecho podría tratarse de una limitación metodológica del estudio, ya que las gestantes que hayan abortado pueden no tener seguimiento gestacional, siendo más probable poseer datos de las gestantes cuya gestación haya llegado a término. Por otro lado, cabe destacar la estrecha correlación entre las hormonas tiroideas y la TSH, debido a la gran colinealidad entre estas variables los datos exploratorios de correlación deben ser interpretados con precaución.

A la luz de los resultados obtenidos, parece necesario seguir investigando acerca de la repercusión de la función tiroidea materna y el estado de autoinmunidad tiroidea.

9) BIBLIOGRAFÍA

1. Abalovich, M. S. (2003). *Fisiología tiroidea y embarazo. Aspectos maternos, placentarios y fetales. Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*, 40(1), 23–31.
2. Adanikin, A. I., & Awoleke, J. O. (2017). Clinical suspicion, management and outcome of intrapartum foetal distress in a public hospital with limited advanced foetal surveillance. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 30(4), 424–429. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1174991>
3. Alexander, E. K., Pearce, E. N., Brent, G. A., Brown, R. S., Chen, H., Dosiou, C., Sullivan, S. (2017). 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*, 27(3), 315–389. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>
4. American academy of pediatrics commite on fetus and newborn & American college of obstetricians and gynecologists committee on obstetris practice. (2015). The Apgar Score. *Pediatrics*, 136(4), 819–822. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-2651>
5. Andersen, S. L., Olsen, J., & Laurberg, P. (2016). Maternal thyroid disease in the Danish National Birth Cohort: Prevalence and risk factors. *European Journal of Endocrinology*, 174(2), 203–212. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0816>
6. Bakker, S. J. L., Ter Maaten, J. C., Popp-Snijders, C., Slaets, J. P. J., Heine, R. J., & Gans, R. O. B. (2001). The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86(3), 1206–1211. <https://doi.org/10.1210/jc.86.3.1206>
7. Barišić, T., Mandić, V., Vasilj, A., & Tiric, D. (2018). Higher levels of thyrotropin in pregnancy and adverse pregnancy outcomes. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 7058, 1–6. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1451509>
8. Barjaktarovic, M., Korevaar, T. I. M., Chaker, L., Jaddoe, V. W. V., de Rijke, Y. B., Visser, T. J., Peeters, R. P. (2017). The association of maternal thyroid function with placental hemodynamics. *Human Reproduction*, 32(3), 653–661. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew357>
9. Bocos-Terraz, J., Izquierdo-Álvarez, S., Bancalero-Flores, J., Álvarez-Lahuerta, R., Aznar-Sauca, A., Real-López, E., Rivera-Snchez, G. (2009). Thyroid hormones according to gestational age in pregnant Spanish women. *BMC Research Notes*, 2, 1–9. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-2-237>
10. Boucai, L., & Surks, M. I. (2009). Reference limits of serum TSH and free T4 are significantly influenced by race and age in an urban outpatient medical practice.

Clinical Endocrinology, 70(5), 788–793. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03390.x>

11. Carrascosa Lezcano, A., Ferrández Longás, A., Yeste Fernández, D., García-Dihinx Villanova, J., Romo Montejo, A., Copil Copil, A., Gussinyé Canadell Bager Mor, M. L. (2008). Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte I: valores de peso y longitud en recién nacidos de 26-42 semanas de edad gestacional. *An Pediatr (Barc)*, 68(6), 544–551. Retrieved from <http://www.analesdepediatria.org/es-pdf-S1695403308702042>
12. Cassola Santana, J. R., & Jiménez, I. G. (2008). Embriología y ectopias tiroideas, (17), 22–27. Retrieved from http://www.revistatiroides.com.ar/Revistas/17/RevGlandTir17_04.pdf
13. Chan, S., & Boelaert, K. (2015). Optimal management of hypothyroidism, hypothyroxinaemia and euthyroid TPO antibody positivity preconception and in pregnancy. *Clinical Endocrinology*, 82(3), 313–326. <https://doi.org/10.1111/cen.12605>
14. Chan, S. Y., Vasilopoulou, E., & Kilby, M. D. (2009). The role of the placenta in thyroid hormone delivery to the fetus. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 5(1), 45–54. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet1026>
15. Chen, L.-M., Du, W.-J., Dai, J., Zhang, Q., Si, G.-X., Yang, H., Lu, X.-M. (2014). Effects of Subclinical Hypothyroidism on Maternal and Perinatal Outcomes during Pregnancy: A Single-Center Cohort Study of a Chinese Population. *PLoS ONE*, 9(10), e109364. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109364>
16. Clark, S.L.: Intrapartum management of the postdate patient. *Clin. Obstet. Gynecol.*32:278-286, 1989.
17. Cleary-goldman, J., Malone, F. D., Lambert-messerlian, G., Bianchi, D. W., Alton, M. E. D., & Consortium, F. (2016). Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *HHS Public Access*, 112(1), 85–92. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181788dd7.Maternal>
18. Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG). (2013). Practice Bulletin No. 137: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstetrics & Gynecology*, 122, 406–416. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.00004333006.09219.f1>
19. Crunkhorn, S., & Patti, M.-E. (2008). Links between Thyroid Hormone Action, Oxidative Metabolism, and Diabetes Risk? *Thyroid*, 18(2), 227–237. <https://doi.org/10.1089/thy.2007.0249>
20. Danforth, E., Horton, E. S., O'Connell, M., Sims, E. A., Burger, A. G., Ingbar, S. H., Vagenakis, A. G. (1979). Dietary-induced alterations in thyroid hormone metabolism during overnutrition. *The Journal of Clinical Investigation*, 64(5), 1336–1347. <https://doi.org/10.1172/JCI109590>

21. Fan Q, Nummenmaa A, Witzel T, Zanzonico R, Keil B, Cauley S, et al. Investigating the Capability to Resolve Complex White Matter Structures with High b-value Diffusion MRI on the MGH-USC Connectom Scanner. *Brain Connect.* 2014;4(9):718–726
22. Fernández, C., Lorenzo, H., Vrotsou, K., Aresti, U., Rica, I., & Sánchez, E. (2011). *Estudio de Crecimiento de Bilbao. Curvas y tablas de crecimiento (Estudio transversal).*
23. Figueras, F., & Gratacos, E. (2017). An integrated approach to fetal growth restriction. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 38, 48–58. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.10.006>
24. H.S.J.D. (2016). *Rotura prematura de membranas a término y pretermétino. centro de medicina fetal y neonatal de Barcenola*, 1–14
25. Garduño-García, J. D. J., Alvirde-García, U., López-Carrasco, G., Mendoza, M. E. P., Mehta, R., Arellano-Campos, O., Aguilar-Salinas, C. A. (2010). TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects. *European Journal of Endocrinology*, 163(2), 273–278. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0312>
26. Glinoer, D., De Nayer, P., Robyn, C., Lejeune, B., Kinthaert, J., & Meuris, S. (1993). Serum levels of intact human chorionic gonadotropin (HCG) and its free alpha and beta subunits, in relation to maternal thyroid stimulation during normal pregnancy. *Journal of Endocrinological Investigation*, 16(11), 881–888. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7511622>
27. Grupo Español para el Estudio de la Diabetes y Embarazo (GEDE). (2013). *Diabetes y Embarazo. Sociedad Española De Ginecología Y Obstetricia*, 162. Retrieved from <http://adc.cat/wp-content/uploads/2017/06/diabetesembarazo.pdf>
28. Harman, C. R. (2008). Amniotic Fluid Abnormalities. *Seminars in Perinatology*, 32(4), 288–294. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2008.04.012>
29. Khaliq, F., Singhal, U., Arshad, Z., & Hossain, M. M. (1999). Thyroid functions in pre-eclampsia and its correlation with maternal age, parity, severity of blood pressure and serum albumin. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 43(2), 193–198. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10365311>
30. Korevaar, T. I. M., Nieboer, D., Bisschop, P. H. L. T., Goddijn, M., Medici, M., Chaker, L., Peeters, R. P. (2016). Risk factors and a clinical prediction model for low maternal thyroid function during early pregnancy: two population-based prospective cohort studies. *Clinical Endocrinology*, 85(6), 902–909. <https://doi.org/10.1111/cen.13153>
31. Krassas, G. E., Poppe, K., & Glinoer, D. (2010). Thyroid Function and Human Reproductive Health. *Endocrine Reviews*, 31(5), 702–755. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0041>

32. Kurioka, H., Takahashi, K., & Miyazaki, K. (2005). Maternal thyroid function during pregnancy and puerperal period. *Endocrine Journal*, 52(5), 587–591. <https://doi.org/10.1507/endocrj.52.587>
33. López-Tinoco, C., Rodríguez-Mengual, A., Lara-Barea, A., Barcala, J., Larrán, L., Saez Benito, A., & Aguilar-Diosdado, M. (2018). Impacto de la autoinmunidad antitiroidea positiva en gestantes con hipotiroidismo subclínico. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 65(3), 150–155. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.11.013>
34. Männistö, T., Väärasmäki, M., Pouta, A., Hartikainen, A. L., Ruukonen, A., Surcel, H. M., Suvanto, E. (2010). Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95(3), 1084–1094. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1904>
35. Maratou, E., Hadjidakis, D. J., Kollias, A., Tsegka, K., Peppas, M., Alevizaki, M., Dimitriadis, G. (2009). Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *European Journal of Endocrinology*, 160(5), 785–790. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0797>
36. Moleti, M., Trimarchi, F., & Vermiglio, F. (2014). Thyroid Physiology in Pregnancy. *Endocrine Practice*, 20(6), 589–596. <https://doi.org/10.4158/EP13341.RA>
37. Morchiladze, N., Tkeshelashvili, B., Gagua, T., & Gagua, D. (2017). Prognostic risk of obstetric and perinatal complications in pregnant women with thyroid dysfunction. *Georgian Medical News*, (264), 21–25. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28480843>
38. Muñoz Cacho, P., & Gil Urquiza, M. T. (2017). Universidad de cantabria. Factores que intervienen en el inicio y mantenimiento de la lactancia materna en cantabria. Retrieved from <https://repositorio.unican.es/>
39. Nardoza, L. M. M., Caetano, A. C. R., Zamarian, A. C. P., Mazzola, J. B., Silva, C. P., Marçal, V. M. G., Araujo Júnior, E. (2017). Fetal growth restriction: current knowledge. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 295(5), 1061–1077. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4341-9>
40. Neale, D., & Burrow, G. (2004). Thyroid disease in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 31(4), 893–905. <https://doi.org/10.1016/J.OGC.2004.09.001>
41. OMS. (2014). Concentraciones de yodo en orina para establecer estado nutricional de yodo en poblaciones, OMS: WHO/N.
42. Ramírez, N. C., Botina, H. D. G., & Barrera, C. A. B. (2013). Cambios fisiológicos de la función tiroidea en el embarazo: Bases para la interpretación de las pruebas tiroideas. *latreia*, 26(2), 185–196.

43. Roberts, J. M., Druzin, M., August, P. A., Gaiser, R. R., Bakris, G., Granger, J. P., Sibai, B. M. (2012). ACOG Guidelines: Hypertension in pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists. <https://doi.org/doi:10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88>
44. Rodis JF, Lockwood CJ, Barss VA. Intrapartum management and outcome of shoulder dystocia. In: UpToDate, Rose BD (Ed), UpToDate; Waltham, MA, 2010
45. Rosillo, I. (2006). Función tiroidea durante el embarazo. *Archivos de Medicina*, 2(2), 1–15.
46. Rotondi, M., Magri, F., & Chiovato, L. (2011). Thyroid and obesity: Not a one-way interaction. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(2), 344–346. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2515>
47. Ruiz-Ochoa, D. (2015). Estudio de la función tiroidea y del estado de yodación de las mujeres embarazadas del área occidental de Cantabria. Universidad de Cantabria departamento de medicina y psiquiatría.
48. Santiago, P., Berrio, M., Olmedo, P., Velasco, I., Sánchez, B., García, E., Soriguer, F. (2011). Valores de referencia de hormonas tiroideas en la población de mujeres gestantes de Jaén. *Endocrinología y Nutrición*, 58(2), 62–67. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2010.12.004>
49. SEGO. (2012). Protocolo SEGO Rotura prematura de membranas. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*, 55(10), 520–540. <https://doi.org/10.1016/j.pog.2012.10.002>
50. Soldin, O. P., Tractenberg, R. E., Hollowell, J. G., Jonklaas, J., Janicic, N., & Soldin, S. J. (2004). Trimester-Specific Changes in Maternal Thyroid Hormone, Thyrotropin, and Thyroglobulin Concentrations During Gestation: Trends and Associations Across Trimesters in Iodine Sufficiency. *Thyroid*, 14(12), 1084–1090. <https://doi.org/10.1089/thy.2004.14.1084>
51. Stagnaro-Green, A., Abalovich, M., Alexander, E., Azizi, F., Mestman, J., Negro, R., American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum, W. (2011). Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid : Official Journal of the American Thyroid Association*, 21(10), 1081–1125. <https://doi.org/10.1089/thy.2011.0087>
52. Stagnaro-Green, A., Sullivan, S., & Pearce, E. N. (2012). Iodine Supplementation During Pregnancy and Lactation. *JAMA*, 308(23), 2463. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.45423>
53. Su, P.-Y., Huang, K., Hao, J.-H., Xu, Y.-Q., Yan, S.-Q., Li, T., Tao, F.-B. (2011). Maternal Thyroid Function in the First Twenty Weeks of Pregnancy and Subsequent Fetal and Infant Development: A Prospective Population-Based Cohort Study in China. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(10), 3234–3241.

<https://doi.org/10.1210/jc.2011-0274>

54. Taddei, S., Caraccio, N., Viridis, A., Dardano, A., Versari, D., Ghiadoni, L., ... Monzani, F. (2003). *Impaired Endothelium-Dependent Vasodilatation in Subclinical Hypothyroidism: Beneficial Effect of Levothyroxine Therapy*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(8), 3731–3737. <https://doi.org/10.1210/jc.2003>
55. Tudela, C. M., Casey, B. M., McIntire, D. D., & Cunningham, F. G. (2012). *Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes*. *Obstetrics and Gynecology*, 119(5), 983–988. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318250aeeb>
56. Vallecillo, G., Ramos, J. N., & Duran, A. A. (1975). *Parto Distócico por desproporción feto-pélvica*. *A. Rev. Med. Hondur.*, 43, 271–281.
57. Van den Boogaard, E., Vissenberg, R., Land, J. A., van Wely, M., van der Post, J. A. M., Goddijn, M., & Bisschop, P. H. (2011). *Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review*. *Human Reproduction Update*, 17(5), 605–619. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmr024>
58. Veltri, F., Kleynen, P., Grabczan, L., Salajan, A., Rozenberg, S., Pepersack, T., & Poppe, K. (2018). *Pregnancy outcomes are not altered by variation in thyroid function within the normal range in women free of thyroid disease*. *European Journal of Endocrinology*, 178(2), 189–197. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0628>
59. Vila, L., Velasco, I., González, S., Morales, F., Sánchez, E., Lailla, J. M., Puig-Domingo, M. (2012). *Detección de la disfunción tiroidea en la población gestante: Está justificado el cribado universal*. *Endocrinología y Nutrición*, 59(9), 547–560. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2012.06.014>
60. Vrijkotte, T. G. M., Hruidey, E. J., & Twickler, M. B. (2017). *Early Maternal Thyroid Function During Gestation Is Associated With Fetal Growth, Particularly in Male Newborns*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 102(3), 1059–1066. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3452>
61. Wilson, K. L., Casey, B. M., McIntire, D. D., Halvorson, L. M., & Cunningham, F. G. (2012). *Subclinical thyroid disease and the incidence of hypertension in pregnancy*. *Obstetrics and Gynecology*, 119(2), 315–320. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318240de6a>
62. Ying, H., Tang, Y.-P., Bao, Y.-R., Su, X.-J., Cai, X., Li, Y.-H., & Wang, D.-F. (2016). *Maternal TSH level and TPOAb status in early pregnancy and their relationship to the risk of gestational diabetes mellitus*. *Endocrine*, 54(3), 742–750. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1022-6>

