



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



# Universitat Autònoma de Barcelona

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina

Programa de Doctorado en Medicina

---

TESIS DOCTORAL

## **Enfermedad tiroidea y gestación: Evolución y resultados del embarazo según el sexo fetal y el estado tiroideo**

JIAMING LIU

Director:  
Rosa María Corcoy Pla

Tutor:  
Rosa María Corcoy Pla

2020  
Barcelona

## Agradecimientos

En primer lugar, deseo expresar mi agradecimiento sinceramente a mi tutora y directora, la Dra. Rosa Corcoy Pla, directora de la Unidad de Diabetes del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y Profesora Agregada de la Facultad de Medicina de la UAB. Al tratarse de uno de los referentes a nivel nacional e internacional en el área de diabetes, enfermedad de tiroides y embarazo, ha sido un privilegio iniciarme en este campo de la investigación bajo su dirección. Ella ha sido un gran ejemplo de actitud rigurosa e integridad en el área científica, ha participado en el desarrollo, la estadística, la discusión y la corrección de esta tesis. De ella aprendí una actitud meticulosa, paciente y persistente hacia la investigación. Deseo agradecer su constante paciencia, orientación y comprensión que me ha brindado a lo largo de estos años y la dedicación, el interés y ayuda de manera incondicional que ha puesto en este trabajo.

A Xinglei Xie, también doctorando de la Facultad de Medicina de la UAB, por su ayuda y consejo durante todo el desarrollo en esta tesis y por su compañía, estudiar y trabajar conmigo en estos años.

A todo el equipo de enfermería del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y en especial a las DUE Isabel Pujol y Justa Úbeda por sus enseñanzas en diferentes aspectos de educación terapéutica en diabetes y no sólo en relación a la gestación. Y a todos los demás compañeros del Servicio, jefes de servicio y clínicos, adjuntos, residentes, secretaría y personal administrativo por su colaboración y su amistad.

A todos y cada uno de lo que tanto me han ayudado durante todo el proceso

de doctorado y todas las pacientes que participaron en el estudio.

Finalmente, a mis familiares y a mis amigos, por su amor y comprensión y por su apoyo incondicional durante toda mi trayectoria de formación.

## Abreviaturas

AACE	<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>
ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
ATA	<i>American Thyroid Association</i>
BMN	Bocio multinodular
CBZ	Carbimazol
CDT	Carcinoma diferenciado de tiroides
CMT	Carcinoma medular de tiroides
DE	Desviación estándar
DIU	Dispositivo intrauterino
DMG	Diabetes mellitus gestacional
DMP	Diabetes mellitus pregestacional
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
EHE	Enfermedad Hipertensiva del Embarazo
ES	<i>Endocrine Society</i>
ETA	<i>European Thyroid Association</i>
GEG	Grande para la edad gestacional
hCG	<i>Human chorionic gonadotropin</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confianza
IFG	<i>Impaired fasting glucose</i>
IGN	<i>Iodine Global Network</i>
IGT	<i>Impaired glucose tolerance</i>
IMC	Índice de masa corporal
IMH	<i>Isolated maternal hypothyroxinemia</i>
IOM	<i>Institute of Medicine</i>
IPG	Incremento ponderal gestacional

LT4	Levotiroxina
MTZ	Metimazol
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
ns	No significativo
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
PEG	Pequeño para la edad gestacional
PTU	Propiltiouracilo
RN	Recién nacido
RR	Riesgo relativo
TBG	<i>Thyroid binding globulin</i>
TBII	<i>Thyroid-binding inhibitory immunoglobulin</i>
Tg	Tiroglobulina
TgAb	<i>Thyroglobulin antibody</i>
T4	Tiroxina
T3	Triyodotironina
T4L	Tiroxina Libre
T3L	Triyodotironina Libre
TPO	<i>Thyroid peroxidase</i>
TPOAb	<i>Thyroperoxidase antibody</i>
TRAb	<i>Thyroid Receptor Antibodies</i>
TRH	<i>Thyrotropin releasing hormone</i>
TSH	<i>Thyroid stimulating hormone</i>
TTR	<i>Transthyretin</i>
UCIN	Unidad de cuidados intensivos neonatales
UIC	<i>Urinary iodine concentration</i>
VR	Valor de referencia
VRPL	Valor de referencia de población local

# ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>1</b>
<b>1 INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>5</b>
<b>1.1 FISIOLÓGÍA TIROIDEA</b> .....	<b>5</b>
<b>1.1.1 En situación de no gestación</b> .....	<b>5</b>
1.1.1.1 Fisiología de las hormonas tiroideas .....	5
1.1.1.2 Yodo y fisiología tiroidea.....	6
<b>1.1.2 En situación de gestación</b> .....	<b>7</b>
1.1.2.1 Fisiología de las hormonas tiroidea .....	7
1.1.2.2 Las pruebas de función tiroidea en el embarazo .....	9
1.1.2.3 Yodo y embarazo .....	10
<b>1.2 ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN GESTACIÓN</b> .....	<b>10</b>
<b>1.2.1 Hipotiroidismo</b> .....	<b>10</b>
1.2.1.1 Hipotiroidismo clínico .....	12
1.2.1.2 Hipotiroidismo subclínico .....	13
1.2.1.3 Hipotiroxinemia materna aislada.....	16
<b>1.2.2 Hipertiroidismo</b> .....	<b>17</b>
<b>1.2.3 Déficit de yodo</b> .....	<b>20</b>
<b>1.2.4 Autoinmunidad tiroidea en el embarazo</b> .....	<b>22</b>
<b>1.3 EL SEXO COMO VARIABLE MODIFICADORA DE EFECTO ANTE LA ENFERMEDAD</b> .....	<b>23</b>
<b>1.3.1 Fuera de la gestación</b> .....	<b>23</b>
<b>1.3.2 En gestación</b> .....	<b>25</b>
1.3.2.1 Sin relación con el tiroides .....	25
1.3.2.2 En relación con el tiroides .....	26
<b>2 HIPÓTESIS</b> .....	<b>28</b>
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	<b>29</b>
<b>4 METODOLOGÍA</b> .....	<b>30</b>
<b>4.1 MÉTODOS DE LABORATORIO</b> .....	<b>30</b>
<b>4.2 DEFINICIÓN DE VARIABLES</b> .....	<b>30</b>
<b>4.2.1 Características maternas</b> .....	<b>30</b>
4.2.1.1 Generales.....	31
4.2.1.2 En relación al tiroides.....	31
<b>4.2.2 Características y resultados de la gestación</b> .....	<b>32</b>
<b>4.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> .....	<b>34</b>
<b>4.3.1 General</b> .....	<b>34</b>
<b>4.3.2 Predictores independientes de resultados gestacionales</b> .....	<b>34</b>
<b>5 RESULTADOS</b> .....	<b>38</b>
<b>5.1 MUJERES TRATADAS CON HORMONA TIROIDEA DURANTE EL EMBARAZO</b> .....	<b>38</b>

<b>5.1.1 Características y estado tiroideo materno .....</b>	<b>38</b>
<b>5.1.2 Resultados maternos .....</b>	<b>45</b>
5.1.2.1 Incremento ponderal según IOM .....	45
5.1.2.2 Diabetes gestacional .....	48
5.1.2.3 Enfermedad hipertensiva del embarazo .....	48
5.1.2.4 Parto por cesárea .....	49
<b>5.1.3 Resultados fetales .....</b>	<b>50</b>
5.1.3.1 Aborto .....	50
5.1.3.2 Edad gestacional al parto .....	51
5.1.3.3 Parto pretérmino .....	54
5.1.3.4 Sufrimiento fetal intraparto .....	55
5.1.3.5 Apgar en el 1er minuto <7 .....	56
5.1.3.6 Apgar en el minuto 5 <7 .....	57
5.1.3.7 pH arterial <7.1 .....	58
5.1.3.8 Peso al nacer .....	59
5.1.3.9 Macrosomía .....	62
5.1.3.10 Neonato GEG .....	64
5.1.3.11 Neonato PEG .....	68
5.1.3.12 Dificultad respiratoria neonatal .....	69
5.1.3.13 Ictericia neonatal .....	71
5.1.3.14 Policitemia neonatal .....	72
5.1.3.15 Mortalidad perinatal .....	73
<b>5.2 MUJERES SEGUIDAS POR HIPERTIROIDISMO DURANTE EL EMBARAZO .....</b>	<b>74</b>
<b>5.2.1 Características y estado tiroideo materno .....</b>	<b>74</b>
<b>5.2.2 Resultados maternos .....</b>	<b>81</b>
5.2.2.1 Incremento ponderal según IOM .....	81
5.2.2.2 Diabetes gestacional .....	81
5.2.2.3 Enfermedad hipertensiva del embarazo .....	82
5.2.2.4 Parto por cesárea .....	83
<b>5.2.3 Resultados fetales .....</b>	<b>83</b>
5.2.3.1 Aborto .....	83
5.2.3.2 Edad gestacional al parto .....	84
5.2.3.3 Parto pretérmino .....	84
5.2.3.4 Sufrimiento fetal intraparto .....	85
5.2.3.5 Apgar en el 1er minuto <7 .....	85
5.2.3.6 Apgar en el minuto 5 <7 .....	86
5.2.3.7 pH arterial <7.1 .....	86
5.2.3.8 Peso al nacer .....	86
5.2.3.9 Macrosomía .....	89
5.2.3.10 Neonato GEG .....	89
5.2.3.11 Neonato PEG .....	90
5.2.3.12 Dificultad respiratoria neonatal .....	91
5.2.3.13 Ictericia neonatal .....	91



5.2.3.14 Policitemia neonatal.....	92
5.2.3.15 Mortalidad perinatal.....	92
<b>6 DISCUSIÓN.....</b>	<b>93</b>
<b>6.1 MUJERES TRATADAS CON HORMONA TIROIDEA DURANTE EL EMBARAZO.....</b>	<b>93</b>
<b>6.1.1 Características y estado tiroideo materno .....</b>	<b>93</b>
<b>6.1.2 Resultados maternos.....</b>	<b>93</b>
6.1.2.1 Incremento ponderal según IOM.....	93
6.1.2.2 Diabetes gestacional.....	95
6.1.2.3 Enfermedad hipertensiva del embarazo .....	97
6.1.2.4 Parto por cesárea .....	98
<b>6.1.3 Resultados fetales.....</b>	<b>100</b>
6.1.3.1 Aborto.....	100
6.1.3.2 Edad gestacional al parto y prematuridad.....	102
6.1.3.3 Sufrimiento fetal intraparto.....	104
6.1.3.4 Apgar en el 1er minuto <7.....	106
6.1.3.5 Apgar en el minuto 5 <7.....	107
6.1.3.6 pH arterial <7.1.....	108
6.1.3.7 Peso al nacer .....	109
6.1.3.8 Macrosomía.....	110
6.1.3.9 Neonato GEG.....	111
6.1.3.10 Neonato PEG.....	113
6.1.3.11 Dificultad respiratoria neonatal.....	114
6.1.3.12 Ictericia neonatal.....	116
6.1.3.13 Policitemia neonatal.....	117
6.1.3.14 Mortalidad perinatal.....	117
<b>6.2 MUJERES SEGUIDAS POR HIPERTIROIDISMO DURANTE EL EMBARAZO .....</b>	<b>118</b>
<b>6.2.1 Características y estado tiroideo materno .....</b>	<b>118</b>
<b>6.2.2 Resultados maternos.....</b>	<b>118</b>
6.2.2.1 Incremento ponderal según IOM.....	118
6.2.2.2 Diabetes gestacional.....	118
6.2.2.3 Enfermedad hipertensiva del embarazo .....	119
6.2.2.4 Parto por cesárea .....	120
<b>6.2.3 Resultados fetales.....</b>	<b>121</b>
6.2.3.1 Aborto.....	121
6.2.3.2 Edad gestacional al parto y prematuridad.....	122
6.2.3.3 Sufrimiento fetal intraparto.....	123
6.2.3.4 Apgar en el 1er minuto <7.....	123
6.2.3.5 Apgar en el minuto 5 <7.....	124
6.2.3.6 pH arterial <7.1.....	124
6.2.3.7 Peso al nacer .....	124
6.2.3.8 Macrosomía.....	126
6.2.3.9 Neonato GEG.....	127

6.2.3.10	Neonato PEG .....	128
6.2.3.11	Dificultad respiratoria neonatal .....	128
6.2.3.12	Ictericia neonatal .....	129
6.2.3.13	Policitemia neonatal .....	130
6.2.3.14	Mortalidad perinatal .....	130
<b>6.3</b>	<b>¿ES INOCUO EL HIPERTIROIDISMO MATERNO DURANTE LA GESTACIÓN? .....</b>	<b>130</b>
<b>6.4</b>	<b>ESTADO HORMONAL TIROIDEO COMO PREDICTOR INDEPENDIENTE DE RESULTADOS GESTACIONALES SEGÚN EL PERÍODO .....</b>	<b>131</b>
<b>6.5</b>	<b>APORTACIONES NUEVAS DE ESTA TESIS .....</b>	<b>133</b>
<b>6.6</b>	<b>PUNTOS FUERTES Y DÉBILES .....</b>	<b>134</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>135</b>
<b>8</b>	<b>LÍNEAS DE FUTURO .....</b>	<b>136</b>
<b>9</b>	<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>137</b>
<b>10</b>	<b>ANEXO .....</b>	<b>158</b>

## Resumen

---

El estado tiroideo materno influye en los resultados gestacionales pero la información sobre esta relación en diferentes períodos del embarazo es limitada, el sexo fetal podría ser una variable predictora de resultados gestacionales como lo es en población general y hay datos que sugieren que el sexo fetal podría actuar como variable modificadora del efecto del estado tiroideo materno.

**OBJETIVOS:** Evaluar los resultados gestacionales en mujeres con disfunción tiroidea, según el estado tiroideo materno en diferentes períodos del embarazo, el sexo fetal y su posible acción modificadora de efecto.

**METODOLOGÍA:** Análisis retrospectivo de las mujeres atendidas en la Clínica de Enfermedades Endocrinológicas y Gestación del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau durante el período de 1986 a 2014 por tratamiento con hormona tiroidea o por hipertiroidismo materno durante la gestación. Variable principal de exposición: estado tiroideo materno en cada trimestre o globalmente en el embarazo. Se valoró la asociación de las variables de exposición y los resultados gestacionales con un análisis multivariante. Se incluyeron términos de interacción de sexo fetal con las variables de estado tiroideo materno.

**RESULTADOS:**

*Período de la alteración hormonal.* **En mujeres tratadas con hormona tiroidea**, en primer trimestre el hipotiroidismo subclínico se asoció con menos peso al nacer ( $\beta$  -0.073,  $p < 0.049$ ) y en tercer trimestre el hipotiroidismo se asoció con Apgar bajo en el primer minuto a expensas del hipotiroidismo clínico (aOR 10.404, IC 95% 1.021-106.002) y con enfermedad hipertensiva del embarazo a expensas de hipotiroidismo subclínico (aOR 4.389, IC 95% 1.471-13.099). **En mujeres seguidas por hipertiroidismo**, el hipertiroidismo clínico en tercer trimestre se asoció con menos peso al nacer ( $\beta$  -0.235,  $p < 0.041$ ).

**Sexo fetal.** En mujeres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo, el sexo masculino se asoció con peso al nacer ( $\beta$  0.139,  $p < 0.001$ ), macrosomía (aOR 2.150, IC 95% 1.020-4.532), neonato grande para la edad gestacional (GEG) (aOR 5.782, IC 95% 1.067-31.340) y dificultad respiratoria neonatal (aOR 0.027, IC 95% 0.002-0.348).

**Sexo fetal como variable modificadora de efecto.** En mujeres tratadas con hormona tiroidea la asociación de hipertiroidismo subclínico en primer trimestre con neonato GEG solo se observó en recién nacidos (RN) de sexo masculino (aOR 8.284, IC 95% 1.952-35.157). En mujeres seguidas por hipertiroidismo, la asociación de hipertiroidismo clínico en tercer trimestre con peso al nacer solo se observó en RN de sexo femenino ( $\beta$  -0.350,  $p < 0.009$ ).

CONCLUSIONES: 1-Las asociaciones del estado tiroideo materno con los resultados gestacionales varían según el período de gestación y se presentan sobretodo en primer y tercer trimestres. 2-En mujeres tratadas con hormona tiroidea, los fetos de sexo masculino presentan resultados gestacionales más desfavorables. 3-El sexo fetal modifica la relación entre estado tiroideo materno y resultados gestacionales.

## Summary

Maternal thyroid status influences gestational outcomes but there is limited information about the relationship in different pregnancy periods, fetal sex could be a predictive variable for gestational outcomes, as it is the case in the general population and there are some data suggesting that fetal sex could act be a modifying variable of the effect of maternal thyroid status.

**OBJECTIVES:** In women with thyroid dysfunction, to evaluate pregnancy outcomes according to maternal thyroid status in different periods of pregnancy, fetal sex and fetal sex as an effect modifier.

**METHODOLOGY:** Retrospective analysis of women attended at the Clinic of Endocrinological Diseases and Pregnancy of Hospital de la Santa Creu i Sant Pau in the period 1986 - 2014 either due to treatment with thyroid hormone or maternal hyperthyroidism during pregnancy. Main exposure variable: maternal thyroid status in each trimester or globally during pregnancy. The association of the exposure variables and gestational outcomes was assessed with a multivariate analysis. Interaction terms of fetal sex with maternal thyroid variables were included.

**RESULTS:**

*Period of hormonal disturbance.* **In women treated with thyroid hormone, in first trimester**, subclinical hypothyroidism was associated with a lower birth weight ( $\beta$  -0.073,  $p < 0.049$ ). **In third trimester**, hypothyroidism was associated with low Apgar at 1<sup>st</sup> minute at the expense of clinical hypothyroidism (aOR 10.404, 95% CI 1.021-106.002) and with pregnancy-induced hypertension at the expense of subclinical hypothyroidism (aOR 4.389, 95% CI 1.471-13.099). **In women followed by hyperthyroidism, clinical hyperthyroidism in the third trimester** was associated with lower birth weight ( $\beta$  -0.235,  $p < 0.041$ ).

*Fetal sex.* **In women treated with thyroid hormone** during pregnancy, male sex was associated with birth weight ( $\beta$  0.139,  $p < 0.001$ ), macrosomia (aOR 2.150, 95% CI 1.020-4.532), LGA (aOR 5.782, 95% CI 1,067-31,340) and neonatal respiratory distress (aOR 0.027, 95% CI 0.002-0.348).

*Fetal sex as an effect modifier.* **In women treated with thyroid hormone**, the association of first trimester subclinical hyperthyroidism with large-for-gestational-age newborns (LGA) was only observed in male newborns (aOR 8.284, 95% CI 1.952-35.157). **In women followed by hyperthyroidism**, the association of clinical hyperthyroidism in the third trimester with birth weight was only observed in female newborns ( $\beta$  -0.350,  $p < 0.009$ ).

CONCLUSIONS: 1-The associations of the maternal thyroid status with pregnancy outcomes vary according to pregnancy period and are more apparent in the first and third trimesters. 2-In women treated with levothyroxine, male fetuses have more unfavorable pregnancy outcomes. 3-Fetal sex modifies the relationship between maternal thyroid status and pregnancy outcomes.

# 1 Introducción

---

## 1.1 Fisiología tiroidea

### 1.1.1 En situación de no gestación

#### 1.1.1.1 Fisiología de las hormonas tiroideas

El tiroides es una glándula endocrina situada por debajo y a los lados de la laringe que segrega tiroxina (T4) y triyodotironina (T3), bajo regulación de hipotálamo e hipófisis mediante un circuito de retroalimentación negativa. La T3 además, se produce también en otros tejidos a través de la desyodación de T4.

La síntesis de hormonas tiroideas está regulada por la hormona estimulante del tiroides (TSH, del inglés *thyroid stimulating hormone*) producida por la hipófisis anterior que a su vez está regulada por la hormona liberadora de tirotrópina (TRH, del inglés *thyrotropin releasing hormone*) producida por el hipotálamo. La TSH estimula la expresión de la enzima peroxidasa tiroidea (TPO, del inglés *thyroid peroxidase*), que oxida el yoduro captado de la circulación a yodo. Posteriormente, el yodo se incorpora a la glucoproteína tiroglobulina (Tg, una glicoproteína grande de 660kDa) con función de almacenamiento) para formar T4 y T3, esta última en menor cantidad.

En la circulación, más del 99% de T3 y T4 están unidas a proteínas como la globulina transportadora de tiroxina (TBG, del inglés *thyroid binding globulin*), transtiretina (TTR, del inglés *transthyretin*), albúmina y lipoproteínas[1, 2]. El 75% de T4 está unido a TBG, el 10% a TTR, el 12% a albúmina y el 3% a lipoproteínas; aproximadamente el 0.02% está libre en suero (T4L)[2]. El 80% de T3 está unido a TBG, el 5% a TTR y el 15%

a albúmina y lipoproteínas; aproximadamente el 0.5 % está libre en suero (T3L)[2].

La acción de las hormonas tiroideas está mediada por la activación de la transcripción nuclear de un gran número de genes a nivel sistémico, que regulan la síntesis de muchas proteínas estructurales o con acción transportadora o enzimática, con lo que el resultado neto de la activación por parte de las hormonas tiroideas es un aumento generalizado de la actividad funcional de todo el organismo. Otras acciones de las hormonas tiroideas tienen lugar en un espacio de minutos y no son mediadas por acción genómica sino por regulación de canales iónicos o la fosforilación oxidativa. Entre los sistemas y procesos que se afectan por la acción de las hormonas tiroideas están el nervioso, cardiovascular, respiratorio, crecimiento y metabolismo entre otros[3].

#### **1.1.1.2 Yodo y fisiología tiroidea**

El yodo es un micronutriente esencial, presente en el cuerpo humano en pequeñas cantidades (15-20 mg), y ubicado casi exclusivamente en la glándula tiroidea. Es un componente esencial de T4 y T3, ya que constituye el 65% y el 59% de sus pesos, respectivamente.

El estado nutricional de yodo de una población se suele evaluar midiendo la concentración media de yodo en orina (UIC, del inglés *urinary iodine concentration*). Dado que >90% del yodo dietético finalmente aparece en la orina, la UIC es un excelente indicador para evaluar la ingesta reciente de yodo[4]. La deficiencia de yodo se define por la Organización Mundial de la Salud (OMS), como una mediana de UIC inferior a 100 µg/L. La UIC 50-99 µg/L se considera como deficiencia leve, 20-49 µg/L como deficiencia moderada y la UIC inferior a 20 µg/L como deficiencia grave [5].



## 1.1.2 En situación de gestación

### 1.1.2.1 Fisiología de las hormonas tiroidea

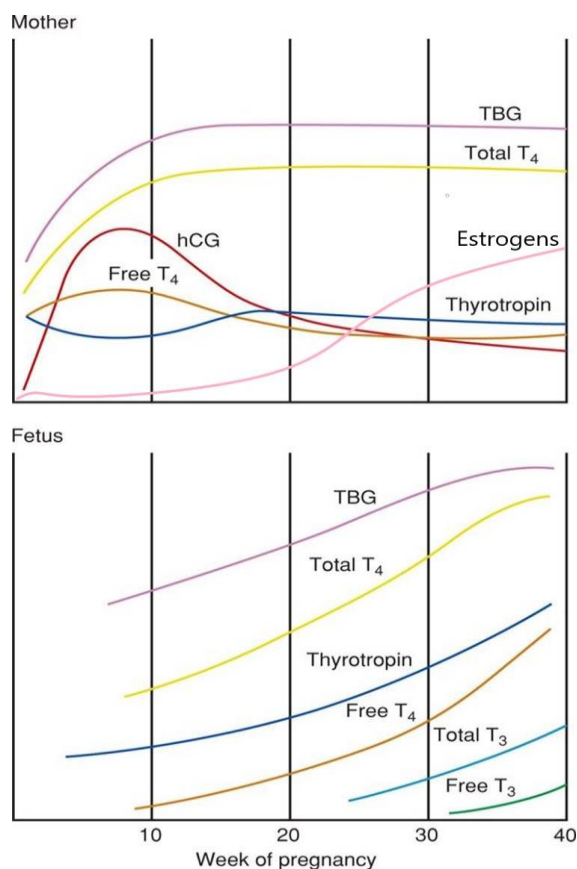
Cuando se establece el embarazo, se producen varios cambios en relación a la fisiología tiroidea. Durante el primer trimestre, la gonadotropina coriónica humana (hCG, del inglés *Human chorionic gonadotropin*) estimula el tiroides debido a su similitud estructural con la TSH. Ello conlleva una concentración de T4L mayor y una de TSH menor en relación a antes del embarazo. Después de este período, las concentraciones séricas de T4L disminuyen en aproximadamente un 10 a 15%[6], y los valores séricos de TSH tienden a volver a la normalidad. También desde el inicio de la gestación aumenta la producción de TBG por el hígado, alcanzando un pico alrededor de la mitad de la gestación cuando su concentración es 2.5 veces superior a la previa a la concepción. Posteriormente, la concentración permanece prácticamente sin cambios hasta el término[7–9]. Según datos experimentales de Glinoer et al, las condiciones altas de estrógenos pueden estimular una mayor producción de TBG y liberación hepática de la proteína[10, 11]. Debido a ello, los niveles de TBG en suero aumentan de forma marcada y rápida, dando como resultado un aumento en T4 y T3 totales, fundamentalmente T4 y en menor medida T3, porque la proteína de transporte tiene una mayor afinidad por la primera. El efecto final es una mayor demanda de producción de hormonas tiroideas durante el embarazo. Sin embargo, a juzgar por la evolución de las concentraciones de estrógenos y TBG durante el embarazo, probablemente existan otros factores adicionales que afecten la concentración de TBG.

El tiroides del feto comienza a captar yodo en la semana 12 y se detecta T4 de origen fetal en plasma a partir de la semana 14. El eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo madura en la semana 20 y las concentraciones de TSH

empiezan a aumentar y estimular el tiroides. Alrededor de la semana 36, el eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo alcanza su madurez y los valores de las hormonas tiroideas fetales alcanzan su máximo[12].

Durante la primera mitad del embarazo, cuando aún no ha hay una producción fetal de hormonas tiroideas significativa, la T4 fetal proviene de la transferencia materna. Cuando posteriormente el feto comienza a producir hormonas tiroideas, la madre continúa suministrando hormonas tiroideas aunque en menor cantidad, además de sostener la síntesis fetal aportando yodo al feto a través de la placenta[13]. Los cambios en las concentraciones hormonales se muestran en la figura 1.

Figura 1: Cambios en las concentraciones hormonales del eje tiroideo y hormonas relacionadas durante el embarazo



Fuente: Adaptada de Burrow (1994)[14].

### 1.1.2.2 Las pruebas de función tiroidea en el embarazo

Debido a los cambios fisiológicos que ocurren durante el embarazo, los niveles de referencia de hormonas del eje tiroideo en mujeres embarazadas difieren en cada trimestre[15]. Por lo tanto, es necesario que en el seguimiento clínico de las gestantes se utilicen valores de referencia específicos.

Las recomendaciones más recientes al respecto de *Endocrine Society* (ES), *European Thyroid Association* (ETA), *American Thyroid Association* (ATA) y *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) se resumen en la Tabla 1. Tienen en común que utilizan valores de referencia por cada trimestre y que se basan en poblaciones con suficiente ingesta de yodo (ETA y ATA) sin presencia de autoinmunidad (ATA) ni enfermedad tiroidea conocida (ATA y ACOG).

Tabla 1: Comparación entre los de rangos de referencia para TSH en cada trimestre de gestación según diferentes sociedades científicas

Período del embarazo	Los rangos de referencia de TSH (mIU/L)			
	ES 2012[16]	ETA 2014[17]	ATA 2017[18]	ACOG 2020[19]
Primer trimestre	0.1–2.5	<2.5	VRPL o si no 0.1-4.0	VRPL o si no 0.1-4.0
Segundo trimestre	0.2–3.0	<3.0	VRPL o VR fuera embarazo	VRPL o VR fuera embarazo
Tercer trimestre	0.3–3.0	<3.5	VRPL o VR fuera embarazo	VRPL o VR fuera embarazo

Abreviaturas: VRPL (Valor de referencia de población local), VR (Valor de referencia)

Además, los cambios en las concentraciones de TBG pueden interferir con el inmunoensayo de T4L en suero y se ha cuestionado la precisión de ésta en el embarazo[20]. Por ejemplo, en un estudio de 2 inmunoensayos comerciales, los niveles de T4 libre fueron falsamente bajos en casi 70% de las mujeres diagnosticadas de hipotiroidismo[21]. Debido a estos datos,

la ATA y la AACE (del inglés *American Association of Clinical Endocrinologists*) recomendaron recientemente que durante el embarazo, la evaluación de la función tiroidea utilizara preferentemente la T4 total [22].

### 1.1.2.3 Yodo y embarazo

Los requerimientos de yodo durante el embarazo aumentan de forma marcada[23], lo que se debe a tres factores, (1) aumento en la producción materna de T4; (2) transferencia de yodo al feto, especialmente en la segunda mitad de la gestación y (3) aumento en el aclaramiento renal de yodo[24].

Dado que el tiroides almacena el yodo dietético, el estado de yodo de las mujeres embarazadas no depende únicamente de su ingesta durante el embarazo. Para garantizar la existencia de reservas intratiroideas, es necesario que las mujeres hayan tenido una ingesta de yodo suficiente ( $\geq 150 \mu\text{g}/\text{día}$ )[5] durante un período largo de tiempo antes de la concepción. Durante la gestación y lactancia, la OMS recomienda la ingesta de aproximadamente 250 mcg de yodo al día [5] mientras que la cantidad diaria recomendada por el IOM (del inglés *Institute of Medicine*) es ligeramente diferente (220 mcg durante el embarazo y 290 mcg durante la lactancia[25]).

## 1.2 Alteraciones de la función tiroidea en gestación

### 1.2.1 Hipotiroidismo

Los trastornos de la función tiroidea en el embarazo están estrechamente asociados con resultados adversos del embarazo y el hipotiroidismo es una de las enfermedades más comunes. Su prevalencia durante el

embarazo oscila entre 0.3 y 3.0%[26, 27].

Las complicaciones asociadas al hipotiroidismo durante la gestación incluyen preeclampsia, eclampsia, hipertensión inducida por el embarazo, bajo peso al nacer[28, 29], parto pretérmino [30, 31], parto de nalgas[32], desprendimiento placentario, síndrome de dificultad respiratoria infantil, aborto espontáneo[33, 34], muerte perinatal[35] y desarrollo neurocognitivo fetal[36, 37].

En un estudio finlandés reciente (2019), Turunen et al estudiaron mujeres hipotiroideas (N=16,364) en relación con mujeres sin enfermedad tiroidea (N=550,860)[38]. Y observaron que el hipotiroidismo materno se asoció con varios resultados gestacionales desfavorables resumidos en la tabla 2. Aunque no se dispone de datos hormonales para verificar el grado de control, la evolución fue mucho más satisfactoria en el 37.5% (N=6132) de mujeres que siguieron tratamiento con LT4 de forma regular, valorada a partir de la dispensación de tratamiento (Tabla 2).

Tabla 2: Resultados perinatales en mujeres con hipotiroidismo tratadas con LT4 durante el embarazo en relación con mujeres sin hipotiroidismo, según la adherencia al tratamiento

Resultados gestacionales	Todas las mujeres con hipotiroidismo (N=16,364) OR; IC 95%	Mujeres con hipotiroidismo y tratamiento regular con LT4 (N=6,132) OR; IC 95%
DMG	1.19; 1.13-1.25	1.12; 1.03-1.22
Preeclampsia grave	1.38; 1.15-1.65	ns
EHE	1.20; 1.10-1.30	ns
Parto por cesárea	1.22; 1.17-1.27	1.13; 1.06-1.21
Parto pretérmino	1.25; 1.16-1.34	ns
Neonato GEG	1.30; 1.19-1.42	1.26; 1.10-1.45
Malformación congénita	1.14; 1.06-1.22	ns
Ingreso en UCIN	1.23; 1.17-1.29	1.09; 1.01-1.29

Fuente : Turunen(2019)[38].

Abreviaturas: OR (*odds ratio*), IC (intervalo de confianza), DMG (Diabetes mellitus gestacional), EHE (Enfermedad Hipertensiva del Embarazo), UCIN (Unidad de cuidados intensivos neonatales), GEG (Neonatos grandes para la edad gestacional)

En algunos estudios, las mujeres con hipotiroidismo tratado no presentan mayor riesgo de morbilidad perinatal [39].

### 1.2.1.1 Hipotiroidismo clínico

El hipotiroidismo clínico se diagnostica con una concentración elevada de TSH en suero (TSH >4.0 mIU/L)[18] junto con una concentración baja de T4 en suero o una concentración de TSH por encima de 10 mU/L independientemente del valor de T4[40]. La prevalencia de hipotiroidismo clínico en el embarazo oscila entre 0.3 y 0.5% [26, 41].

Cuando la ingesta de yodo es suficiente, la tiroiditis autoinmune es la causa más común (70-80%) de hipotiroidismo durante el embarazo en el mundo occidental[35, 42] mientras que en los países en desarrollo es la deficiencia de yodo[43]. Hay otras causas de hipotiroidismo durante el embarazo, como el uso previo o actual de amiodarona o litio, el tratamiento del hipertiroidismo o el cáncer diferenciado de tiroides con yodo radiactivo y la cirugía tiroidea[18].

En la tabla 3, se resumen los resultados perinatales en mujeres con hipotiroidismo clínico en relación a mujeres eutiroideas, aunque en este estudio concreto no se alcanzó significación estadística.

Tabla 3: Resultados gestacionales en mujeres con hipotiroidismo clínico en relación con mujeres eutiroideas

Resultados gestacionales	Mujeres eutiroideas (n=4719)	Mujeres con hipotiroidismo clínico (n=54)
	n. (%)	n. (%)
Parto por cesárea	620 (14.1%)	8 (15.7%)

Parto pretérmino	268 (5.7%)	5 (9.3%)
Apgar <7 a los 5 <sup>min</sup>	317 (6.7%)	6 (11.1%)
Bajo peso al nacer	149 (3.2%)	2 (3.7%)
Neonato GEG	116 (2.5%)	3 (5.6%)
Mortalidad perinatal	39 (0.8%)	1 (1.9%)

Fuente : T.Männistö (2009)[44].

Abreviaturas: GEG (Neonatos grandes para la edad gestacional)

En mujeres en tratamiento con LT4, para mantener los valores hormonales en objetivo durante el embarazo, se suele requerir un aumento del 30-50% en la dosis de LT4[45]. La recomendación es que la concentración de TSH se monitorice al menos una vez por trimestre para evaluar la adecuación del tratamiento sustitutivo, siendo el objetivo del tratamiento mantener los valores de TSH en suero materno dentro de la mitad inferior de los intervalos de embarazo específicos del trimestre[18].

### 1.2.1.2 Hipotiroidismo subclínico

El hipotiroidismo subclínico es una forma leve de hipotiroidismo, frecuente entre las mujeres en edad reproductiva[46]. Se define como TSH elevada con niveles normales de T4L, el límite superior normal recomendado de TSH es 4.0 mUI/L, que generalmente supone una reducción de ~ 0.5 mUI/L en el rango de referencia de TSH para la mujer no embarazada[18]. En el meta-análisis de Dong que estudió un total de 63 estudios que incluían las principales enfermedades del tiroides en el embarazo se calcularon las tasas de prevalencia agrupada de hipotiroidismo en estudios que utilizaban el percentil 97.5 como límite superior para TSH, siendo la prevalencia de hipotiroidismo subclínico de 3.47%[41]. La utilización de un punto de corte de 2.5 mUI/l se traduciría en cifras de prevalencia de hasta el 15-28% de todos los embarazos en regiones con suficiencia de yodo[47]. Las entidades que lo producen son las mismas que se han indicado para el hipotiroidismo clínico.

El hipotiroidismo subclínico también está asociado con resultados adversos del embarazo (Tabla 4), y el impacto es más modesto que en el caso del hipotiroidismo clínico, aunque en este estudio concreto no se alcanzó significación estadística (Tabla 5).

Tabla 4: Resultados gestacionales en mujeres con hipotiroidismo subclínico vs mujeres con función normal (meta-análisis)

Resultado perinatal	RR (IC 95%)
Parto pretérmino	1.96 (1.34 - 2.88)
Bajo peso al nacer	1.78 (1.04 - 3.07)
Retraso del crecimiento intrauterino	2.4 (1.56 - 3.7)
Sufrimiento fetal	1.66 (1.19 - 2.31)

Fuente : YH.LIU (2018)[48].

Abreviaturas: RR (riesgo relativo)

Tabla 5: Resultados gestacionales en mujeres con hipotiroidismo clínico y subclínico

Resultados gestacionales	Hipotiroidismo clínico (n=54)	Hipotiroidismo subclínico (n=224)
	n. (%)	n. (%)
Cesárea	8 (15.7%)	29 (14.0%)
Parto pretérmino	5 (9.3%)	12 (5.3%)
Apgar <7 a los 5 <sup>min</sup>	6 (11.1%)	14 (6.3%)
Bajo peso al nacer	2 (3.7%)	8 (3.6%)
Neonato GEG	3 (5.6%)	4 (1.8%)
Mortalidad perinatal	1 (1.9%)	4 (1.8%)

Fuente : T.Männistö (2009)[44]

Abreviaturas: GEG (Neonatos grandes para la edad gestacional)

En un meta-análisis de 38 estudios, se encontró un riesgo significativamente mayor de *preeclampsia* (1.7; IC 95% 1.1-2.6), pero no de enfermedad hipertensiva del embarazo en mujeres con hipotiroidismo subclínico[49]. En la misma línea, en un estudio retrospectivo posterior de 24,883 mujeres, la hipertensión global no fue significativamente más alta en aquellas con hipotiroidismo subclínico pero sí la *preeclampsia*



grave[50].

La observación de *bajo peso al nacer/retraso de crecimiento intrauterino* en hijos de mujeres con hipotiroidismo clínico o subclínico sorprende teniendo en cuenta el efecto de las hormonas tiroideas periféricas. Aunque el mecanismo no esté claro, son varios los estudios que han mostrado una asociación negativa entre el peso al nacer y TSH, que lo explicaría. Por ejemplo, Monen et al[51], han descrito que la TSH materna alta ( $\geq P 97.5$ ) en algún momento del embarazo se asoció significativamente con neonato PEG (OR 3.3). Zhu et al [52] también observaron que la TSH en primer trimestre se asoció negativamente con el peso al nacer. Zhang et al[53] describieron que la TSH se asociaba negativamente con peso al nacer, tanto en primer como tercer trimestre. Vrijkotte et al describen una asociación positiva de TSH con peso al nacer, lo que supondría una excepción ( $\beta$  23.0 en neonato masculino;  $\beta$  12.0 en neonato femenino). Los mecanismos subyacentes a la asociación negativa entre TSH y peso del RN no están claros. La asociación de neonato PEG en mujeres con hipotiroidismo subclínico es independiente de preeclampsia[51]. También se ha descrito que las hormonas tiroideas tienen un efecto trófico sobre el feto y la placentación[51]; pero ello no explicaría los pesos neonatales divergentes en mujeres con hipotiroidismo subclínico e hipotiroxinemia aislada[54].

El hipotiroidismo subclínico también se asocia con alteración en el desarrollo mental y psicomotor del recién nacido al seguimiento [48, 55, 56].

Actualmente hay pocas evidencias para concluir que el tratamiento con LT4 iniciado durante el embarazo puede mejorar los resultados del embarazo en este grupo de mujeres. Así, en un meta-análisis que incluye

tres ensayos clínicos de tratamiento con LT4 no se observó beneficio en ninguno de los cinco resultados obstétricos y neonatales analizados: parto pretérmino, edad gestacional al parto, desprendimiento de placenta, ingreso en cuidados intensivos neonatales y circunferencia de la cabeza [57]. En un análisis post-hoc de uno de estos estudios, Nazarpour et al observaron que las mujeres con TSH >4.0 mIU/L que iniciaron el tratamiento después de la primera visita prenatal presentaron una OR de parto pretérmino de 0.38, sugiriendo que este grupo se podría beneficiar de la intervención[58]. En la revisión sistemática de Dong sobre las publicaciones posteriores a ATA 2017, se concluye que hay evidencia de calidad moderada que apoya el tratamiento de las mujeres con negatividad para anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea y niveles elevados de TSH en el primer trimestre o después de la primera visita prenatal[59].

### **1.2.1.3 Hipotiroxinemia materna aislada**

La hipotiroxinemia materna aislada (IMH, del inglés *Isolated maternal hypothyroxinemia*) se define como como la presencia de un valor bajo de tiroxina libre (habitualmente por debajo del percentil 2.5) y una concentración de TSH materna normal[18]. Su prevalencia oscila entre 1.3%[60] y 2.3%[61] en la población gestante de Estados Unidos, pero en las regiones con deficiencia de yodo leve a moderada, puede alcanzar hasta el 25-30%[62, 63].

La hipotiroxinemia materna se asocia con un mayor riesgo de desprendimiento de placenta, parto pretérmino y parto por cesárea[64]. Los resultados perinatales asociados incluyen mayor peso al nacer[54, 65], mayor riesgo de sufrimiento fetal, malformaciones musculoesqueléticas[66]. Además, la hipotiroxinemia materna durante las

primeras etapas de la gestación puede provocar un daño cerebral en la descendencia que abarca un amplio espectro de fenotipos neurológicos, como el retraso mental, el deterioro neuroconductual y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad[55, 67, 68].

Como se ha indicado, la asociación de la hipotiroxinemia aislada con el peso al nacer va en sentido contrario a la descrita para hipotiroidismo subclínico y se puede explicar por la asociación con T4L [53]. La magnitud de la asociación para todo el rango de T4L oscila entre el 0.6 a 1.0 desviaciones estándar (DE) de peso al nacer para primer y tercer trimestre respectivamente.

En relación al tratamiento, la primera opción terapéutica para las mujeres con hipotiroxinemia aislada es la suplementación con yodo; no hay evidencia suficiente para recomendar el uso de LT4[17, 18].

### **1.2.2 Hipertiroidismo**

El hipertiroidismo durante el embarazo es poco frecuente. En el meta-análisis de Dong la prevalencia agrupada del hipertiroidismo clínico era de 0.64% y la de hipertiroidismo subclínico de 1.77%[41].

El hipertiroidismo clínico se define como niveles elevados de T4L y niveles bajos de TSH y el hipertiroidismo subclínico se define como niveles bajos de TSH y niveles normales de T4L, en ausencia de clínica. Es de destacar que algunos autores como León describen la categoría de hipertiroidismo aislado (T4 >P95 y TSH N), con una prevalencia de 3.5%, muy similar a la de la hipotiroxinemia aislada (4.3%)[65].

Hay muchas entidades que pueden causar hipertiroidismo durante el embarazo, como tirotoxicosis transitoria gestacional por hCG[69], bocio

multinodular tóxico, adenoma tóxico y tiroiditis subaguda[70]. La enfermedad de Graves es la causa más importante y representa ~95% de los casos de hipertiroidismo clínico durante el embarazo[71].

El hipertiroidismo no tratado en el embarazo puede tener graves consecuencias para la mujer embarazada y el feto[29, 72, 73]. Así, las mujeres con hipertiroidismo no tratado o mal controlado en el embarazo, tienen más probabilidades de presentar preeclampsia, insuficiencia cardíaca, pérdida fetal, parto pretérmino y RN con bajo peso al nacer que aquellas con un tratamiento adecuado (Tabla 6)[73–79].

Tabla 6: Complicaciones gestacionales en mujeres con hipertiroidismo clínico o subclínico

	Resultados gestacionales	Frecuencia(%)
Materna	Desprendimiento de placenta	1.4~2.2 <sup>ab</sup>
	Parto pretérmino	21.7~22.1 <sup>fa</sup>
	Hipertensión inducida por el embarazo	5.0 <sup>a</sup>
	Preeclampsia	7.7~28.8 <sup>ab</sup>
	Insuficiencia cardíaca congestiva	10 <sup>e</sup>
	Crisis tirotóxica	1~2 <sup>d</sup>
	Mortalidad materna	0.2 <sup>a</sup>
Fetal-	Aborto espontáneo	16 <sup>g</sup>
	Retraso del crecimiento intrauterino	14.4~25 <sup>fb</sup>
	Muerte fetal intraútero	0.27~4.3 <sup>bg</sup>
	Hipertiroidismo neonatal	1~5 <sup>c</sup>
	Mortalidad perinatal	1.7 <sup>f</sup>

Fuente : T.Männistö (2013)a[74], Aggarawal (2014)b[75], T.Nguyen (2018)c[76], Prabawa(2018)d[77], Metsman (2004)e[78], S.Luewan (2011)f[73] y Andersen SL (2014)g[79]

En consecuencia, para las mujeres con hipertiroidismo durante el embarazo, es imprescindible un tratamiento adecuado para prevenir complicaciones maternas, fetales y neonatales. Los fármacos antitiroideos son el tratamiento de elección para el hipertiroidismo durante el embarazo[80]. El objetivo del tratamiento es usar la dosis más baja posible

de fármacos antitiroideos para acercar la función tiroidea al límite superior del rango de referencia, ya que un tratamiento que busque la normalidad hormonal materna provocará hipotiroidismo y bocio fetal [81, 82]. Los fármacos utilizados durante el embarazo son el metimazol (MTZ), el propiltiouracilo (PTU) y el carbimazol (CBZ). Todos ellos pasan la placenta, por lo que pueden provocar hipotiroidismo fetal. Considerando que la teratogenicidad fetal asociada a metimazol es más grave que la asociada a PTU, éste será el fármaco de elección durante el primer trimestre del embarazo. Pero debido a la posible hepatotoxicidad del PTU, se recomienda la utilización de MTZ después de las 16 semanas de la gestación[18]. Sin embargo, en pacientes ya tratadas con PTU, sin problemas, no está claro el beneficio de cambiar o mantener el fármaco[18].

El uso de yodo radiactivo está absolutamente contraindicado durante el embarazo por sus efectos deletéreos sobre el tiroides fetal y la posible teratogenicidad[83]. En caso necesario se puede considerar la tiroidectomía aunque la morbilidad es mayor en comparación con las mujeres no embarazadas[84].

En pacientes con enfermedad de Graves, generalmente, en el primer trimestre, los síntomas aumentan debido a la estimulación de la glándula tiroidea por hCG además de la acción de los anticuerpos TRAb (del inglés *Thyroid Receptor Antibodies*)[85]. En segundo y tercer trimestre se produce mejoría, porque las concentraciones tanto de HCG como de TRAb disminuyen[86, 87]. Sin embargo, los anticuerpos TRAbs atraviesan la placenta, más conforme avanza la gestación y según su concentración pueden inducir una estimulación anormal de la glándula tiroidea fetal y causar hipertiroidismo fetal y neonatal y complicaciones como taquicardia fetal, restricción del crecimiento intrauterino, muerte fetal intrauterina,

parto pretérmino o hipertiroidismo neonatal con sintomatología florida [88–90]. En una revisión sistemática de 20 estudios se concluye que el nivel más bajo de TRAb materno que conduce a tirotoxicosis neonatal es de 4.4 U/L que corresponde a 3.7 veces el límite superior de la normalidad[91]. Abeillon-du Payrat et al describen una evidencia similar. En su estudio, todos los recién nacidos hipertiroideos nacieron de madres con niveles de TBII >5 UI/l (TBII del inglés, *thyroid-binding inhibitory immunoglobulin*) en el segundo trimestre (sensibilidad, 100% y especificidad, 43%)[92].

### 1.2.3 Déficit de yodo

Tanto el déficit como el exceso de yodo, se pueden acompañar de alteración de la función tiroidea[93, 94]. La deficiencia de yodo es un problema importante de salud pública a nivel mundial y aunque el estado nutricional ha mejorado en los últimos 5 años [95], 47 países continúan teniendo problemas. En España, en el estudio Di@betes, en una muestra representativa de más de 5000 individuos mayores de 18 años, la mediana de UIC fue de 117 µg/L, por lo que se puede considerar que España es un país con ingesta adecuada de yodo. Pero este valor está muy cerca del punto de corte y no se puede garantizar que los grupos con mayor necesidad de yodo tengan la ingesta requerida[96].

**La deficiencia grave de yodo** durante el embarazo tiene un gran impacto en los resultados perinatales y el sistema nervioso fetal. La afectación fetal es más grave que en el hipotiroidismo materno de otras causas, porque el déficit de yodo afecta la síntesis de hormonas tiroideas tanto maternas como fetales[18]. Se asocia con una variedad de efectos adversos, que incluyen bocio, cretinismo, hipotiroidismo neonatal, retraso del crecimiento y un mayor riesgo de pérdida del embarazo, mortalidad perinatal y mortalidad infantil[97, 98]. En áreas endémicas, el cretinismo puede

afectar hasta 5–15% de la población[99]. El cretinismo siempre se asocia con un deterioro significativo de la función mental (cociente intelectual alrededor de 30) y defectos en la audición, el habla, la postura, la marcha, la función tiroidea y el crecimiento[100]. Además, en las áreas endémicas, el 5-15% de los niños no cretinos tendrán una función mental deteriorada con un coeficiente intelectual de 50 a 69[100]. En situaciones de deficiencia grave de yodo, la administración de suplementos de yodo en el embarazo mejora las concentraciones de T4 materna[98] y en paralelo disminuye la tasa de cretinismo en la descendencia[101].

En **déficits más leves de yodo** la adaptación tiroidea consigue una producción de hormona en el rango normal a expensas de aumento del tamaño glandular y con los años, evolución a actividad autónoma e hipertiroidismo[93, 94, 102, 103]. Aunque la repercusión sobre el feto del déficit materno de yodo leve a moderado es menor, se relaciona también con un retraso en el puntaje verbal, la comprensión lectora y el coeficiente intelectual en la descendencia a los 8-9 años[104], incluso cuando los niños tienen una ingesta adecuada de yodo durante la infancia[105].

El **exceso de yodo** también puede provocar problemas, como mayor riesgo de hipotiroidismo, autoinmunidad tiroidea y cambio en la distribución de los tipos de cáncer de tiroides observados, con menor presentación de tumores foliculares y anaplásicos [106]. En la gestación, el exceso de yodo también puede ocasionar disfunción tiroidea fetal. Uno de los estudios poblacionales más relevantes describió que la ingesta excesiva de yodo (excreción urinaria de yodo  $>500 \mu\text{g/L}$ ) se asoció con un aumento de 2.17 veces el riesgo de hipotiroidismo subclínico y 2.85 veces el de hipotiroxinemia aislada [107]. La recomendación de la OMS, también recogida por la ATA, indica no superar una ingesta diaria de yodo (dieta + suplementos) de  $500 \mu\text{g}$  [18].

### 1.2.4 Autoinmunidad tiroidea en el embarazo

En personas con autoinmunidad tiroidea, la respuesta humoral incluye anticuerpos dirigidos contra la peroxidasa tiroidea (TPO) y la Tg, además de TRAb que pueden tener acción tanto estimulante como inhibidora.

La autoinmunidad tiroidea es más común en mujeres que en hombres y afecta al 5–20% de la población femenina en edad fértil[108]. En poblaciones no seleccionadas de mujeres embarazadas, la frecuencia de anticuerpos contra la TPO (TPOAb, del inglés *thyroperoxidase antibody*) y/o anticuerpos contra la tiroglobulina (TgAb, del inglés *thyroglobulin antibody*) oscila entre el 2% al 17%[16, 18, 109, 110]. Durante el embarazo, los autoanticuerpos tiroideos disminuyen con la progresión del mismo[111, 112], siendo su prevalencia más baja en segundo y tercer trimestres[113].

La relevancia de la autoinmunidad tiroidea en embarazo se deriva en primer lugar de su asociación con disfunción tiroidea. Así en un estudio que incluyó 1030 mujeres, 164 (18.9%) de ellas tuvieron TPO positivos asociados a normofunción. Sin embargo, en comparación con las mujeres embarazadas eutiroideas con anticuerpos TPO negativos, la concentración media de T4L y TSH fue significativamente diferente: las mujeres con TPO positivos tuvieron una T4L más baja y una TSH más alta[114].

En 2016, el estudio de Blumenthal en 1069 mujeres, objetivó una gran contribución de la autoinmunidad tiroidea a la presencia de disfunción tiroidea. La prevalencia de hipotiroidismo subclínico definido como TSH >2.5 mUI/l fue 9.6%. De estas mujeres, 44.7% tenían positividad para TPO y 31.1% para Tg (27.1% tenían positividad para ambos anticuerpos)[115]. Debido al riesgo de presentar disfunción, se recomienda monitorizar la función tiroidea en estas mujeres a lo largo del embarazo y postparto[16, 17].



Además de la relevancia de la autoinmunidad tiroidea por estar asociada a disfunción, también podría tener relevancia por sí misma, estando asociada a evolución desfavorable (sobre todo mayor frecuencia de abortos y parto pretérmino). Así, el estudio de Stagnaro-Green describió que las mujeres embarazadas eutiroideas con positividad para TPOAb tenían el doble de abortos espontáneos que las mujeres eutiroideas sin TPOAb [116]. Un meta-análisis reciente de estudios de cohorte confirmó este punto: la presencia de autoanticuerpos tiroideos se asociaba a un riesgo de aborto espontáneo aproximadamente tres veces más alto. Además, los dos grupos difirieron también en la prevalencia de parto pretérmino (14% en las mujeres eutiroideas con TPO positivos vs 3.3% en aquellas que no los presentaban[117]).

## 1.3 El sexo como variable modificadora de efecto ante la enfermedad

### 1.3.1 Fuera de la gestación

El sexo es una variable clínica fundamental para describir y explicar resultados heterogéneos de las enfermedades[118]. Actualmente, es un requisito del NIH (del inglés *National Institutes of Health*) que todos los proyectos de investigación traten el sexo como una variable biológica[119] y en la misma línea, son varias las revistas científicas que suscriben que los resultados de investigación también la deben considerar. Un ejemplo de ello sería el posicionamiento de Surgery Journal Editors Group [120]. Mauvais-Jarvis et al revisaron la importancia del sexo como variable desde varios aspectos para concluir que médicos e investigadores consideren esta variable en sus trabajos como paso necesario y fundamental hacia la medicina de precisión[121].

Hay diferencias según sexo tanto a **nivel celular** como del individuo

intacto. Por ejemplo, las células madre del músculo esquelético derivadas de mujeres regeneraron tejido nuevo más rápidamente que las de los hombres[122] y en la misma línea, hay estudios que describen diferencias según sexo en las células de músculo liso vascular[123–125].

A nivel del **individuo intacto** el sexo es una variable clínica relevante a considerar en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de muchas enfermedades[126]. Las enfermedades endocrinológicas no son una excepción. Así, las mujeres están afectas con mayor frecuencia por alteraciones metabólicas y endocrinológicas y la evolución es diferente[127, 128]. En mujeres con acromegalia, la enfermedad se presenta más tarde en la vida, hay mayor retraso en el diagnóstico, presentan comorbilidades con mayor frecuencia y peor calidad de vida[129].

Kautzky-Willer et al han recopilado las diferencias por sexo en riesgo, fisiopatología y complicaciones de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Las diferencias van desde la mayor frecuencia de IFG (del inglés *impaired fasting glucose*) aislada en hombres e IGT (del inglés *impaired glucose tolerance*) aislada en mujeres, hasta la mayor pérdida de años de vida asociada a diabetes en mujeres, pasando por la mayor rapidez de progresión de la enfermedad renal en hombres[130].

Por lo que se refiere a disfunción tiroidea, se calcula que a nivel mundial están afectadas unos 200 millones de personas y la prevalencia es 5 veces superior en las mujeres [128, 131] lo que se atribuye al efecto de los estrógenos y a los cambios cíclicos hormonales. Por ejemplo, en uno de los estudios, la prevalencia era más alta en mujeres tanto para hipotiroidismo (10.52% vs 3.02%) como hipertiroidismo (1.47% vs 0.54%) [132]. En el meta-análisis de Malboosbaf las mujeres también

presentaban una mayor prevalencia de bocio, más prominente en áreas con deficiencia de yodo[133]. También las mujeres presentan con mayor frecuencia enfermedad de Graves y cáncer de tiroides[134–136]. La mayor frecuencia de autoinmunidad tiroidea en mujeres está en línea con la mayor prevalencia de otras enfermedades autoinmunes [137, 138].

### 1.3.2 En gestación

#### 1.3.2.1 Sin relación con el tiroides

A nivel **fisiológico**, los fetos femeninos presentan características diferentes como ser más resistentes a la insulina al nacer[139, 140], tener un metabolismo placentario de vitamina D diferente[141] y una mayor sensibilidad de la placenta a la acción relajante del sulfato de magnesio[142].

Asimismo, el sexo del feto está claramente asociado a la evolución y complicaciones del embarazo y también puede tener un impacto en la salud y el bienestar maternos durante y después del mismo[143]. Por ejemplo se ha descrito que el sexo femenino del feto se asocia a un aumento de las enfermedades hipertensivas del embarazo incluyendo preeclampsia[144, 145] aunque algunos estudios son discrepantes[146].

Sin embargo, para otras complicaciones, es más habitual que sea el sexo masculino el que se asocia a evolución desfavorable del embarazo (Tabla 7)[147, 148]. La placenta femenina parece ser más resistente a los insultos que la placenta masculina, lo que sugiere que los desequilibrios biológicos maternos que afectan el crecimiento fetal pueden afectar a los fetos de manera diferente según sexo[149].

Tabla 7: Resultados gestacionales en función del sexo del feto en población obstétrica general

Característica	Feto masculino (n=55,891) (%)	Feto femenino (n=53,104) (%)	OR; 95% IC
DMG	6.1	5.8	1.1; 1.01-1.12
Fallo en la progresión del parto	1.6	1.3	1.2; 1.1–1.3
♦ primera etapa	1.9	1.4	1.4; 1.3–1.5
♦ segunda etapa			
Prolapso de cordón	0.4	0.3	1.3; 1.1–1.6
Cordón nual	15.8	14.0	1.2; 1.1–1.2
Parto por cesárea	8.7	7.9	1.1; 1.06–1.16
Macrosomía	5.9	3.1	2.0; 1.8-2.1
Apgar<7			
♦ al 1min	4.6	3.5	1.3; 1.3–1.4
♦ a 5 min	0.6	0.5	1.3; 1.1–1.6

Fuente: Según Sheiner (2004)[148].

Abreviaturas: DMG (Diabetes mellitus gestacional), OR (*odds ratio*), IC (intervalo de confianza).

### 1.3.2.2 En relación con el tiroides

A nivel **fisiológico**, se describió que la maduración del eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo es más precoz en los fetos femeninos. El eje está más maduro al nacer que en los masculinos y los autores sugieren que es necesario reevaluar los rangos de referencia de estos parámetros según el sexo, especialmente en los primeros meses de vida y hasta el primer año[150].

También hay evidencia de que la asociación de las alteraciones tiroideas con los resultados gestacionales, difiere según sexo fetal. Así, Miñambres et al observaron que, en las mujeres tratadas con LT4 desde antes del embarazo, hubo una asociación negativa entre la tirotrópina del primer trimestre y la ratio de sexo al nacer. La TSH media del primer trimestre fue mayor en los embarazos de fetos femeninos (3.27 vs 2.52 mUI/L,  $p < 0.025$ ) y cuando la TSH media era  $\geq 5.00$  mUI/L el % de recién nacidos masculinos fue inferior[151].

Los niveles de T4L materna en mujeres eutiroideas en las semanas 12-14 están inversamente asociados con el peso al nacer, tanto para recién nacidos masculinos como femeninos pero la asociación inversa es más evidente en los masculinos[53, 152]. Este efecto es especialmente marcado en el tercer trimestre[53]. Una posibilidad es que dado que los fetos masculinos crecen más rápido que los fetos femeninos [149, 153], la exposición de sus células embrionarias a las alteraciones hormonales maternas sea mayor que en los fetos femeninos y, por lo tanto se afecten en mayor medida[149]. Ya se ha comentado la asociación negativa entre TSH y peso fetal y es de destacar que la asociación también es más pronunciada en niñas[53]. Curiosamente, a diferencia de la T4, la T3 se asocia a mayor peso al nacer, sin diferencias según el sexo fetal[53].

Por otro lado, el impacto del hipotiroidismo congénito en la maduración esquelética fetal también varía según el sexo fetal. Entre los RN con hipotiroidismo congénito, los niños tienen el doble probabilidades que las niñas de no tener epífisis visibles de la rodilla en el momento del diagnóstico. En cambio, la asociación de hipotiroidismo congénito con embarazo prolongado y con alto peso al nacer es similar en niños y niñas[154].

También en alteraciones neuropsicológicas se han descrito diferencias según sexo. Así Andersen et al observaron que la hipotiroxinemia materna aislada se asocia con desórdenes del espectro autista y déficit de atención-hiperactividad en niñas pero no en niños[155].

## 2 **Hipótesis**

---

En mujeres gestantes con enfermedad tiroidea:

1. La asociación del estado tiroideo materno con los resultados gestacionales difiere según el trimestre de gestación y el sexo del feto.
2. Los resultados gestacionales son más desfavorables en las gestaciones de fetos masculinos.

### 3 **Objetivos**

---

En mujeres gestantes con enfermedad tiroidea:

#### Objetivo principal

1. Evaluar la asociación del estado tiroideo materno (valorado por trimestres o globalmente durante el embarazo) con los resultados gestacionales.

#### Objetivos secundarios

2. Evaluar si los fetos de sexo femenino presentan resultados gestacionales más favorables.
3. Evaluar el sexo del feto como variable modificadora de efecto de la relación entre estado tiroideo materno y resultados gestacionales.

## 4 Metodología

---

Análisis retrospectivo de la cohorte de mujeres con enfermedad tiroidea atendidas en la Clínica de Enfermedades Endocrinológicas y Gestación del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. La cohorte se inició en 1995 y los datos de asistencia clínica habitual se recogen de forma sistemática.

### 4.1 Métodos de laboratorio

TSH. Desde 2010 la determinación se realiza por inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) de tipo no competitivo en un sistema Architect (Abbott, IL 60064, USA).

FT4. Desde 2010 la determinación se realiza por inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) de tipo no competitivo en un sistema Architect (Abbott, IL 60064, USA).

Anticuerpos antiTPO y antiTg. Desde 2010 La determinación de anticuerpos antiTPO y anti Tg se realiza con kits comerciales de ELISA (QUANTA Lite Thyroid T and TPO; INOVA Diagnostics, Inc., San Diego, CA), según las instrucciones del fabricante y expresándose los resultados como positivos para valores  $\geq 100$ .

### 4.2 Definición de variables

La definición de las características maternas y resultados gestacionales se indica a continuación. En todas las variables se consideró la posibilidad de dato desconocido.

#### 4.2.1 Características maternas



#### 4.2.1.1 Generales

- Edad: en años, al inicio de la gestación
- Antropometría materna (peso, altura e índice de masa corporal (IMC) antes del embarazo)
- Etnia materna: caucásica/no caucásica
- Hábito tabáquico durante el embarazo: ausencia de hábito tabáquico al inicio del embarazo, hábito tabáquico finalizado durante el embarazo, hábito tabáquico activo durante el embarazo
- Diabetes mellitus: no/gestacional/pregestacional
- TPAL:
  - ♦ Número de partos a término
  - ♦ Número de partos pretérmino
  - ♦ Número de abortos
  - ♦ Número de hijos vivos

#### 4.2.1.2 En relación al tiroides

- Edad gestacional al iniciar seguimiento en la Clínica de Enfermedad Endocrinológica y Gestación: en semanas
- Situación hormonal por la que es seguida durante la gestación:
  - ♦ Hipertiroidismo
  - ♦ Hipotiroidismo de cualquier etiología
- Enfermedad tiroidea inicial

##### **En mujeres tratadas con hormona tiroidea**

- ♦ Hipotiroidismo primario
- ♦ Hipotiroidismo hipofisario/hipotalámico
- ♦ Enfermedad de Graves
- ♦ Adenoma tiroideo/Bocio multinodular (BMN)
- ♦ Carcinoma tiroideo (Carcinoma diferenciado de tiroides (CDT)/ Carcinoma medular de tiroides (CMT))

- ♦ Hashitoxicosis/hipertiroidismo no filiado
- ♦ Baja reserva tiroidea (tiroiditis de Quervain, hipotiroidismo subclínico oscilante)
- ♦ Síndrome de Pendred/hipotiroidismo congénito

#### **En mujeres seguidas por hipertiroidismo**

- ♦ Enfermedad de Graves
  - ♦ Adenoma tiroideo/BMN
  - ♦ Hashitoxicosis/hipertiroidismo no filiado
  - ♦ Hipotiroidismo primario
  - ♦ Continuación de disfunción tiroidea postparto
- Autoinmunidad antitiroidea (TPOAb/TgAb/TRAb): sí/no
  - Diagnóstico en relación con la gestación actual (antes/durante)
  - Tiempo de evolución del hipotiroidismo hasta el inicio de la gestación: años
  - Tratamiento recibido antes de la gestación:
    - ♦ Fármacos antitiroideos (PTU/MTZ/CBZ)
    - ♦ Radioyodo
    - ♦ Cirugía
    - ♦ LT4
  - Valoración del estado hormonal tiroideo (**ver Anexo A**)

#### **4.2.2 Características y resultados de la gestación**

- Edad gestacional al parto: semanas
- Tipo de parto:
  - ♦ Parto espontáneo: sí/no
  - ♦ Parto por cesárea, electiva y de recurso: sí/no
- Gestación múltiple: sí/no
- Sexo fetal: sexo asignado al nacer, masculino/femenino
- Incremento ponderal gestacional (IPG): calculado según el último peso antes del parto menos el peso pregestación (cálculo ajustado

linealmente para una edad gestacional de 40 semanas)

- Enfermedad hipertensiva del embarazo (EHE): Tensión arterial ( $\geq 140/90$  mmHg, en dos ocasiones separadas  $\geq 6$ h, iniciada a una edad gestacional  $\geq 20$  semanas)
- Preeclampsia: Tensión arterial ( $\geq 140/90$  mmHg, en dos ocasiones separadas  $\geq 6$ h, iniciada a una edad gestacional  $\geq 20$  semanas) además de una de las siguientes condiciones: Proteinuria ( $>300$  mg/24h, cociente proteína/creatinina en orina  $>0.3$ , prueba de orina con tira reactiva  $\geq 2+$ )[156].
- Sufrimiento fetal, definido como: pH en calota fetal anormal, pH  $<7.25$ [157], sí/no
- Prematuridad: edad gestacional al parto  $<37$  semanas de gestación cumplidas, sí/no
- Apgar anormal: puntuación de test de Apgar a 1 y 5 min  $<7$ [158], sí/no
- pH AN en arteria de cordón,  $<7.1$ [159], sí/no
- Macrosomía: peso al nacer  $\geq 4000$  g, sí/no
- Recién nacido PEG: peso al nacer  $<$ percentil 10 para la edad gestacional y sexo[160], sí/no
- Recién nacido GEG: peso al nacer  $>$ percentil 90 para la edad gestacional y sexo[160], sí/no
- Ictericia neonatal tributaria de tratamiento: sí/no
- Aborto: pérdida fetal antes de una edad gestacional compatible con viabilidad (diferente según año de nacimiento)
  - ♦ Antes de 1991:  $<28$  semanas completas
  - ♦ 1991 - 1994:  $<26$  semanas completas
  - ♦ 1995 – 1999:  $<24$  semanas completas
  - ♦ Desde 2000 en adelante:  $<23$  semanas completas

- Mortalidad perinatal: muerte intraútero o hasta los 28 días posparto, en una edad gestacional compatible con viabilidad (diferente según el año)
  - ♦ Antes de 1991: a las 28 semanas completas o más
  - ♦ 1991 - 1994: a las 26 semanas completas o más
  - ♦ 1995 – 1999: a las 24 semanas completas o más
  - ♦ Desde 2000 en adelante: a las 23 semanas completas o más

## **4.3 Análisis estadístico**

### **4.3.1 General**

- El análisis estadístico se ha realizado con el paquete de software SPSS versión 26.0.
- Los resultados descriptivos se presentan como media y desviación estándar (DE) o P50 (P25-P75) para variables continuas, según su distribución sea normal o no normal.
- La normalidad de los datos se testó con el Test Kolmogorov-Smirnov.
- Los datos categóricos se expresan como porcentajes.
- La comparación entre grupos se hizo mediante test de Ji-cuadrado para variables cualitativas y para variables cuantitativa mediante T-test/Mann-Whitney o ANOVA/Kruskal Wallis según la distribución de los datos y el número de grupos.
- Se estableció como nivel de significación un valor de p bilateral  $<0.05$ .

### **4.3.2 Predictores independientes de resultados gestacionales**

- Para valorar asociación de variables clínicas y analíticas con los resultados de interés, en primer lugar, se realizó un análisis descriptivo bivalente de los predictores potenciales según el resultado gestacional estudiado.
- Se realizó un análisis multivariante introduciendo las variables

asociadas por debajo del punto de corte en el análisis bivalente. En el caso de las mujeres tratadas con hormona tiroidea se utilizó una  $p < 0.200$  y en las mujeres seguidas por hipertiroidismo una  $p < 0.150$  (debido a un número más pequeño de mujeres seguidas por hipertiroidismo, se utiliza un punto de corte de  $p$  más bajo en el análisis bivalente para adecuarlo a la menor potencia estadística del análisis multivariante en este grupo)

- El análisis multivariante utilizó un método *backward* (regresión lineal múltiple para variables cuantitativas, regresión logística para variables cualitativas dicotómicas y regresión logística multinomial para variables cualitativas de tres categorías).
- Las variables que se consideraron como potencialmente predictoras fueron:
  - ♦ Para **todos** los resultados clínicos de gestación:  
Características maternas: Etnia, edad, antropometría (talla y categoría de IMC previa al embarazo), diabetes, embarazo previo, gestación múltiple, hábito tabáquico, autoinmunidad tiroidea, y estado hormonal tiroideo. El estado hormonal tiroideo se ha valorado como presencia de hipo/hipertiroidismo (no/ subclínico/ clínico) en cada trimestre y durante algún momento del embarazo.
  - ♦ Para **peso al nacer, macrosomía, neonato GEG y neonato PEG**, se construyeron variantes de los modelos de hipo/hipertiroidismo teniendo en cuenta la TSH correspondiente. En los modelos que utilizan hipo/hipertiroidismo en cada trimestre se consideró la TSH media trimestral y en los modelos que usan hipo/hipertiroidismo en algún momento del embarazo se consideró la TSH media global. Cuando las asociaciones en el análisis bivalente tenían una  $p$  por debajo del punto de corte, se hicieron dos modelos adicionales para cada variable (añadiendo la TSH por trimestres o global al

modelo con hipo/hipertiroidismo o utilizando la TSH en sustitución de las variables de hipo/hipertiroidismo). Los resultados de estos modelos no se incluyen en el resumen.

- ♦ Al ser el **sexo fetal** una variable esencial del objetivo primario, se introdujo en todos los modelos multivariantes, añadiendo un ítem de interacción con autoinmunidad o estado hormonal tiroideo materno en un período determinado si estas variables estaban asociadas por debajo del punto de corte en el análisis bivariante. Para los resultados maternos, se utilizó el sexo del feto con mayor riesgo conocido para el resultado específico (masculino para DMG o cesárea[148], femenino para EHE[145]) y en las gestaciones múltiples, se calculó una variable de sexo fetal concordante para ser utilizada en el análisis de resultados fetales (sí, cuando todos los fetos eran del mismo sexo/ no, cuando había fetos de sexo diferente).
- ♦ Se introdujeron algunas variaciones en los modelos que se acaban de especificar según la variable de resultado:
  - Para **DMG**, se excluyeron las mujeres con diabetes tipo 1 o tipo 2 previa, así como aquellas con finalización de la gestación antes de las 12 semanas.
  - Para **EHE**, la HTA crónica se incluyó entre las variables potencialmente predictoras.
  - Para **aborto**, únicamente se consideró la diabetes pregestacional y el estado hormonal tiroideo en el primer trimestre y sin la interacción con sexo del feto porque no se suele disponer de esta información en caso de aborto.
  - Para **peso al nacer**, la edad gestacional al parto se incluyó entre las variables potencialmente predictoras.
- Cuando el término de interacción por sexo tuvo una p por debajo del

punto de corte del análisis bivalente, se construye un modelo predictivo independiente según sexo.

- En la tabla, se muestran únicamente las variables incluidas de forma significativa o con significación límite en el último paso de la regresión logística con  $p < 0.10$ .

## 5 **Resultados**

---

### 5.1 **Mujeres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo**

#### 5.1.1 **Características y estado tiroideo materno**

Un total de 700 mujeres embarazadas tratadas con hormona tiroidea fueron atendidas durante el período de 1986 a 2014.

La tabla 8 muestra las características de estas mujeres globalmente y según sexo del feto. Las características principales son las siguientes: 63.3% normopeso antes del embarazo, 19.0% diabetes pregestacional (DM 1/DM 2), 64% embarazo previo, 3% gestación múltiple, 93.4% de los diagnósticos realizados antes de la gestación actual, 72.4% con autoinmunidad tiroidea. La enfermedad inicial era en primer lugar, hipotiroidismo primario (61.8%) seguida de enfermedad de Graves y carcinoma tiroideo (19.7% y 10.1% respectivamente).

Las características maternas no difirieron según el sexo del feto excepto en el hábito tabáquico a expensas de mayor frecuencia de suspensión durante el embarazo en las madres embarazadas de un feto femenino (11.1% vs 5.5%).



Tabla 8. Características generales de las mujeres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo, globalmente y según sexo del feto

Característica		% o P50 (P25, P75)			P (sexo masculino vs femenino)
		Global N=700	Sexo femenino N=302	Sexo masculino N=300	
Generales	Etnia no caucásica (%)	10.6	12.0	9.1	0.3
	Edad (años)	34 (31; 37)	33 (31; 36)	34 (30; 36)	0.305
	Talla materna (cm)	163 (158; 167)	163 (157; 167)	163 (158; 167)	0.915
	Categoría de IMC pregestacional (%)				0.645
	• Bajo peso	1.9	2.0	1.7	
	• Normopeso	63.3	63.6	63.0	
	• Sobrepeso	22.8	21.1	24.6	
	• Obesidad	12.0	13.3	10.8	
	Diabetes (%)				0.229
	• No	81.0	83.8	80.0	
	• Diabetes pregestacional (DM1/DM2)	19.0	16.2	20.0	
	Gestación previa (%)	64	60.3	64.4	0.301
	Gestación múltiple (%)	3.0	2.3	3.0	0.603
Edad gestacional a la primera visita (semana)	8 (1; 14)	9 (1; 14)	10 (1; 16)	0.190	
Hábito tabáquico (%)				0.044	
• No	80.6	78.9	82.5		
• Suspendido	8.3	11.1	5.5		
• Fumadora activa	11.0	10.1	12		

De la enfermedad tiroidea	Enfermedad tiroidea inicial				0.773
	• Hipotiroidismo primario	61.8	63.5	62.3	
	• Hipotiroidismo hipofisario/hipotalámico	1.4	2.0	1.3	
	• Enfermedad de Graves	19.7	20.5	18.0	
	• Adenoma tiroideo/BMN	3.8	3.0	3.9	
	• Carcinoma tiroideo (CDT/CMT)	10.1	8.6	9.6	
	• Hashitoxicosis/hipertiroidismo no filiado	0.7	0.6	1.0	
	• Baja reserva tiroidea (tiroiditis de Quervain, hipotiroidismo subclínico oscilante)	1.7	1.3	3.0	
	• Síndrome de Pendred/congénito	0.4	0.3	0.7	
	Diagnóstico antes de la gestación actual (%)	93.4	93.3	93.0	0.871
	Diagnóstico antes de la gestación actual, <1 año postembarazo (%)	14.4	13.1	15.9	0.354
	Autoinmunidad tiroidea (%)	72.4	74.2	73.4	0.835
	Tratamiento previo en algún momento (%)				
– Fármacos antitiroideos	18.9	19.9	17.1	0.375	
– Cirugía	18.6	16.2	18.0	0.563	
– Yodo radioactivo	25.4	23.5	24.8	0.705	
– LT4	89.9	89.7	90	0.914	
Tratamiento con LT4 al inicio del embarazo (%)	88.0	87.2	88.2	0.719	
Tiempo de evolución del hipotiroidismo (años)	4 (1.5; 8)	4 (1.5; 8)	4 (1.5; 8)	0.968	

Abreviaturas: IMC (índice de masa corporal), DM1 (Diabetes mellitus tipo 1), DM2 (Diabetes mellitus tipo 2), BMN (Bocio multinodular), CDT (Carcinoma diferenciado de tiroides), CMT (Carcinoma medular de tiroides), LT4 (Levotiroxina)

En la tabla 9 se presentan las características del estado hormonal tiroideo de estas mujeres antes y durante el embarazo. El valor medio de TSH de la última analítica pregestación fue 2.11 mUI/L y en cada trimestre fue de 3.0 mUI/L, 2.16 mUI/L y 1.54 mUI/L respectivamente.

En la analítica antes de la gestación, 15.7% de las mujeres estaban hipertiroideas y en primer, segundo y tercer trimestre las cifras fueron de 7.9%, 11.4% y 19.6% respectivamente. Las cifras correspondientes de hipotiroidismo fueron 17.5% antes de la gestación y 41.4%, 23.1% y 8.1% en primer, segundo y tercer trimestre respectivamente. Las cifras de hiper e hipotiroidismo en algún momento del embarazo fueron 24.2% y 55.3% respectivamente.

No se observaron diferencias en el estado hormonal tiroideo de las madres de fetos masculinos o femeninos salvo en la analítica pregestación, donde la frecuencia de hipertiroidismo era más frecuente en las mujeres embarazadas de un feto femenino.

Tabla 9. Características del estado hormonal tiroideo de las mujeres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo, globalmente y según sexo del feto

Característica	% o P50 (P25, P75)			
	Global	Femenino	Masculino	P entre sexos
<b>Última analítica pregestación</b>				
Tratamiento con LT4 (%)	86.4	87.0	85.9	0.696
TSH (mUI/L)	2.11 (0.70;4.00)	2.04 (0.56;4.06)	2.13 (0.80;4.15)	0.492
Estado hormonal tiroideo (%)				0.025
• Hipertiroidismo				
- No	84.3	81.0	87.8	
- Subclínico	8.7	12.5	4.8	
- Clínico	7.0	6.5	7.4	
• Hipotiroidismo				0.198
- No	82.6	83.8	80.9	
- Subclínico	12.6	9.7	14.9	
- Clínico	4.9	6.5	4.3	
<b>Primer trimestre</b>				
Tratamiento con LT4 (%)	94.8	94.2	94.8	0.738
TSH media (mUI/L)	3.0 (1.39;5.01)	3.11 (1.49;5.37)	3.11 (1.56;4.82)	0.871
Estado hormonal tiroideo (%)*				0.695
• Hipertiroidismo				
- No	92.1	93.6	92.2	
- Subclínico	4.2	4.2	4.3	
- Clínico	3.7	2.3	3.5	
• Hipotiroidismo				0.401

- No	58.5	58.3	55.9	
- Subclínico	31.9	30.7	35.5	
- Clínico	9.5	11.0	8.6	
<b>Segundo trimestre</b>				
Tratamiento con LT4 (%)	97.3	96.3	98.5	0.109
TSH media (mUI/L)	2.16 (1.09;3.51)	2.15 (1.10;3.43)	2.28 (1.08;3.52)	0.874
Estado hormonal tiroideo (%)*				
• Hipertiroidismo				0.413
- No	88.7	89.3	88.2	
- Subclínico	8.8	8.9	8.2	
- Clínico	2.6	1.8	3.6	
• Hipotiroidismo				0.546
- No	77.0	75.4	77.5	
- Subclínico	17.4	17.9	17.9	
- Clínico	5.7	6.8	4.6	
<b>Tercer trimestre</b>				
Tratamiento con LT4 (%)	98.9	98.2	99.6	0.106
TSH media (mUI/L)	1.54 (0.60;2.7)	1.65 (0.52;2.78)	1.39 (0.62;2.62)	0.555
Estado hormonal tiroideo (%)*				
• Hipertiroidismo				0.912
- No	80.5	80.1	80.7	
- Subclínico	17.3	17.7	16.8	
- Clínico	2.3	2.1	2.6	
• Hipotiroidismo				0.711
- No	91.9	91.1	92.3	
- Subclínico	7.0	7.4	6.9	
- Clínico	1.1	1.4	0.7	

	En la globalidad del embarazo **			
TSH media (mUI/L)	2.55 (1.45;3.79)	2.65 (1.51;3.91)	2.58 (1.66;3.69)	0.677
• Hipertiroidismo				0.323
- No	75.8	75.5	76.9	
- Subclínico	18.2	19.6	15.7	
- Clínico	6.0	4.9	7.4	
• Hipotiroidismo				0.556
- No	44.7	44.5	44.1	
- Subclínico	40.2	38.8	42.4	
- Clínico	15.1	16.7	13.5	

\* Para valorar el estado de hipo/hipertiroidismo en un determinado período, se ha utilizado la analítica con mayor alteración durante el mismo; durante la gestación algunas pacientes han presentado estados de hipo e hipertiroidismo en el mismo período (ver métodos)

\*\*Se ha valorado el estado de hipo/hipertiroidismo en algún momento del embarazo (ver métodos)

## 5.1.2 Resultados maternos

### 5.1.2.1 Incremento ponderal según IOM

En esta cohorte de mujeres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo, el IPG según IOM corregido para un edad gestacional de 40 semanas fue insuficiente en 25.1%, adecuado en 35.6%, excesivo en 39.3%. En el análisis bivariante, las características clínicas asociadas a IPG según IOM fueron: etnia no caucásica, categoría de IMC previa al embarazo, diabetes, gestación única, hábito tabáquico e hipertiroidismo e hipotiroidismo maternos en primer trimestre.

Se construyó un primer modelo de regresión multinomial multivariante con estas variables, junto con el sexo fetal y un término de interacción de esta variable con hipo e hipertiroidismo en primer trimestre, fueron 6 las características que quedaron incluidas en el último paso para predicción de IPG según IOM: etnia no caucásica, categoría de IMC previa al embarazo, diabetes, gestación única, sexo del feto y con significación límite el hipotiroidismo materno en primer trimestre (Tabla 10).

Para IPG insuficiente, las variables independientes fueron: etnia no caucásica, diabetes gestacional y pregestacional, hipotiroidismo clínico en primer trimestre, gestación única y sexo masculino. Todos los factores estaban positivamente asociados con un IPG insuficiente con la excepción de la diabetes pregestacional y la gestación única. La OR para hipotiroidismo clínico fue 3.072 (IC 95% 1.226-7.695) y para sexo masculino 2.328 (IC 95% 1.315-4.122).

Para IPG excesivo, las variables independientes fueron sobrepeso/obesidad pregestación y diabetes gestacional (significación límite) y pregestacional. Todas las variables predictoras con excepción de

DMG se asociaron positivamente con IPG excesivo.

En el modelo que utilizaba el estado tiroideo global durante el embarazo, el estado hipertiroideo materno se asoció a IPG según IOM en el análisis bivariante, pero no quedó incluido en el modelo multivariante.



Tabla 10. Variables independientes para **IPG insuficiente o excesivo según IOM 2009** en mujeres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo\*. Estado hormonal tiroideo valorado por **trimestres individuales**

Variables	IPG insuficiente			P global	IPG excesivo		
	OR	P	IC 95%		OR	P	IC 95%
Etnia no caucásica	2.960	0.020	1.185-7.393	0.03	1.024	0.960	0.406-2.581
IMC				<0.001			
• Bajo peso	0.702	0.765	0.069-7.151		1.831	0.483	0.338-9.912
• Normopeso (categoría referencia)	1	-	-		1	-	-
• Sobrepeso	0.810	0.598	0.369-1.775		3.318	<0.001	1.812-6.079
• Obesidad	2.217	0.176	0.700-7.017		8.076	<0.001	3.096-21.067
Diabetes				<0.001			
• No (categoría referencia)	1	-	-		1	-	-
• Diabetes gestacional	2.364	<0.050	1.001-5.586		0.318	0.054	0.099-1.019
• Diabetes pregestacional (DM1/DM2)	0.402	0.048	0.163-0.993		1.765	0.049	1.003-3.105
Gestación única	0.199	0.023	0.049-0.800	0.002	3.510	0.294	0.336-36.651
Hipotiroidismo en primer trimestre				0.059			
• En objetivos (categoría referencia)	1	-	-		1	-	-
• Hipotiroidismo subclínico	1.273	0.443	0.688-2.357		1.607	0.082	0.942-2.743
• Hipotiroidismo clínico	3.072	0.017	1.226-7.695		1.376	0.529	0.509-3.726
Sexo del feto (masculino)	2.328	0.004	1.315-4.122	0.012	1.467	0.129	0.894-2.407

Abreviaturas: IPG (incremento ponderal gestacional), IOM (Instituto de Medicina), IMC (índice de masa corporal), DM1 (Diabetes mellitus tipo 1), DM2 (Diabetes mellitus tipo 2), OR (*odds ratio*), IC (intervalo de confianza).

\*Únicamente se muestran las variables incluidas en el último paso de la regresión logística (ver métodos).

### **5.1.2.2 Diabetes gestacional**

En esta cohorte de mujeres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo, el 11.4% presentaron DMG. En el análisis bivalente, las características clínicas asociadas a la misma fueron: etnia no caucásica, edad materna, talla materna, categoría de IMC previa al embarazo, autoinmunidad, hipertiroidismo e hipotiroidismo materno en primer trimestre e hipotiroidismo materno en segundo trimestre.

Se introdujeron estas variables en el modelo de regresión logística multivariante, junto con el sexo fetal y un término de interacción de esta variable con los estados de hipo e hipertiroidismo. Ninguna de estas variables quedó incluida en el último paso del modelo de regresión logística para predicción de DMG.

El estado hiper o hipotiroideo en algún momento del embarazo no se asoció a DMG en el análisis bivalente y no se construyó un modelo multivariante incluyéndolo.

### **5.1.2.3 Enfermedad hipertensiva del embarazo**

En esta cohorte, el 9.5% de las mujeres tuvieron EHE, y las características clínicas asociadas a la misma en el análisis bivalente fueron: HTA crónica, etnia no caucásica, categoría de IMC previa al embarazo, diabetes e hipotiroidismo materno en tercer trimestre.

Se construyó un modelo de regresión logística multivariante, junto con el sexo fetal y un término de interacción de esta variable con hipotiroidismo en tercer trimestre. Las variables incluidas en el último paso para predicción de EHE fueron: HTA crónica e hipotiroidismo materno en tercer trimestre (Tabla 11).

Tabla 11. Variables independientes para **enfermedad hipertensiva del embarazo** en mujeres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo\*.

Estado hormonal tiroideo valorado por **trimestres individuales**

Variables	Enfermedad hipertensiva del embarazo		
	OR	P	IC 95%
Enfermedad hipertensiva crónica	11.236	0.001	2.815-44.846
Hipotiroidismo en el tercer trimestre		0.030	
• En objetivos (categoría referencia)	1	-	-
• Hipotiroidismo subclínico	4.389	0.008	1.471-13.099
• Hipotiroidismo clínico	coeficiente extraño	0.999	coeficiente extraño

Abreviaturas: OR (*odds ratio*), IC (intervalo de confianza)

\*Únicamente se muestran las variables incluidas en el último paso de la regresión logística (ver métodos).

El estado hiper o hipotiroideo en algún momento del embarazo no se asoció a EHE en el análisis bivariante y no se construyó un modelo multivariante incluyéndolo.

#### 5.1.2.4 Parto por cesárea

En esta cohorte, la frecuencia de parto por cesárea fue de 33.3%, las características maternas asociadas al mismo en el análisis bivariante fueron: etnia no caucásica, edad, talla, categoría de IMC previa al embarazo, diabetes, hipertiroidismo en primer trimestre, hipotiroidismo en segundo trimestre, hiper e hipotiroidismo en tercer trimestre y los estados hiper e hipotiroideo en algún momento del embarazo.

Se construyó un primer modelo de regresión logística multivariante con las variables no específicas de tiroides, el estado hormonal tiroideo materno en los trimestres individuales, además de un término de interacción entre sexo fetal y las variables de estado hormonal tiroideo. Fueron 6 las características que estaban incluidas en el último paso para predicción de parto por cesárea: etnia no caucásica, edad, talla, categoría de IMC previa al embarazo, diabetes y, con significación límite, hipotiroidismo en tercer

trimestre a expensas de hipotiroidismo subclínico (OR 4.143, IC 95% 1.316-13.039)(Tabla 12).

Tabla 12. Variables independientes para **parto por cesárea** en mujeres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo\*. Estado hormonal tiroideo valorado por **trimestres individuales**

Variables	Parto por cesárea		
	OR	P	IC 95%
Etnia no caucásica	0.425	0.045	0.184-0.980
Edad materna	1.058	0.041	1.002-1.117
Talla materna	0.936	<0.001	0.902-0.971
IMC		0.004	
• Bajo peso	coeficiente extraño	0.999	coeficiente extraño
• Normopeso (categoría referencia)	1	-	-
• Sobrepeso	2.644	0.001	1.529-4.572
• Obesidad	1.924	0.072	0.944-3.924
Diabetes		<0.001	
• No (categoría referencia)	1	-	-
• Diabetes gestacional	0.863	0.716	0.390-1.911
• Diabetes pregestacional (DM1/DM2)	8.582	<0.001	4.773-15.430
Hipotiroidismo en el tercer trimestre		0.052	
• En objetivos (categoría referencia)	1	-	-
• Hipotiroidismo subclínico	4.143	0.015	1.316-13.039
• Hipotiroidismo clínico	1.105	0.937	0.094-13.045

Abreviaturas: IMC (índice de masa corporal), DM1 (Diabetes mellitus tipo 1), DM2 (Diabetes mellitus tipo 2), OR (*odds ratio*), IC (intervalo de confianza)

\*Únicamente se muestran las variables incluidas en el último paso de la regresión logística (ver métodos).

Se construyó un segundo modelo de regresión logística multivariante, sustituyendo en el modelo anterior el estado tiroideo en los trimestres individuales por hiper e hipotiroidismo en algún momento. Las variables de estado hormonal tiroideo en algún momento del embarazo no fueron significativas.

### 5.1.3 Resultados fetales

#### 5.1.3.1 Aborto

El 12.5% de las mujeres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo presentaron aborto y las características clínicas asociadas al mismo en el análisis bivalente fueron: edad materna, categoría de IMC previa al embarazo, diabetes pregestacional, gestación previa, gestación múltiple, hábito tabáquico e hipertiroidismo materno en primer trimestre (asociación positiva).

Se introdujeron estas variables en el modelo de regresión logística multivariante y las variables incluidas en el último paso para predicción de aborto fueron: edad materna, diabetes pregestacional, gestación múltiple y hábito tabáquico (Tabla 13).

Tabla 13. Variables independientes para **aborto** en mujeres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo\*. Estado hormonal tiroideo valorado por **trimestres individuales**

Variables	Aborto		
	OR	P	IC 95%
Edad materna	1.119	0.002	1.043-1.202
Diabetes pregestacional (DM1/DM2)	2.246	0.010	1.213-4.158
Gestación múltiple	2.656	0.022	1.148-6.145
Hábito tabáquico		0.037	
• No	1	-	-
• Suspendido	0.916	0.876	0.303-2.767
• Fumadora activa	2.623	0.011	1.244-5.527

Abreviaturas: IMC (índice de masa corporal), DM1 (Diabetes mellitus tipo 1), DM2 (Diabetes mellitus tipo 2), OR (*odds ratio*), IC (intervalo de confianza)

\*Únicamente se muestran las variables incluidas en el último paso de la regresión logística (ver métodos).

### 5.1.3.2 Edad gestacional al parto

La mediana de edad gestacional al parto fue de 39 semanas y las características clínicas asociadas a la misma en el análisis bivalente fueron: sexo fetal discordante, edad materna, categoría de IMC previa al

embarazo, diabetes gestacional y pregestacional, gestación previa, gestación múltiple, hábito tabáquico, hipertiroidismo materno en primer trimestre, hiper e hipotiroidismo en segundo trimestre, así como hiper e hipotiroidismo en algún momento del embarazo.

Se construyó un primer modelo de regresión lineal multivariante con las variables no específicas de tiroides, el estado hormonal tiroideo materno en los trimestres individuales, además de un término de interacción entre sexo fetal y las variables de estado tiroideo materno. Fueron 5 las características que se incluyeron en el último paso de la regresión: diabetes gestacional, diabetes pregestacional y gestación múltiple de forma significativa y, con significación límite, sexo fetal discordante e hipertiroidismo materno en primer trimestre (Tabla 14).

Se construyó un segundo modelo de regresión lineal multivariante, sustituyendo en el modelo anterior el estado tiroideo en los trimestres individuales por hiper e hipotiroidismo en algún momento. Las características que quedaron incluidas en el último paso de la regresión fueron las mismas variables no tiroideas que en el modelo anterior, y con significación límite, el hipertiroidismo en algún momento del embarazo (Tabla 15).

Tabla 14. Variables independientes para **edad gestacional al parto** en RN de mujeres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo\*. Estado hormonal tiroideo valorado por **trimestres individuales**

Variables	Edad gestacional al parto				
	Unstandardized coefficient			Standardized coefficient	P
	B	95% IC		$\beta$	
Diabetes gestacional (sí)	-0.001	-0.002	0.000	-0.107	0.005
Diabetes pregestacional (DM1/DM2) (sí)	-0.018	-0.021	-0.014	-0.333	<0.001
Gestación múltiple (sí)	-3.646	-4.486	-2.807	-0.406	<0.001
Hipertiroidismo clínico en el primer trimestre (sí)	0.011	-0.001	0.024	0.070	0.062
Sexo fetal discordante (sí)	-0.071	-0.143	0.002	-0.091	0.055

Abreviaturas: RN (recién nacido), DM1 (Diabetes mellitus tipo 1), DM2 (Diabetes mellitus tipo 2), IC (intervalo de confianza)

\*Únicamente se muestran las variables incluidas en el último paso de la regresión lineal (ver métodos).

Tabla 15. Variables independientes para **edad gestacional al parto** en RN de mujeres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo\*. Estado hormonal tiroideo valorado en **la globalidad del embarazo**

Variables	Edad gestacional al parto				
	Unstandardized coefficient			Standardized coefficient	P
	B	95% IC		$\beta$	
Diabetes gestacional (sí)	-0.001	-0.001	0.000	-0.122	0.002
Diabetes pregestacional (DM1/DM2) (sí)	-0.015	-0.019	-0.012	-0.336	<0.001
Gestación múltiple (sí)	-1.679	-2.469	-0.889	-0.214	<0.001
Hipertiroidismo clínico en algún momento del embarazo (sí)	0.007	-0.001	0.014	0.069	0.069
Sexo fetal discordante (sí)	-0.183	-0.247	-0.120	-0.291	<0.001

Abreviaturas: RN (recién nacido), DM1 (Diabetes mellitus tipo 1), DM2 (Diabetes mellitus tipo 2), IC (intervalo de confianza)

\*Únicamente se muestran las variables incluidas en el último paso de la regresión lineal (ver métodos).

### 5.1.3.3 Parto pretérmino

En esta cohorte, el 12.5% de las mujeres presentaron parto pretérmino. Las características clínicas asociadas al mismo, en el análisis bivariante fueron: sexo fetal discordante, edad materna, categoría de IMC previa al embarazo, diabetes, gestación previa, gestación múltiple, estado hormonal tiroideo en trimestres individuales (hipertiroidismo materno en primer trimestre e hipotiroidismo en segundo) así como hipertiroidismo en algún momento del embarazo.

Se construyó un primer modelo de regresión logística multivariante con las variables no específicas de tiroides, el estado hormonal tiroideo materno en los trimestres individuales, además del sexo fetal y un término de interacción de esta última variable con las de estado tiroideo materno. En el último paso de la regresión logística, fueron dos las variables que se asociaron de forma significativa con parto pretérmino: diabetes y gestación múltiple (Tabla 16).

Tabla 16. Variables independientes para **parto pretérmino** en RN de mujeres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo\*. Estado hormonal tiroideo valorado por **trimestres individuales**

Variables	Parto pretérmino		
	OR	P	95% IC
Diabetes		<0.001	
• No (categoría referencia)	1	-	-
• Diabetes gestacional	4.090	<0.001	1.942-8.615
• Diabetes pregestacional (DM1/DM2)	5.532	<0.001	3.036-10.082
Gestación múltiple	20.690	<0.001	9.441-45.346

Abreviaturas: RN (recién nacido), DM1 (Diabetes mellitus tipo 1), DM2 (Diabetes mellitus tipo 2), OR (odds ratio), IC (intervalo de confianza)

\*Únicamente se muestran las variables incluidas en el último paso de la regresión logística (ver métodos).



Se construyó un segundo modelo de regresión logística multivariante, sustituyendo en el modelo anterior el estado tiroideo en los trimestres individuales por el hipertiroidismo en algún momento. En el último paso de la regresión logística, se incluyeron dos características de forma significativa (diabetes y gestación múltiple) y otra con significación límite (interacción entre hipertiroidismo en algún momento del embarazo y sexo fetal,  $p=0.069$ ). Tal como se había descrito en los métodos, tras evidenciarse la significación del término de interacción del estado tiroideo materno con el sexo fetal, se realizó un análisis de predicción de parto pretérmino por separado en los embarazos con feto masculino y femenino. Las variables predictoras en ambos casos fueron gestación múltiple y diabetes materna, no alcanzándose la significación para las variables específicas de tiroides en ninguno de los dos casos (datos no mostrados).

#### **5.1.3.4 Sufrimiento fetal intraparto**

La frecuencia de fetos con sufrimiento fetal intraparto fue de 2.2% y las características clínicas asociadas al mismo en el análisis bivariante fueron: categoría de IMC previa al embarazo, hábito tabáquico e hipotiroidismo materno en tercer trimestre y los estados hiper e hipotiroideo en algún momento del embarazo.

Se construyó un primer modelo de regresión logística multivariante con las variables no específicas de tiroides, el estado hormonal tiroideo materno en tercer trimestre, además de un término de interacción entre sexo fetal y la variable de estado tiroideo materno. La única variable incluida en el último paso de la regresión logística para predicción de sufrimiento fetal intraparto fue el hipotiroidismo materno en tercer trimestre con significación límite, a expensas de una asociación fuerte con el hipotiroidismo subclínico (OR 4.977, IC 95% 1.278-19.385) (Tabla 17).

Tabla 17. Variables independientes para **sufrimiento fetal intraparto** en RN de mujeres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo\*. Estado hormonal tiroideo valorado por **trimestres individuales**

Variables	Sufrimiento fetal intraparto		
	OR	P	95% IC
Hipotiroidismo en el tercer trimestre		0.069	
• En objetivos (categoría referencia)	1	-	-
• Hipotiroidismo subclínico	4.977	0.021	1.278-19.385
• Hipotiroidismo clínico	coeficiente extraño	0.999	coeficiente extraño

Abreviaturas: RN (recién nacido), OR (*odds ratio*), IC (intervalo de confianza)

\*Únicamente se muestran las variables incluidas en el último paso de la regresión logística (ver métodos).

Se construyó un segundo modelo de regresión logística multivariante, sustituyendo en el modelo anterior el estado tiroideo en tercer trimestre por hiper e hipotiroidismo en algún momento. Las variables de estado hormonal tiroideo en algún momento del embarazo no fueron significativas en el último paso de la regresión.

#### 5.1.3.5 Apgar en el 1er minuto <7

En esta cohorte, el 6.8% de los recién nacidos tuvieron un valor de Apgar en el 1er minuto <7 y las características clínicas asociadas al mismo en el análisis bivariante fueron: categoría de IMC previa al embarazo, gestación múltiple, hipotiroidismo materno en segundo y tercer trimestre y el estado hipertiroideo en algún momento del embarazo.

Se construyó un primer modelo de regresión logística multivariante con las variables no específicas de tiroides, el estado hormonal tiroideo materno en los trimestres individuales, además de un término de interacción entre sexo fetal y las variables de estado tiroideo materno. Fueron 3 las características que quedaron incluidas en el último paso de la regresión para predicción de Apgar a 1 minuto <7: categoría de IMC previa al

embarazo, gestación múltiple e hipotiroidismo materno en tercer trimestre, a expensas de una asociación fuerte con el hipotiroidismo clínico (OR 10.404, IC 95% 1.021-106.002) e hipotiroidismo subclínico con significación límite (Tabla 18).

Tabla 18. Variables independientes para **Apgar a 1 minuto <7** en RN de mujeres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo\*. Estado hormonal tiroideo valorado por **trimestres individuales**

Variables	Apgar a 1 minuto <7		
	OR	P	95% IC
IMC		0.033	
• Bajo peso	9.690	0.012	1.640-57.268
• Normopeso (categoría referencia)	1	-	-
• Sobrepeso	1.156	0.808	0.359-3.729
• Obesidad	3.462	0.040	1.060-11.307
Gestación múltiple	4.550	0.032	1.139-18.177
Hipotiroidismo en el tercer trimestre		0.041	
• En objetivos (categoría referencia)	1	-	1
• Hipotiroidismo subclínico	2.940	0.085	0.861-10.037
• Hipotiroidismo clínico	10.404	0.048	1.021-106.002

Abreviaturas: RN (recién nacidos), IMC (índice de masa corporal), OR (*odds ratio*), IC (intervalo de confianza)

\*Únicamente se muestran las variables incluidas en el último paso de la regresión logística (ver métodos).

Se construyó un segundo modelo de regresión logística multivariante, sustituyendo en el modelo anterior el estado tiroideo en los trimestres individuales por hipertiroidismo en algún momento. La variable de estado hormonal tiroideo en algún momento del embarazo no fue significativa.

### 5.1.3.6 Apgar en el minuto 5 <7

El 1.0% de los recién nacidos tuvieron el valor de Apgar en el minuto 5 <7 y las características clínicas asociadas al mismo en el análisis bivalente fueron: edad materna, gestación previa, gestación múltiple e

autoinmunidad tiroidea.

Se introdujeron estas variables en el modelo de regresión logística multivariante, junto con el sexo fetal y un término de interacción de esta variable con autoinmunidad tiroidea. Fueron 2 las características que quedaron incluidas en el último paso para predicción de Apgar a 5 minutos <7: edad materna y gestación múltiple (Tabla 19).

Tabla 19. Variables independientes para **Apgar a 5 minutos <7** en RN de mujeres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo\*. Estado hormonal tiroideo valorado por **trimestres individuales**

Variables	Apgar a 5 minutos <7		
	OR	P	95% IC
Edad materna	0.802	0.038	0.651-0.988
Gestación múltiple	28.696	0.002	3.301-249.436

Abreviaturas: RN (recién nacidos), OR (*odds ratio*), IC (intervalo de confianza)

\*Únicamente se muestran las variables incluidas en el último paso de la regresión logística (ver métodos).

Tanto el estado hiper como hipotiroideo en algún momento del embarazo no se asociaron con Apgar en el minuto 5 <7 en el análisis bivariante y no se construyó un modelo multivariante incluyéndolos.

### 5.1.3.7 pH arterial <7.1

En esta cohorte, el 6.1% de los recién nacidos tuvieron un valor de pH arterial <7.1 y las características clínicas asociadas al mismo fueron: sexo fetal, edad materna, gestación previa, diabetes, estado hormonal tiroideo en trimestres individuales (hipotiroidismo en primer trimestre e hipertiroidismo en tercero) y el estado hipotiroideo en algún momento del embarazo.

Se construyó un primer modelo de regresión logística multivariante con las variables no específicas de tiroides, el estado hormonal tiroideo materno en los trimestres individuales, además de un término de interacción entre sexo fetal y las variables de estado tiroideo materno. Ninguna de estas variables quedó incluida en el último paso del modelo de regresión logística para predicción de pH arterial <7.1.

Se construyó un segundo modelo de regresión logística multivariante, sustituyendo en el modelo anterior el estado tiroideo en los trimestres individuales por hipotiroidismo en algún momento. La variable de estado hormonal tiroideo en algún momento del embarazo no fue significativa.

#### **5.1.3.8 Peso al nacer**

La mediana de peso al nacer fue de 3250 g y las características clínicas asociadas al mismo en el análisis bivariante fueron: sexo fetal, sexo fetal discordante, etnia no caucásica, edad materna, talla materna, gestación previa, gestación múltiple, hábito tabáquico, edad gestacional al parto, categoría de IMC previa al embarazo, diabetes pregestacional, hipotiroidismo en primer y tercer trimestre e hiper e hipotiroidismo en algún momento del embarazo.

Se construyó un primer modelo de regresión lineal multivariante con las variables no específicas de tiroides, el estado hormonal tiroideo materno en los trimestres individuales, además de un término de interacción entre sexo fetal y las variables de estado tiroideo materno. Fueron 7 las características que quedaron incluidas en el último paso para predicción de peso al nacer: sexo fetal, talla materna, gestación múltiple, hábito tabáquico, edad gestacional al parto, diabetes pregestacional e hipotiroidismo subclínico en primer trimestre (Tabla 20).

Las TSH medias en cada trimestre no se asociaron con peso al nacer en el análisis bivariante y no se construyeron modelos multivariante incluyéndolas.

Se construyó un segundo modelo de regresión lineal multivariante, sustituyendo en el modelo anterior el estado tiroideo en los trimestres individuales por hiper e hipotiroidismo en algún momento. Las variables de estado hormonal tiroideo en algún momento del embarazo no fueron significativas.

Las TSH media global no se asoció con peso al nacer en el análisis bivariante y no se construyeron modelos multivariantes incluyéndola.

Tabla 20. Variables independientes para **peso al nacer** en RN de mujeres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo\*.Estado hormonal tiroideo valorado por **trimestres individuales**

Variables	Peso al nacer				
	Unstandardized coefficient			Standardized coefficient	P
	B	95% IC		$\beta$	
Talla materna (cm)	8.021	2.116	13.926	0.099	0.008
Hábito tabáquico al final de embarazo (sí)	-214.658	-354.455	-74.862	-0.112	0.003
Diabetes pregestacional (DM1/DM2) (sí)	3.880	2.892	4.869	0.313	<0.001
Gestación múltiple (sí)	-378.454	-557.945	-198.964	-0.172	<0.001
Hipotiroidismo subclínico en el primer trimestre (sí)	-0.240	-0.479	-0.001	-0.073	0.049
Edad gestacional al parto (semana)	164.270	138.716	189.824	0.554	<0.001
Sexo fetal (masculino)	150.458	71.079	229.836	0.139	<0.001

Abreviaturas: RN (recién nacido), DM1 (Diabetes mellitus tipo 1), DM2 (Diabetes mellitus tipo 2), IC (intervalo de confianza)

\*Únicamente se muestran las variables incluidas en el último paso de la regresión lineal (ver métodos).

### 5.1.3.9 Macrosomía

La frecuencia de macrosomía fue de 8.6%, y las características clínicas asociadas a la misma en el análisis bivariante fueron: sexo fetal, sexo fetal discordante, etnia no caucásica, talla materna, categoría de IMC previa al embarazo, gestación previa, gestación múltiple, hábito tabáquico, diabetes, hipertiroidismo materno en primer trimestre, hiper e hipotiroidismo en segundo y tercer trimestre, TSH en segundo trimestre y el estado hipertiroidio en algún momento del embarazo.

Se construyó un primer modelo de regresión logística multivariante con las variables no específicas de tiroides, el estado hormonal tiroideo materno en los trimestres individuales (exceptuando la TSH), además de un término de interacción entre sexo fetal y las variables de estado tiroideo materno. Fueron 4 las características que quedaron incluidas en el último paso para predicción de macrosomía: sexo fetal, categoría de IMC previa al embarazo, diabetes y, con significación límite, la talla materna (Tabla 21).

Tabla 21. Variables independientes para **macrosomía** en RN de mujeres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo\*. Estado hormonal tiroideo valorado por **trimestres individuales**

Variables	Macrosomía		
	OR	P	95% IC
Talla materna	1.058	0.063	0.997-1.122
IMC		0.005	
• Bajo peso	23.364	<0.001	4.090-133.483
• Normopeso (categoría referencia)	1	-	-
• Sobrepeso	1.193	0.690	0.502-2.837
• Obesidad	1.596	0.403	0.533-4.778
Diabetes		0.001	
• No (categoría referencia)	1	-	1
• Diabetes gestacional	0.632	0.568	0.131-3.052
• Diabetes pregestacional (DM1/DM2)	3.936	<0.001	1.857-8.343
Sexo fetal (masculino)	2.150	0.044	1.020-4.532



Abreviaturas: RN (recién nacidos), IMC (índice de masa corporal), DM1 (Diabetes mellitus tipo 1), DM2 (Diabetes mellitus tipo 2), OR (*odds ratio*), IC (intervalo de confianza)

\*Únicamente se muestran las variables incluidas en el último paso de la regresión logística (ver métodos).

La utilización de TSH en sustitución de las variables de hipo/hipertiroidismo no modificó el modelo.

A continuación, se construyó el modelo adicional añadiendo al modelo anterior, la TSH de segundo trimestre y un término de interacción de esta variable con el sexo fetal. Fueron 4 las características incluidas en el último paso para predicción de macrosomía: categoría de IMC previa al embarazo, diabetes, término de interacción de la TSH en segundo trimestre con el sexo fetal y con significación límite, la talla materna (Tabla 22).

Tabla 22. Variables independientes para macrosomía en RN de mujeres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo\*. Estado hormonal tiroideo valorado por trimestres individuales, incluyendo TSH media trimestral

Variables	Macrosomía		
	OR	P	95% IC
Talla materna	1.061	0.059	0.998-1.129
IMC		0.005	
• Bajo peso	34.854	<0.001	5.061-240.013
• Normopeso (categoría referencia)	1	-	-
• Sobrepeso	1.197	0.691	0.493-2.908
• Obesidad	1.203	0.763	0.362-3.993
Diabetes		0.001	
• No (categoría referencia)	1	-	-
• Diabetes gestacional	0.666	0.625	0.131-3.400
• Diabetes pregestacional (DM1/DM2)	4.080	<0.001	1.881-8.849
Término de interacción TSH en segundo trimestre* sexo fetal	1.363	0.009	1.081-1.719

Abreviaturas: RN (recién nacidos), IMC (índice de masa corporal), DM1 (Diabetes mellitus tipo 1), DM2 (Diabetes mellitus tipo 2), OR (*odds ratio*), IC (intervalo de confianza)

\*Únicamente se muestran las variables incluidas en el último paso de la regresión logística (ver métodos).

Tras evidenciarse la interacción de la TSH de segundo trimestre con el sexo fetal, se realizó un análisis de predicción de macrosomía por separado en los embarazos con feto masculino y femenino, no alcanzándose significación para las variables específicas de tiroides en ninguno de los dos casos (datos no mostrados).

Finalmente, se construyó un modelo de regresión logística multivariante, con las variables no específicas de tiroides, el hipertiroidismo en algún momento del embarazo además de un término de interacción entre esta variable y el sexo fetal. La variable de estado hormonal tiroideo en algún momento del embarazo no fue significativa.

La TSH media global del embarazo no se asoció a macrosomía en el análisis bivariante y no se construyeron modelos multivariantes incluyéndola.

#### **5.1.3.10 Neonato GEG**

En esta cohorte, la frecuencia de neonato GEG fue de 16.7%, y las características clínicas asociadas al mismo en el análisis bivariante fueron: etnia no caucásica, gestación previa, hábito tabáquico, diabetes, hiper e hipotiroidismo materno en primer trimestre, hipertiroidismo en segundo y tercer trimestre, TSH en primer trimestre y el estado hipertiroideo en algún momento del embarazo.

Se construyó un primer modelo de regresión logística multivariante con las variables no específicas de tiroides, el estado hormonal tiroideo materno en los trimestres individuales (con excepción de la TSH), además de un término de interacción entre sexo fetal y las variables de estado tiroideo materno. Fueron 5 las características que quedaron incluidas en el último paso para predicción de neonato GEG: sexo fetal, gestación previa, hábito

tabáquico, diabetes y la interacción entre hipertiroidismo en primer trimestre y sexo fetal (Tabla 23).

Tabla 23. Variables independientes para **neonato GEG** en RN de mujeres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo\*. Estado hormonal tiroideo valorado por **trimestres individuales**

Variables	Neonato GEG		
	OR	P	95% IC
Gestación previa	2.053	0.020	1.119-3.768
Hábito tabáquico		0.019	
• No	1	-	-
• Suspendido	2.372	0.063	0.954-5.898
• Fumadora activa	0.207	0.043	0.045-0.954
Diabetes		<0.001	
• No (categoría referencia)	1	-	-
• Diabetes gestacional	0.573	0.399	0.157-2.094
• Diabetes pregestacional (DM1/DM2)	6.826	<0.001	3.729-12.496
Término de interacción hipertiroidismo en el primer trimestre * sexo fetal		0.002	
• No (categoría referencia)	1	-	-
• Hipertiroidismo subclínico * sexo masculino	176.096	<0.001	10.045-3,087.040
• Hipertiroidismo clínico * sexo masculino	2.349	0.694	0.034-164.654
Sexo fetal (masculino)	5.782	0.042	1.067-31.340

Abreviaturas: GEG (neonatos grandes para la edad gestacional), RN (recién nacidos), DM1 (Diabetes mellitus tipo 1), DM2 (Diabetes mellitus tipo 2), OR (*odds ratio*), IC (intervalo de confianza)

\*Únicamente se muestran las variables incluidas en el último paso de la regresión logística (ver métodos).

A continuación, se construyó el modelo adicional añadiendo a las variables iniciales, la TSH de primer trimestre y un término de interacción de esta variable con el sexo fetal. Las variables incluidas en el último paso son las mismas que se han indicado en el modelo anterior (no se muestra Tabla). En el modelo que utilizaba la TSH de primer trimestre en sustitución de las variables de hipo/hipertiroidismo, no se alcanzó significación estadística para TSH.

Por haberse evidenciado interacción entre hipertiroidismo en primer

trimestre y sexo fetal, se realizó un análisis de predicción de neonato GEG por separado en los embarazos con feto masculino y femenino. En el caso de feto femenino las variables asociadas a neonato GEG en el análisis bivalente fueron gestación previa, hábito tabáquico, diabetes, autoinmunidad, hipotiroidismo en primer trimestre, hipertiroidismo en tercer trimestre y TSH en primer trimestre. Las variables predictoras en el análisis multivariante sin incluir TSH fueron diabetes materna y embarazo previo (Tabla 24).

Tabla 24. Variables independientes para **neonato GEG en RN femeninos** de mujeres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo\*. Estado hormonal tiroideo valorado por **trimestres individuales**

Variables	Neonato GEG (RN femenino)		
	OR	P	95% IC
Gestación previa	2.098	0.071	0.939-4.689
Diabetes		<0.001	
• No (categoría referencia)	1	-	-
• Diabetes gestacional	0.942	0.940	0.200-4.439
• Diabetes pregestacional (DM1/DM2)	5.089	<0.001	2.215-11.692

Abreviaturas: GEG (neonatos grandes para la edad gestacional), RN (recién nacidos), DM1 (Diabetes mellitus tipo 1), DM2 (Diabetes mellitus tipo 2), OR (*odds ratio*), IC (intervalo de confianza)  
\*Únicamente se muestran las variables incluidas en el último paso de la regresión logística (ver métodos).

Con la adición al modelo de la TSH de primer trimestre, las variables predictoras fueron diabetes materna, autoinmunidad tiroidea y con significación límite, la TSH media en el primer trimestre (Tabla 25). Con la utilización de TSH en sustitución de las variables de hipo/hipertiroidismo el modelo obtenido no presentaba modificaciones sustanciales respecto al que se indica en la Tabla 25.

Tabla 25. Variables independientes para **neonato GEG en RN femeninos** de madres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo\*. Estado

hormonal tiroideo valorado por **trimestres individuales**, incluyendo TSH media trimestral

Variables	Neonato GEG (RN femenino)		
	OR	P	95% IC
Diabetes		0.005	
• No (categoría referencia)	1	-	-
• Diabetes gestacional	0.839	0.827	0.175-4.022
• Diabetes pregestacional (DM1/DM2)	3.807	0.002	1.658-8.741
TSH media en el primer trimestre	0.874	0.070	0.755-1.011
Autoinmunidad tiroidea	3.106	0.049	1.004-9.608

Abreviaturas: GEG (neonatos grandes para la edad gestacional), RN (recién nacidos), DM1 (Diabetes mellitus tipo 1), DM2 (Diabetes mellitus tipo 2), OR (*odds ratio*), IC (intervalo de confianza)  
 \*Únicamente se muestran las variables incluidas en el último paso de la regresión logística (ver métodos).

En el caso de feto masculino, las variables asociadas a neonato GEG en el análisis bivariante fueron sexo fetal discordante, etnia, talla, gestación previa, hábito tabáquico, diabetes materna, hipertiroidismo en primer y segundo trimestre y TSH en segundo trimestre. Las variables predictoras en el análisis multivariante sin incluir TSH fueron diabetes materna e hipertiroidismo en primer trimestre (Tabla 26).

Tabla 26. Variables independientes para **neonato GEG en RN masculinos** de mujeres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo\*. Estado hormonal tiroideo valorado por **trimestres individuales**

Variables	Neonato GEG (RN masculino)		
	OR	P	95% IC
Diabetes		<0.001	
• No (categoría referencia)	1	-	-
• Diabetes gestacional	0.623	0.581	0.116-3.351
• Diabetes pregestacional (DM1/DM2)	10.064	<0.001	4.381-23.119
Hipertiroidismo en el primer trimestre		0.016	
• En objetivos (categoría referencia)			
• Hipertiroidismo subclínico	8.284	0.004	1.952-35.157
• Hipertiroidismo clínico	coeficiente extraño	0.999	coeficiente extraño

Abreviaturas: GEG (neonatos grandes para la edad gestacional), RN (recién nacidos), DM1 (Diabetes mellitus tipo 1), DM2 (Diabetes mellitus tipo 2), OR (*odds ratio*), IC (intervalo de confianza)

\*Únicamente se muestran las variables incluidas en el último paso de la regresión logística (ver métodos).

Con la adición de TSH de segundo trimestre, las variables incluidas en el último paso del análisis bivalente fueron las mismas (no se muestra tabla adicional). En el modelo en que se utilizó TSH en sustitución de las variables de hipo/hipertiroidismo, la única variable predictora fue la diabetes materna (no se muestra tabla adicional).

### 5.1.3.11 Neonato PEG

La frecuencia de neonato PEG fue de 7.4%, y las características clínicas asociadas al mismo en el análisis bivalente fueron: etnia no caucásica, talla materna, gestación previa, hábito tabáquico, diabetes, hipotiroidismo materno en primer trimestre, hipertiroidismo en tercer trimestre y TSH en primer trimestre.

Se incluyeron estas variables salvo la TSH de primer trimestre en un modelo de regresión logística multivariante, junto con el sexo fetal y un término de interacción de esta variable con los estados de hiper e hipotiroidismo asociados por debajo del punto de corte. Fueron 2 las características que se incluyeron en el último paso para predicción de neonato PEG: hábito tabáquico y con significación límite, la talla materna (Tabla 27). Ni la adición de la TSH de primer trimestre ni su utilización en sustitución de las variables de estado tiroideo modificaron el modelo.

Tabla 27. Variables independientes para **neonato PEG** en RN de mujeres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo\*. Estado hormonal tiroideo valorado por **trimestres individuales**

Variables	Neonato PEG		
	OR	P	95% IC

Talla materna	0.950	0.083	0.897-1.007
Hábito tabáquico		0.043	
• No	1	-	-
• Suspendido	1.123	0.880	0.248-5.080
• Fumadora activa	3.584	0.013	1.316-9.760

Abreviaturas: PEG (neonatos pequeños para la edad gestacional), RN (recién nacidos), OR (*odds ratio*), IC (intervalo de confianza)

\*Únicamente se muestran las variables incluidas en el último paso de la regresión logística (ver métodos).

Tanto el estado hiper como hipotiroideo en algún momento del embarazo no se asociaron con neonato PEG en el análisis bivalente y no se construyó un modelo multivariante incluyéndolo. La TSH media global del embarazo no se asoció a neonato PEG en el análisis bivalente y no se construyeron modelos multivariantes incluyéndola.

### 5.1.3.12 Dificultad respiratoria neonatal

El 4.5% de los recién nacidos tuvieron dificultad respiratoria neonatal con necesidad de tratamiento y las características clínicas asociadas a la misma en el análisis bivalente fueron: sexo fetal discordante, talla materna, categoría de IMC previa al embarazo, diabetes, gestación múltiple, hábito tabáquico, hipertiroidismo materno en primer trimestre e hipotiroidismo en tercero y el estado hipotiroideo en algún momento del embarazo.

Se construyó un primer modelo de regresión logística multivariante con las variables no específicas de tiroides, el estado hormonal tiroideo materno en los trimestres individuales, además de un término de interacción entre sexo fetal y las variables de estado tiroideo materno. Fueron 6 las características que quedaron incluidas en el último paso de la regresión para predicción de dificultad respiratoria neonatal: sexo fetal, categoría de IMC previa al embarazo, gestación múltiple, término de interacción entre hipotiroidismo en tercer trimestre y sexo fetal y, con significación límite,

talla materna y diabetes (significación a expensas de asociación fuerte con diabetes pregestacional) (Tabla 28).

Tabla 28. Variables independientes para **dificultad respiratoria neonatal** en RN de mujeres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo\*.

Estado hormonal tiroideo valorado por **trimestres individuales**

Variables	Dificultad respiratoria neonatal		
	OR	P	95% IC
Talla materna	1.096	0.071	0.992-1.212
IMC		0.027	
• Bajo peso	coeficiente extraño	0.999	coeficiente extraño
• Normopeso (categoría referencia)	1	-	-
• Sobrepeso	5.287	0.016	1.367-20.442
• Obesidad	12.991	0.005	2.185-77.239
Diabetes		0.056	
• No (categoría referencia)	1	-	-
• Diabetes gestacional	0.968	0.973	0.145-6.476
• Diabetes pregestacional (DM1/DM2)	4.822	0.019	1.296-17.936
Gestación múltiple	29.361	<0.001	6.452-133.613
Término de interacción hipotiroidismo en tercer trimestre * sexo fetal		0.013	
• No (categoría referencia)	1	-	-
• Hipotiroidismo subclínico * sexo masculino	0.029	0.152	coeficiente extraño
• Hipotiroidismo clínico * sexo masculino	coeficiente extraño	0.005	coeficiente extraño
Sexo fetal (masculino)	0.027	0.006	0.002-0.348

Abreviaturas: RN (recién nacido), IMC (índice de masa corporal), DM1 (Diabetes mellitus tipo 1), DM2 (Diabetes mellitus tipo 2), OR (*odds ratio*), IC (intervalo de confianza)

\*Únicamente se muestran las variables incluidas en el último paso de la regresión logística (ver métodos).

Tal como se había descrito en los métodos, tras evidenciarse la significación del término de interacción del estado tiroideo materno con el sexo fetal, se realizó un análisis de predicción de dificultad respiratoria neonatal por separado en los embarazos con feto masculino y femenino. No se alcanzó significación para las variables específicas de tiroides en ninguno de los dos casos (datos no mostrados).

Finalmente, se construyó un modelo de regresión logística multivariante,



sustituyendo en el modelo anterior el estado tiroideo en los trimestres individuales por hipotiroidismo en algún momento. Fueron 4 las características que se incluyeron en el último paso de la regresión: categoría de IMC previa al embarazo y gestación múltiple, y con significación límite, diabetes e hipotiroidismo en algún momento del embarazo (Tabla 29).

Tabla 29. Variables independientes para **dificultad respiratoria neonatal** en RN de mujeres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo\*.

Estado hormonal tiroideo valorado en **la globalidad del embarazo**

Variables	Dificultad respiratoria neonatal		
	OR	P	95% IC
IMC		0.016	
• Bajo peso	coeficiente extraño	0.999	coeficiente extraño
• Normopeso (categoría referencia)	1	-	-
• Sobrepeso	7.154	0.005	1.785-28.669
• Obesidad	14.825	0.004	2.403-91.479
Diabetes		0.061	
• No (categoría referencia)	1	-	-
• Diabetes gestacional	0.454	0.465	0.055-3.771
• Diabetes pregestacional (DM1/DM2)	3.796	0.036	1.088-13.251
Gestación múltiple	32.662	<0.001	7.347-145.195
Hipotiroidismo en algún momento del embarazo		0.058	
• No (categoría referencia)	1	-	-
• Hipotiroidismo subclínico	6.030	0.018	1.366-26.628
• Hipotiroidismo clínico	2.776	0.314	0.380-20.288

Abreviaturas: IMC (índice de masa corporal), DM1 (Diabetes mellitus tipo 1), DM2 (Diabetes mellitus tipo 2), OR (*odds ratio*), IC (intervalo de confianza)

\*Únicamente se muestran las variables incluidas en el último paso de la regresión logística (ver métodos)

### 5.1.3.13 Ictericia neonatal

El 4.1% de los recién nacidos presentaron ictericia neonatal y las características clínicas asociadas a la misma en el análisis bivalente fueron: sexo fetal discordante, categoría de IMC previa al embarazo, diabetes, gestación múltiple, hábito tabáquico, autoinmunidad tiroidea,

hipertiroidismo en segundo trimestre así como hiper e hipotiroidismo en algún momento del embarazo.

Se construyó un primer modelo de regresión logística multivariante con las variables no específicas de tiroides, el estado hormonal tiroideo materno en segundo trimestre, además de un término de interacción entre sexo fetal y la variable de estado hormonal tiroideo materno y autoinmunidad tiroidea. Fueron 3 las características que se incluyeron en el último paso para predicción de ictericia neonatal: gestación múltiple (asociación fuerte) y, con significación límite, diabetes e autoinmunidad tiroidea (OR 7.693, IC 95% 0.904-65.489) (Tabla 30).

Tabla 30. Variables independientes para **ictericia neonatal** en RN de mujeres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo\*. Estado hormonal tiroideo valorado por **trimestres individuales**

Variables	Ictericia neonatal		
	OR	P	95% IC
Diabetes		0.069	
• No (categoría referencia)	1	-	-
• Diabetes gestacional	3.653	0.055	0.975-13.693
• Diabetes pregestacional (DM1/DM2)	3.567	0.053	0.985-12.922
Gestación múltiple	13.229	<0.001	3.473-50.391
Autoinmunidad tiroidea	7.693	0.062	0.904-65.489

Abreviaturas: RN (recién nacido), DM1 (Diabetes mellitus tipo 1), DM2 (Diabetes mellitus tipo 2), OR (*odds ratio*), IC (intervalo de confianza)

\*Únicamente se muestran las variables incluidas en el último paso de la regresión logística (ver métodos).

Se construyó un segundo modelo de regresión logística multivariante, sustituyendo en el modelo anterior el estado tiroideo en segundo trimestre por hiper e hipotiroidismo en algún momento. Las variables de estado hormonal tiroideo en algún momento del embarazo no fueron significativas.

### 5.1.3.14 Policitemia neonatal

El 1.0% de los recién nacidos tuvieron policitemia y las características clínicas asociadas a la misma en el análisis bivariante fueron: gestación múltiple, hábito tabáquico, autoinmunidad tiroidea e hipotiroidismo materno en primer trimestre.

Se incluyeron estas variables en un modelo de regresión logística multivariante, junto con el sexo fetal y un término de interacción de esta variable con hipotiroidismo de primer trimestre y autoinmunidad tiroidea. La única variable incluida en el último paso de la regresión logística para predicción de policitemia neonatal fue gestación múltiple con significación límite ( $p=0.093$ )(Tabla 31).

Tabla 31. Variables independientes para **policitemia neonatal** en RN de mujeres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo\*. Estado hormonal tiroideo valorado por **trimestres individuales**

Variables	Policitemia neonatal		
	OR	P	95% IC
Gestación múltiple	8.042	0.093	0.704-91.858

Abreviaturas: RN (recién nacido), OR (*odds ratio*), IC (intervalo de confianza)

\*Únicamente se muestran las variables incluidas en el último paso de la regresión logística (ver métodos).

Tanto el estado hiper como hipotiroideo en algún momento del embarazo ya no se asociaron con policitemia neonatal en el análisis bivariante.

### 5.1.3.15 Mortalidad perinatal

El 0.7% de los recién nacidos presentaron mortalidad perinatal y las características clínicas asociadas en el análisis bivariante fueron: gestación múltiple, autoinmunidad tiroidea e hipotiroidismo materno en tercer trimestre.

Se incluyeron estas variables en un modelo de regresión logística multivariante, junto con el sexo fetal y un término de interacción de esta variable con hipotiroidismo de tercer trimestre y autoinmunidad tiroidea. No se pudo construir un modelo de predicción de mortalidad perinatal.

Tanto el estado hiper como hipotiroideo en algún momento del embarazo ya no se asociaron con mortalidad perinatal en el análisis bivariante.

## **5.2 Mujeres seguidas por hipertiroidismo durante el embarazo**

### **5.2.1 Características y estado tiroideo materno**

Un total de 83 mujeres embarazadas fueron seguidas en el período 1996-2014 por hipertiroidismo de etiología diferente a hipertiroidismo fisiológico gestacional.

La tabla 32 muestra las características de estas mujeres globalmente y según sexo del feto. Las características principales son las siguientes: 76.5% normopeso antes del embarazo, 4.8% diabetes pregestacional (DM 1/DM 2), 60.2% gestación previa, 2.4% gestación múltiple, en el 84.3% de las mujeres la enfermedad tiroidea había sido diagnosticada antes de la gestación actual y el 92.8% tenían autoinmunidad tiroidea. La enfermedad de Graves era el diagnóstico etiológico más frecuente (91.6%). Las características maternas no difirieron según el sexo del feto.

Tabla 32. Características generales de las mujeres seguidas por hipertiroidismo durante el embarazo, globalmente y según sexo fetal

Característica		% o P50 (P25, P75)			P (sexo masculino vs femenino)
		Global N=83	Sexo femenino N=40	Sexo masculino N=37	
Generales	Etnia no caucásica (%)	22.0	25.0	18.5	0.561
	Edad (años)	32 (29; 35)	33 (30; 35)	31 (27; 34)	0.081
	Talla materna (cm)	161 (158; 166)	162 (159; 166)	161 (156; 164)	0.191
	Categoría de IMC pregestacional (%)				0.963
	• Bajo peso	4.9	5.0	5.6	
	• Normopeso	76.5	75.0	77.8	
	• Sobrepeso	14.8	15.0	13.9	
	• Obesidad	3.7	5.0	2.8	
	Diabetes (%)				0.955
	• No	95.2	97.5	97.3	
	• Diabetes pregestacional (DM1/DM2)	4.8	2.5	2.7	
	Gestación previa (%)	60.2	60.0	54.1	0.598
	Gestación múltiple (%)	2.4	0.0	2.7	0.295
Edad gestacional a la primera visita (semana)	10 (1; 16)	12 (1; 17)	11 (4; 16)	0.939	
Hábito tabáquico (%)				0.949	
• No	73.4	74.4	77.1		
• Suspendido	3.8	2.6	2.9		
• Fumadora activa	22.8	23.1	20.0		

De la enfermedad tiroidea	Enfermedad tiroidea inicial				0.547
	• Enfermedad de Graves	91.6	92.5	91.9	
	• Adenoma tiroideo/BMN	4.8	2.5	5.4	
	• Hashitoxicosis/hipertiroidismo no filiado	1.2	0.0	2.7	
	• Hipotiroidismo primario	1.2	2.5	0.0	
	• Continuación de disfunción tiroidea postparto	1.2	2.5	0.0	
	Diagnóstico antes de la gestación actual (%)	84.3	87.5	83.8	0.642
	Diagnóstico antes de la gestación actual, <1 año postembarazo (%)	22.8	21.1	22.9	0.852
	Autoinmunidad tiroidea (%)	92.8	95.0	91.9	0.580
	Tratamiento previo en algún momento (%)				
– Fármacos antitiroideos	71.1	75.0	70.3	0.578	
– Cirugía	0.0	0.0	0.0		
– Yodo radioactivo	1.2	2.5	0.0	0.333	
– LT4	2.4	2.5	2.7	0.955	

Abreviaturas: IMC (índice de masa corporal), DM1 (Diabetes mellitus tipo 1), DM2 (Diabetes mellitus tipo 2), BMN (Bocio multinodular), LT4 (Levotiroxina)

En la tabla 33 se presentan las características del control tiroideo antes y durante el embarazo. El valor medio de TSH de la última analítica pregestación fue 0.50 mUI/L y en los tres trimestres fue de 0.07 mUI/L, 0.09 mUI/L, 0.15 mUI/L respectivamente.

Antes de la gestación, 27.5% de las mujeres estaban hipertiroideas y en primer, segundo y tercer trimestre las cifras fueron de 65.4%, 50.0% y 37.1% respectivamente. Las cifras correspondientes de hipotiroidismo fueron 7.5% antes de la gestación y 6.7%, 10.3% y 4.3% en primer, segundo y tercer trimestre respectivamente. Las cifras de hiper e hipotiroidismo en algún momento del embarazo fueron 74.6% y 20.6% respectivamente.

El estado hormonal tiroideo de las madres de fetos masculinos y femeninos difirió en la TSH y la frecuencia de tratamiento antitiroideo pregestacional. En madres de fetos femeninos, la TSH fue más alta (0.85 mUI/L vs 0.08 mUI/L) así como la frecuencia de tratamiento antitiroideo (58.3% y 33.3%, respectivamente).

Tabla 33. Características del estado hormonal tiroideo y el tratamiento farmacológico de las mujeres seguidas por hipertiroidismo durante el embarazo, globalmente y según sexo fetal

Característica	% o P50 (P25, P75)			
	Global	Femenino	Masculino	P entre sexos
<b>Última analítica pregestación</b>				
Tratamiento antitiroideo (%)	46.8	58.3	33.3	0.033
TSH (mUI/L)	0.50 (0.02;1.13)	0.85 (0.03;1.85)	0.08 (0.02;0.71)	0.030
Estado hormonal tiroideo (%)				
• Hipertiroidismo				0.686
- No	72.5	71.4	70.6	
- Subclínico	7.5	4.8	11.8	
- Clínico	20.0	23.8	17.6	
• Hipotiroidismo				0.426
- No	92.5	95.2	88.2	
- Subclínico	0.0	0.0	0.0	
- Clínico	7.5	4.8	11.8	
<b>Primer trimestre</b>				
Tratamiento antitiroideo (%)	67.1	70.0	64.7	0.628
TSH media (mUI/L)	0.07 (0.02;1.05)	0.07 (0.02;1.36)	0.06 (0.02;0.62)	0.391
Estado hormonal tiroideo (%)*				
• Hipertiroidismo				0.369
- No	34.7	29.7	42.4	
- Subclínico	14.7	18.9	9.1	
- Clínico	50.7	51.4	48.5	
• Hipotiroidismo				0.207



- No	93.3	89.2	97.0	
- Subclínico	0.0	0.0	0.0	
- Clínico	6.7	10.8	3.0	
<b>Segundo trimestre</b>				
Tratamiento antitiroideo (%)	61.5	65.0	58.8	0.585
TSH media (mUI/L)	0.09 (0.02;0.86)	0.07 (0.02;0.50)	0.17 (0.02;1.17)	0.415
Estado hormonal tiroideo (%)*				
• Hipertiroidismo				0.717
- No	50.0	45.0	52.8	
- Subclínico	16.7	20.0	13.9	
- Clínico	33.3	35.0	33.3	
• Hipotiroidismo				0.481
- No	89.7	92.5	86.1	
- Subclínico	1.3	0.0	2.8	
- Clínico	9.0	7.5	11.1	
<b>Tercer trimestre</b>				
Tratamiento antitiroideo (%)	46.8	48.7	45.7	0.796
TSH media (mUI/L)	0.15 (0.02;0.82)	0.08 (0.02;0.82)	0.19 (0.02;1.02)	0.558
Estado hormonal tiroideo (%)*				
• Hipertiroidismo				0.656
- No	62.9	64.9	59.4	
- Subclínico	17.1	13.5	21.9	
- Clínico	20.0	21.6	18.8	
• Hipotiroidismo				0.182
- No	95.7	94.6	100.0	
- Subclínico	0.0	0.0	0.0	
- Clínico	4.3	5.4	0.0	

	En la globalidad del embarazo **			
TSH media (mUI/L)	0.33 (0.02;0.97)	0.35 (0.02;1.00)	0.23 (0.03;0.98)	0.810
• Hipertiroidismo				0.463
- No	25.4	23.5	28.6	
- Subclínico	12.7	17.6	7.1	
- Clínico	61.9	58.8	64.3	
• Hipotiroidismo				0.537
- No	79.4	82.4	78.6	
- Subclínico	1.6	0.0	3.6	
- Clínico	19.0	17.6	17.9	

\*Se ha valorado el estado de hipo/hipertiroidismo en un determinado período la analítica con mayor alteración durante el mismo; durante la gestación algunas pacientes han presentado estados de hipo e hipertiroidismo en el mismo período (ver métodos)

\*\*Se ha valorado el estado de hipo/hipertiroidismo en algún momento o con el estado normal durante el embarazo (ver métodos)

## 5.2.2 Resultados maternos

### 5.2.2.1 Incremento ponderal según IOM

En esta cohorte de mujeres seguidas por hipertiroidismo durante el embarazo, el IPG según IOM corregido para un edad gestacional de 40 semanas fue insuficiente en 28.8%, adecuado en 38.4% y excesivo en 32.9%. En el análisis bivariante, las características clínicas asociadas a IPG según IOM fueron: talla materna, categoría de IMC previa al embarazo, gestación previa, sexo fetal, estado hormonal tiroideo en los trimestres individuales (hiper e hipotiroidismo materno en primer trimestre, hipotiroidismo en segundo trimestre e hipertiroidismo en tercer trimestre) así como hipertiroidismo en algún momento del embarazo.

Se construyó un primer modelo de regresión logística multivariante con las variables no específicas de tiroides, el estado hormonal tiroideo en los trimestres individuales, además de un término de interacción entre sexo fetal y las variables de estado tiroideo materno. No se llegó a un modelo predictivo de IPG según IOM.

Se construyó un segundo modelo de regresión logística multivariante, sustituyendo en el modelo anterior el estado tiroideo en los trimestres individuales por hipertiroidismo en algún momento. No se llegó a un modelo predictivo de IPG según IOM.

### 5.2.2.2 Diabetes gestacional

En esta cohorte de mujeres seguidas por hipertiroidismo durante el embarazo, el 5.3% tuvieron DMG. En el análisis bivariante, las características clínicas asociadas a la misma fueron: edad materna e hipertiroidismo materno en primer trimestre.

Se introdujeron estas dos variables en el modelo de regresión logística multivariante, junto con el sexo fetal y un término de interacción de esta variable con hipertiroidismo materno en primer trimestre. En el último paso de la regresión logística, solo quedó incluida la edad materna con significación límite (Tabla 34).

Tabla 34. Variables independientes para **diabetes gestacional** en mujeres seguidas por hipertiroidismo durante el embarazo\*. Estado hormonal tiroideo valorado por **trimestres individuales**

Variables	Diabetes gestacional		
	OR	P	IC 95%
Edad materna	1.246	0.079	0.975-1.594

Abreviaturas: OR (*odds ratio*), IC (intervalo de confianza)

\*Únicamente se muestran las variables incluidas en el último paso de la regresión logística (ver métodos).

El estado hiper o hipotiroideo en algún momento del embarazo no se asoció a DMG en el análisis bivariante y no se construyó un modelo multivariante incluyéndolo.

### 5.2.2.3 Enfermedad hipertensiva del embarazo

El 4.5% de las mujeres seguidas por hipertiroidismo en el embarazo presentaron EHE y las características clínicas asociadas a la misma en el análisis bivariante fueron: HTA crónica, categoría de IMC previa al embarazo, gestación previa, diabetes, hipotiroidismo materno en primer trimestre e hipertiroidismo en segundo trimestre.

Se introdujeron estas variables en el modelo de regresión logística multivariante, junto con el sexo fetal y un término de interacción de esta variable con los estado tiroideo materno. No se llegó a un modelo predictivo de EHE.

El estado hiper o hipotiroideo en algún momento del embarazo no se asoció a EHE en el análisis bivariante y no se construyó un modelo multivariante incluyéndolo.

#### 5.2.2.4 Parto por cesárea

La frecuencia de parto por cesárea en esta cohorte de mujeres hipertiroides fue de 25.7%. Las características clínicas asociadas a parto por cesárea en el análisis bivariante fueron: etnia no caucásica, categoría de IMC previa al embarazo y gestación múltiple.

Se introdujeron estas variables en el modelo de regresión logística multivariante y en el último paso del modelo de regresión logística para predicción de parto por cesárea, solo quedó incluida la etnia con significación límite (Tabla 35).

Tabla 35. Variables independientes para **parto por cesárea** en mujeres seguidas por hipertiroidismo durante el embarazo\*

Variables	Parto por cesárea		
	OR	P	IC 95%
Etnia no caucásica	3.810	0.069	0.901-16.100

Abreviaturas: OR (*odds ratio*), IC (intervalo de confianza)

\*Únicamente se muestran las variables incluidas en el último paso de la regresión logística (ver métodos).

### 5.2.3 Resultados fetales

#### 5.2.3.1 Aborto

El 3.8% de las mujeres presentaron aborto. Las características clínicas asociadas al mismo en el análisis bivariante fueron: gestación previa, hábito tabáquico e hipertiroidismo materno en primer trimestre.

Se introdujeron estas variables en un modelo de regresión logística

multivariante pero no se llegó a un modelo predictivo de aborto.

El estado hiper o hipotiroideo en algún momento del embarazo no se asoció a aborto en el análisis bivariante y no se construyó un modelo multivariante incluyéndolo.

### 5.2.3.2 Edad gestacional al parto

La mediana de edad gestacional al parto fue de 39 semanas y las características clínicas asociadas a la misma en el análisis bivariante fueron: gestación múltiple y hábito tabáquico.

Se introdujeron estas dos variables en el modelo de regresión lineal multivariante. En el último paso de la regresión, solo quedó incluida la gestación múltiple (Tabla 36).

Tabla 36. Variables independientes para **edad gestacional al parto** en mujeres seguidas por hipertiroidismo durante el embarazo\*

Variables	Edad gestacional al parto			
	Unstandardized coefficient		Standardized coefficient	p
	B	95% IC	$\beta$	
Gestación múltiple (sí)	-5.847	-9.603 -2.091	-0.344	0.003

Abreviaturas: IC (intervalo de confianza)

\*Únicamente se muestran las variables incluidas en el último paso de la regresión lineal (ver métodos)

### 5.2.3.3 Parto pretérmino

El 7.8% de los recién nacidos nacieron antes de término. Las características clínicas asociadas a parto pretérmino en el análisis bivariante fueron: sexo fetal, diabetes y gestación múltiple.

Se introdujeron estas variables en el modelo de regresión logística multivariante pero no se llegó a un modelo predictivo de parto pretérmino.

#### **5.2.3.4 Sufrimiento fetal intraparto**

En esta cohorte de mujeres seguidas por hipertiroidismo durante el embarazo, la frecuencia de fetos con sufrimiento intraparto fue de 8.8% y las características clínicas asociadas al mismo en el análisis bivariante fueron: talla materna, hábito tabáquico, hipertiroidismo materno en segundo y tercer trimestre y el estado hipertiroideo en algún momento del embarazo.

Se construyó un primer modelo de regresión logística multivariante con las variables no específicas de tiroides, el estado hormonal tiroideo materno en los trimestres individuales, además de un término de interacción entre sexo fetal y la variable de estado tiroideo materno. No se llegó a un modelo predictivo de sufrimiento fetal intraparto.

Se construyó un segundo modelo de regresión logística multivariante, sustituyendo en el modelo anterior el estado hormonal tiroideo materno en los trimestres individuales por hipertiroidismo en algún momento y tampoco se llegó a un modelo predictivo de sufrimiento fetal intraparto.

#### **5.2.3.5 Apgar en el 1er minuto <7**

El 7.0% de los recién nacidos tuvieron un valor de Apgar en el 1er minuto <7 y las características clínicas asociadas a esta variable en el análisis bivariante fueron: talla materna, gestación previa, hábito tabáquico, diabetes y el estado hipertiroideo en algún momento del embarazo.

Se introdujeron estas variables en el modelo de regresión logística multivariante, junto con el sexo fetal y un término de interacción de esta variable con el estado hipertiroideo en algún momento del embarazo, pero no se llegó a un modelo predictivo de Apgar a 1 minuto <7.

### **5.2.3.6 Apgar en el minuto 5 <7**

En esta cohorte de mujeres seguidas por hipertiroidismo durante el embarazo, ninguno de los recién nacidos tuvo un valor de Apgar en el minuto 5 <7, por lo que no se pudo valorar un modelo predictivo del mismo.

### **5.2.3.7 pH arterial <7.1**

El 4.8% de los recién nacidos tuvieron el valor de pH arterial <7.1 y las características clínicas asociadas al mismo en el análisis bivariante fueron: talla materna, categoría de IMC previa al embarazo, hábito tabáquico, hipertiroidismo materno en primer y segundo trimestre.

Se introdujeron estas variables en el modelo de regresión logística multivariante, junto con el sexo fetal y un término de interacción de esta variable con los estados de hipertiroidismo en primer y segundo trimestre. No se llegó a un modelo predictivo de pH arterial <7.1.

El estado hiper o hipotiroideo en algún momento del embarazo no se asoció a pH arterial <7.1 en el análisis bivariante y no se construyó un modelo multivariante incluyéndolo.

### **5.2.3.8 Peso al nacer**

La mediana del peso al nacer fue de 3218 g y las características clínicas asociadas al mismo en el análisis bivariante fueron: etnia no caucásica, talla materna, gestación previa, gestación múltiple, edad gestacional al parto e hipertiroidismo materno en primer y tercer trimestre.

Se introdujeron estas variables en el modelo de regresión lineal multivariante, junto con el sexo fetal y un término de interacción de esta variable con los estados de hipertiroidismo en primer y tercer trimestre. Fueron 5 las características que quedaron incluidas en el último paso para



predicción de peso al nacer: talla materna, edad gestacional al parto, hipertiroidismo en tercer trimestre, la interacción entre hipertiroidismo en primer trimestre y sexo fetal y con significación límite, la gestación previa (Tabla 37).

Tras evidenciarse la significación del término de interacción entre hipertiroidismo en primer trimestre y sexo fetal, se realizó un análisis de predicción de peso al nacer por separado en los embarazos con feto masculino y femenino. En el caso de feto masculino las variables predictoras fueron edad gestacional al parto, diabetes materna y talla materna (este último con significación límite; estos resultados no se presentan en tabla). En el caso de feto femenino, las variables predictoras fueron talla materna, edad gestacional al parto e hipertiroidismo clínico en tercer trimestre (Tabla 38).

Las variables tiroideas globales no se asociaron con edad gestacional al parto en el análisis bivariante y no se construyeron modelos multivariantes incluyéndolas.

Tabla 37. Variables independientes para **peso al nacer** en RN de mujeres seguidas por hipertiroidismo durante el embarazo\*. Estado hormonal tiroideo valorado por **trimestres individuales**

Variables	Peso al nacer				
	Unstandardized coefficient		Standardized coefficient	P	
	B	95% IC			$\beta$
Talla materna (cm)	21.232	6.605	35.858	0.338	0.006
Gestación previa (sí)	2.193	-0.171	4.556	0.215	0.068
Hipertiroidismo clínico en tercer trimestre (sí)	-4.104	-8.026	-0.183	-0.235	0.041
Término de interacción: Hipertiroidismo clínico en primer trimestre *sexo masculino (sí)	1.663	0.003	3.322	0.233	0.049
Edad gestacional al parto (semana)	126.800	64.973	188.627	0.476	<0.001

Abreviaturas: RN (recién nacido), IC (intervalo de confianza)

\*Únicamente se muestran las variables incluidas en el último paso de la regresión lineal (ver métodos).

Tabla 38. Variables independientes para **peso al nacer en RN femeninos** de mujeres seguidas por hipertiroidismo durante el embarazo\*. Estado hormonal tiroideo valorado por **trimestres individuales**

Variables	Peso al nacer (RN femenino)				
	Unstandardized coefficient		Standardized coefficient	P	
	B	95% IC			$\beta$
Talla materna (cm)	24.598	6.497	42.699	0.349	0.009
Hipertiroidismo clínico en tercer trimestre (sí)	-5.650	-9.756	-1.544	-0.350	0.009
Edad gestacional al parto (semana)	155.910	78.808	233.013	0.518	<0.001

Abreviaturas: RN (recién nacidos), IC (intervalo de confianza)

\*Únicamente se muestran las variables incluidas en el último paso de la regresión lineal (ver métodos).

### 5.2.3.9 Macrosomía

La frecuencia de macrosomía fue de 6.8%, y las características clínicas asociadas a la misma en el análisis bivariante fueron: talla materna e hipertiroidismo materno en primer trimestre y tercer trimestre.

Se introdujeron estas variables en el modelo de regresión logística multivariante, junto con el sexo fetal y un término de interacción de esta variable con los estados de hipertiroidismo en primer y tercer trimestre. En el último paso de la regresión, solo quedó incluida la talla materna (Tabla 39).

Tabla 39. Variables independientes para **macrosomía** en RN de madres seguidas por hipertiroidismo durante el embarazo\*. Estado hormonal tiroideo valorado por **trimestres individuales**

Variables	Macrosomía		
	OR	P	95% IC
Talla materna	1.226	0.032	1.018-1.477

Abreviaturas: RN (recién nacidos), OR (*odds ratio*), IC (intervalo de confianza)

\*Únicamente se muestran las variables incluidas en el último paso de la regresión logística (ver métodos).

Las variables tiroideas globales no se asociaron con edad gestacional al parto en el análisis bivariante y no se construyeron modelos multivariantes incluyéndolas.

### 5.2.3.10 Neonato GEG

En esta cohorte de mujeres seguidas por hipertiroidismo durante el embarazo, la frecuencia de neonato GEG fue de 12.2%, y las características clínicas asociadas al mismo en el análisis bivariante fueron: talla materna, categoría de IMC previa al embarazo y gestación múltiple.

Se incluyeron estas variables en un modelo de regresión logística

multivariante. Las 3 variables se incluyeron en el último paso para predicción de neonato GEG: talla materna, categoría de IMC previa al embarazo y gestación múltiple (Tabla 40). La TSH media en cada trimestre no se asoció con neonato GEG en el análisis bivariante y no se construyeron modelos multivariantes incluyéndolas.

Tabla 40. Variables independientes para **neonato GEG** en RN de mujeres seguidas por hipertiroidismo durante el embarazo\*.

Variables	Neonato GEG		
	OR	P	95% IC
Talla materna	1.186	0.017	1.030-1.364
IMC		0.040	
• Bajo peso	coeficiente extraño	0.999	coeficiente extraño
• Normopeso (categoría referencia)	1	-	-
• Sobrepeso	4.576	0.154	0.567-36.952
• Obesidad	79.353	0.005	3.876-1624.534
Gestación múltiple	36.110	0.032	1.366-954.245

Abreviaturas: GEG (neonatos grandes para la edad gestacional), RN (recién nacidos), IMC (índice de masa corporal), OR (*odds ratio*), IC (intervalo de confianza)

\*Únicamente se muestran las variables incluidas en el último paso de la regresión logística (ver métodos)

Las variables tiroideas globales no se asociaron con edad gestacional al parto en el análisis bivariante y no se construyeron modelos multivariantes incluyéndolas.

### 5.2.3.11 Neonato PEG

La frecuencia de neonato PEG fue de 18.9%, y las características clínicas asociadas al mismo en el análisis bivariante fueron: etnia no caucásica, talla materna, categoría de IMC previa al embarazo, hábito tabáquico e hipertiroidismo materno en primer y tercer trimestre.

Se incluyeron estas variables en un modelo de regresión logística multivariante, junto con el sexo fetal y un término de interacción de esta

variable con los estados de hipertiroidismo en primer y tercer trimestre. No se pudo construir un modelo predictivo de neonato PEG. La TSH media en cada trimestre no se asoció con neonato PEG en el análisis bivalente y no se construyó un modelo multivalente incluyéndola.

Las variables tiroideas globales no se asociaron con edad gestacional al parto en el análisis bivalente y no se construyeron modelos multivalentes incluyéndolas.

#### **5.2.3.12 Dificultad respiratoria neonatal**

El 1.6% de los recién nacidos tuvieron dificultad respiratoria con necesidad de tratamiento y las características clínicas asociadas a la misma en el análisis bivalente fueron: diabetes, hábito tabáquico e hipertiroidismo materno en tercer trimestre.

Se introdujeron estas variables en el modelo de regresión logística multivalente, junto con el sexo fetal y un término de interacción de esta variable con hipertiroidismo en tercer trimestre. No se pudo construir un modelo de dificultad respiratoria neonatal.

Las variables tiroideas globales no se asociaron con edad gestacional al parto en el análisis bivalente y no se construyeron modelos multivalentes incluyéndolas.

#### **5.2.3.13 Ictericia neonatal**

En esta cohorte de mujeres seguidas por hipertiroidismo durante el embarazo, el 4.1% de los recién nacidos presentaron ictericia neonatal, ninguna variable estaba asociada con ictericia neonatal en el análisis bivalente.

#### **5.2.3.14 Policitemia neonatal**

El 1.5% de los recién nacidos tuvieron policitemia y las características clínicas asociadas a la misma en el análisis bivariante fueron: hábito tabáquico, hipotiroidismo materno en primer trimestre, hiper e hipotiroidismo en tercer trimestre y el estado hipotiroideo en algún momento del embarazo.

Se construyó un primer modelo de regresión logística multivariante con la variable no específica de tiroides, el estado hormonal tiroideo materno en los trimestres individuales, además de un término de interacción entre sexo fetal y las variables de estado tiroideo materno. No se pudo construir un modelo de dificultad respiratoria neonatal.

Se construyó un segundo modelo de regresión logística multivariante, sustituyendo en el modelo anterior el estado tiroideo en los trimestres individuales por hipotiroidismo en algún momento. No se pudo construir un modelo de dificultad respiratoria neonatal.

#### **5.2.3.15 Mortalidad perinatal**

En esta cohorte de mujeres seguidas por hipertiroidismo durante el embarazo, ninguno de los recién nacidos murió en el período perinatal, no considerándose la realización de un modelo predictivo.

## 6 **Discusión**

---

### 6.1 **Mujeres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo**

#### 6.1.1 **Características y estado tiroideo materno**

Esta cohorte de 700 mujeres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo, en relación con el estudio finlandés de Männistö 2009[44], tendría características basales más desfavorables (mayor edad, nuliparidad y frecuencia de diabetes) mientras que en relación con la de Männistö 2013 ubicada en EEUU[74], las características de base serían más equilibradas (más diabetes e hipotiroidismo yatrogénico en este estudio, más sobrepeso/obesidad en la de Männistö). Las mujeres con hipotiroidismo subclínico descritas en el artículo de Casey et al[33], también en USA, presentan menor edad y mayor índice de masa corporal que la cohorte actual, pero no menciona la prevalencia de diabetes.

#### 6.1.2 **Resultados maternos**

##### 6.1.2.1 **Incremento ponderal según IOM**

La distribución de IPG según IOM en la cohorte de mujeres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo no se puede comparar con otros estudios porque no proporcionan esta información[161–164]. Las variables predictores de IPG según IOM solo se pueden comparar con los datos de la población obstétrica general.

En esta cohorte de mujeres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo, los predictores de IPG insuficiente fueron etnia no caucásica, diabetes, gestación única, hipotiroidismo en primer trimestre y sexo del feto; los de IPG excesivo fueron sobrepeso/obesidad pregestación y diabetes.

### ➤ **Predictores no tiroideos**

La observación de que el **sexo masculino** del feto se asocia positivamente con IPG insuficiente (aOR 2.328, IC 95% 1.315-4.122), contrasta con los datos de Navara et al, en población obstétrica general en que las mujeres embarazadas de fetos femeninos ganaban menos peso [161]. No hay estudios que describan el IPG según IOM en relación al sexo fetal, por lo que no es posible la comparación.

La asociación de **etnia no caucásica** con mayor frecuencia de IPG insuficiente es concordante con los datos publicados en población obstétrica general[162] y en algunos estudios en mujeres con DMG[165] pero no en todos[163].

La observación de el **sobrepeso/obesidad pregestacional** como factor de riesgo de IPG excesivo está de acuerdo con la información publicada en la literatura tanto en población obstétrica general[164] como en mujeres con DMG[163, 166].

En este estudio la **DMG** se asocia positivamente a IPG insuficiente (aOR 2.364, IC 95% 1.001-5.586) mientras que la **DMP** lo hace negativamente (0.402, 0.163-0.993). Por el contrario, la asociación con IPG excesivo fue positiva en mujeres con DMP (1.765, 1.003-3.105), y negativa con significación límite en mujeres con DMG, lo que está de acuerdo con la información publicada en la literatura[163, 165, 167].

La menor frecuencia de IPG insuficiente en mujeres con **gestación única** de este estudio es concordante con los datos de la población general[111, 168, 169].

### ➤ **Hipotiroidismo en primer trimestre**



**El hipotiroidismo en primer trimestre** se asocia a IPG según IOM, con significación límite a expensas de una mayor frecuencia de IPG insuficiente en mujeres con hipotiroidismo clínico (aOR 3.072, IC 95% 1.226-7.695).

Hasta la fecha, pocos estudios han mencionado la relación entre el estado tiroideo materno e IPG, ninguno de ellos en estudios de mujeres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo. Collares et al. observaron, en un estudio poblacional que, las cifras altas de TSH y bajas de T4L materna en primer trimestre se asociaban con mayor frecuencia de IPG excesivo. [170]. Pop et al [171], observaron que las concentraciones de hormonas tiroideas maternas dentro del rango normal también se asociaban con IPG en la dirección esperada[22, 172]. En el estudio de Barisic[173], se observó que las mujeres con TSH >3 mUI/L en el tercer trimestre tuvieron un aumento de peso significativamente mayor que las mujeres con TSH ≤3 mUI/L, pero no se describen los resultados según IOM. En ninguno de estos estudios se analizó la relación entre IPG según IOM y estado hormonal tiroideo en los tres trimestres, con lo que no se puede conocer cual de ellos es más relevante.

No es evidente el porqué de la asociación del hipotiroidismo clínico en primer trimestre con IPG insuficiente en este estudio y sería interesante conocer los resultados de otros estudios en este grupo de mujeres. Sorprendentemente, los estudios como los de Casey[33], Lazarus [17] y Männistö[44] no proporcionan información sobre el estado hormonal tiroideo en cada trimestre de gestación.

#### **6.1.2.2 Diabetes gestacional**

En esta cohorte de mujeres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo, el 11.4% tuvieron DMG. No se puede comparar con algunas de

los estudios que han incluido más pacientes porque no distinguen el tipo de diabetes[44, 74]. Aunque varias variables estaban asociadas con  $p < 0.200$  en el análisis bivalente, no se pudo construir un modelo predictivo de DMG por lo que no se pueden discutir predictores independientes.

#### ➤ **Predictores tiroideos en otros estudios**

En el meta-análisis de Yang[174], se observó que las mujeres con **disfunción tiroidea y autoinmunidad tiroidea** positiva en el primer trimestre presentaban un mayor riesgo de DMG (RR 1.12), pero este no era el caso en mujeres con autoinmunidad tiroidea y normofunción en el primer trimestre (RR 1.08). En esta cohorte, no se ha observado asociación, lo que puede deberse a potencia estadística limitada para una asociación de pequeña magnitud.

En esta cohorte, **el estado hormonal tiroideo en trimestres individuales** se asoció a DMG en el análisis bivalente, pero no fue predictor independiente de diabetes gestacional. Diferentes estudios han mostrado asociación entre disfunción tiroidea materna y DMG. Así Sahu et al[72], observaron que las mujeres con hipertiroidismo clínico a las 13-26 semanas tuvieron un mayor riesgo de DMG pero el grupo incluía únicamente 7 pacientes. Por otra parte, en un meta-análisis sobre la relación entre hipotiroidismo y DMG[175], Gong et al observaron que la asociación existía tanto para hipotiroidismo clínico como subclínico se asociaron con DMG (OR 1.892 y 1.558 respectivamente). En estos estudios no se analiza el estado hormonal tiroideo en diferentes períodos, con lo que no se puede conocer cual es más relevante.

La descripción de que el hipotiroidismo clínico durante el embarazo se asocia a diabetes materna en el seguimiento a largo plazo (OR 7.4)[176] apoya la existencia de una relación fuerte entre las dos entidades.

### 6.1.2.3 Enfermedad hipertensiva del embarazo

La prevalencia de EHE global de esta cohorte (9.8%) se compara favorablemente con los datos de la literatura (11%[74], 17%[33]). Los predictores independientes de EHE fueron HTA crónica e hipotiroidismo materno en tercer trimestre.

#### ➤ HTA crónica

La asociación positiva de **HTA crónica** con EHE descrita en esta cohorte, está claramente de acuerdo con la literatura[177, 178].

#### ➤ Hipotiroidismo en tercer trimestre

La observación de que el **hipotiroidismo en el tercer trimestre** se asocia positivamente a EHE global incluyendo preeclampsia es concordante con las publicaciones que describen asociación positiva entre TSH y tensión arterial en sujetos no gestantes[179] y específicamente con las que describen un aumento de EHE y preeclampsia[50, 72, 74, 180, 181] en mujeres con hipotiroidismo. Son pocos los estudios que no encuentran asociación[61].

En el meta-análisis que se ha mencionado anteriormente en gestantes, se ha descrito asociación significativa entre hipotiroidismo y preeclampsia pero no con hipertensión gestacional[49]. Los estudios que como este describen una asociación o tendencia con EHE global[50, 181], probablemente se deba a la contribución de la preeclampsia.

En la mayoría de los estudios mencionados no se proporcionan datos del grado control hormonal[74] o sólo en un período del embarazo[50, 72] o en primer y tercer trimestre[28]. El estudio de Chen es el único que aborda el estado hormonal tiroideo en los tres trimestres y la asociación más cercana a la significación es la del tercer trimestre[181]. En ninguno de

estos estudios se realiza un análisis multivariante, por lo que de los datos publicados en la literatura no se puede desprender cual trimestre es más relevante en relación a EHE. Aunque es indiscutible el papel del primer trimestre de embarazo en relación a la génesis de la preeclampsia, está claro que otros factores no limitados a primer trimestre se asocian también a la misma como IPG[164] o control glucémico en mujeres con diabetes[182]. Y los datos de esta cohorte indican una mayor relevancia del estado hormonal tiroideo en el tercer trimestre.

Se ha sugerido que el mecanismo subyacente entre hipotiroidismo materno y EHE podría ser la disminución de la secreción de óxido nítrico y la consiguiente alteración de la vasodilatación dependiente de endotelio en pacientes con hipotiroidismo[183] aunque probablemente contribuyan otros mecanismos.

#### **6.1.2.4 Parto por cesárea**

En esta cohorte de mujeres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo, la frecuencia de parto por cesárea (33.3%) es más alta que en algunos estudios (14.3%, Männistö 2009[44]), y más baja que en otros (39.1%, Männistö 2013[74]). Las diferencias probablemente sean atribuibles a las características de base de estas poblaciones: edad joven, IMC normal en Männistö 2009; edad más alta, % alto de nuliparidad y diabetes en la cohorte actual y alta prevalencia de sobrepeso/obesidad en Männistö 2013. El modelo de predicción de parto por cesárea incluyó 6 variables: etnia no caucásica, edad materna, talla, categoría de IMC pregestacional, diabetes e hipotiroidismo materno en tercer trimestre.

#### **➤ Predictores no tiroideos**

Todos los predictores independientes no tiroideos observados en esta cohorte, son concordantes con la información de la literatura: **etnia no**

**caucásica** (aOR 0.425, IC 95% 0.184-0.980)[184], la **edad materna** (aOR 1.058, IC 95% 1.002-1.117)[185, 186], la **talla materna** (aOR 0.936, IC% 95 0.902-0.971)[187–190], **el IMC materno pregestacional** a expensas del **sobrepeso/obesidad** (aOR 2.644, IC 95% 1.529-4.572; 1.924, 0.944-3.924)[191] y la **diabetes pregestacional** (aOR 8.582, IC 95% 4.773-15.430)[192].

#### ➤ **Hipotiroidismo en tercer trimestre**

En esta cohorte, el **hipotiroidismo en tercer trimestre** presenta una asociación con significación límite con el parto por cesárea a expensas de la mayor frecuencia de esta en mujeres con **hipotiroidismo subclínico** (aOR 4.143, IC 95% 1.316-13.039). La observación está aceptablemente de acuerdo con la información publicada en la literatura.

En la población obstétrica general, Männistö et al, en un estudio de más de 200.000 mujeres describieron que el hipotiroidismo primario se asociaba con mayor riesgo de parto por cesárea (electiva, OR = 1.31; de recurso OR = 1.38)[74]. Los autores indicaban que, al no disponerse de datos del tratamiento de estas mujeres, no se podía conocer la relación con el grado de control materno. En otro estudio turco que incluyó más de 8000 mujeres confirmó la asociación en mujeres con hipotiroidismo subclínico sin autoinmunidad (OR 1.263)[193]. En esta última cohorte la valoración de la función tiroidea materna se había realizado en primer trimestre pero no hay información sobre el estado en el resto del embarazo.

Otros estudios no observaron asociación. Sahu et al[72], no observaron asociación entre hipotiroidismo materno a las 13-26 semanas de embarazo con parto por cesárea. Tampoco se observó asociación en el estudio de Idris et al [194], que valoraron la función tiroidea en primer y tercer trimestre. El estudio de Chen, solo indicó la información del análisis

bivariantes, aunque se proporciona datos por los 3 trimestres[181]. En ninguno de estos estudios se analizó la relación entre parto por cesárea y estado hormonal tiroideo en los tres trimestres, con lo que no se puede conocer cual de ellos es más relevante.

No está claro el mecanismo por el cual las mujeres con hipotiroidismo presentan mayor riesgo de cesárea. Männistö et al sugieren que las podría deberse a las complicaciones del embarazo asociadas, como p.e. EHE, diabetes gestacional y parto pretérmino[74].

### 6.1.3 Resultados fetales

#### 6.1.3.1 Aborto

En esta cohorte de mujeres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo, la prevalencia de aborto (12.5%) no se puede comparar con los estudios más amplios porque no proporcionan esta información[33, 44, 74]. El modelo de predicción incluyó 4 variables: edad materna, diabetes pregestacional, gestación múltiple y hábito tabáquico.

#### ➤ Predictores no tiroideos

Todos los predictores independientes no tiroideos observados en este estudio, son concordantes con la información de la literatura: **edad materna** (aOR 1.119, IC 95% 1.043-1.202)[195, 196], **diabetes pregestacional** (aOR 2.246, IC 95% 1.213-4.158)[197, 198], **gestación múltiple** (aOR 2.656, IC 95% 1.148-6.145)[199] y el **hábito tabáquico** a expensas del **hábito tabáquico activo** (aOR 2.623, IC 95% 1.244-5.527)[200, 201].

#### ➤ Predictores tiroideos en otros estudios

En esta cohorte, el **hipertiroidismo en primer trimestre** se asoció positivamente a aborto en el análisis bivalente a expensas del

hipertiroidismo clínico, pero no fue significativo en el multivariante. En caso de que hubiera sido significativo, los resultados no habrían sido inesperados, ya que el hipertiroidismo materno se ha asociado a aborto. La asociación se ha descrito en mujeres con hipertiroidismo tratado. En un estudio poblacional de más de 1.000.000 mujeres, Andersen et al describieron que el subgrupo de mujeres con hipertiroidismo, se presentó aborto espontáneo con más frecuencia tanto en mujeres tratadas antes del embarazo como al comienzo del mismo (aHR 1.28 y 1.18 respectivamente)[79], pero no se proporcionan datos del estado hormonal tiroideo materno.

La principal evidencia de mayor riesgo de abortos asociado a hipertiroidismo materno lo proporcionan las mujeres con resistencia a hormonas tiroideas[202]. La frecuencia media de aborto en mujeres afectadas y no afectadas fue 22.9% y 4.4% respectivamente. Dado que el exceso de hormona tiroidea materna sólo es adecuado cuando el embrión presenta la mutación, los autores proponen que el mecanismo sería un efecto tóxico directo sobre el feto del exceso de hormona tiroidea materna.

En mujeres tratadas con LT4 desde 6 meses antes del embarazo, que sería una población más parecida a la de este estudio[203], Taylor et al observaron que en las mujeres con TSH <0.2, la OR de aborto espontáneo fue de 1.14, ns pero no se proporciona información sobre el grupo con hipertiroidismo clínico, con lo que los datos no son comparables con los de este estudio.

Stagnaro-Green et al describieron la asociación entre la positividad para **anticuerpos tiroideos** y el aborto espontáneo en uno de los primeros estudios observacionales prospectivos sobre este tema[204]. En un meta-análisis reciente[117], Thangaratnam et al describieron que el riesgo de

aborto asociado a la presencia de anticuerpos tiroideos era de aproximadamente cuatro veces. A pesar de tratarse de un riesgo claro, en esta tesis no se ha observado asociación. Puede deberse a potencia estadística limitada, a la utilización de diversos métodos para determinación de anticuerpos antitiroideos a lo largo de los años, o por la reducción del riesgo de aborto observada con el tratamiento con LT4[205].

### 6.1.3.2 Edad gestacional al parto y prematuridad

En esta cohorte de recién nacidos de madres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo, la prevalencia de parto pretérmino (12.5%) es más alta que en otros estudios (5.3%, Männistö 2009[44] y 7%[33]) y más baja que en otras (14.2%, Männistö 2013[74]). Las diferencias pueden deberse a las características de base de estas poblaciones (edad joven, IMC normal en Männistö 2009), edad más alta, % alto de diabetes en la cohorte actual y alta prevalencia de sobrepeso/obesidad en Männistö 2013. El modelo predictivo final de edad gestacional al parto incluyó 5 variables, tres no tiroideas y dos tiroideas. El modelo de prematuridad también incluyó variables tiroideas y no tiroideas además de un término de interacción entre sexo fetal e hipertiroidismo materno.

#### ➤ **Predictores no tiroideos**

La observación en esta cohorte de que **el embarazo gemelar con fetos de diferente sexo** se asocia a menor edad gestacional al parto, contrasta con los datos de la literatura [206, 207] en los que se describe la asociación contraria que se atribuye a monocorionicidad. No dispongo de una explicación plausible del posible motivo de la asociación observada en este estudio.

La **diabetes gestacional y pregestacional** (DM1/DM2) se asociaron negativamente a edad gestacional al parto y positivamente a parto



pretérmino (aOR 4.090, IC 95% 1.942-8.615) y (aOR 5.532, IC 95% 3.036-10.082), respectivamente. Las asociaciones fueron parecidas en el modelo multivariante que utilizaba el hipertiroidismo en algún momento del embarazo, datos que están de acuerdo con la literatura[208, 209]. Si bien la aOR de parto pretérmino para DMG llama la atención por alta y similar a DMP, la asociación con edad gestacional al parto valorada a partir del coeficiente beta indica una magnitud diferente de efecto en DMG y DMP. La interpretación es que, siendo una diferencia cuantitativamente pequeña, fue suficiente para que en embarazos con edad gestacional cerca de término, supusiera un parto pretérmino.

La **gestación múltiple** se asoció negativamente a edad gestacional al parto y a una mayor frecuencia de parto pretérmino (aOR 20.690, IC 95% 9.441-45.346) en el modelo multivariante que utilizó el estado hormonal tiroideo de los trimestres individuales. La asociación fue parecida en el modelo multivariante que utilizó el hipertiroidismo en algún momento del embarazo (datos no mostrados). Este mayor riesgo de parto pretérmino en gestación múltiple está de acuerdo con lo publicado en la literatura[210, 211].

#### ➤ **Predictores tiroideos**

En esta cohorte, se observó una asociación positiva con significación límite entre el **hipertiroidismo clínico materno** y mayor edad gestacional al parto, tanto en el modelo que utilizó **el estado hormonal en los trimestres individuales** ( $\beta$  0.070, p 0.062) como el que utilizó **el estado global** ( $\beta$  0.069, p 0.069). Los datos de la literatura no son unánimes. Ni en el meta-análisis de Korevaar et al[212], ni en los dos estudios en que se valora el estado tiroideo materno en más de un momento, se observó asociación significativa con la edad gestacional al parto/prematuridad[181, 194]. Por otra parte, en los estudios de Männistö[74] y Andersen et al[213]

se describe una mayor frecuencia de prematuridad en mujeres con diagnóstico de hipertiroidismo (aOR = 1.81, IC 95% 1.32-2.49; aOR 1.22, IC 95% 1.15-1.30, respectivamente), observación que parecería contraria a lo aquí observado. Dado que estos estudios no proporcionan información del estado tiroideo materno en los diferentes momentos del embarazo podría darse el caso de que las mujeres que dieran a luz antes de término hubieran estado en situación de hipotiroidismo.

En esta cohorte no se ha objetivado asociación entre **autoinmunidad tiroidea** y mayor riesgo de parto pretérmino. En la literatura, sí se describe esta asociación. En sendos meta-análisis, Korevaar et al[212] estiman el riesgo en una OR de 1.33 y Thangaratnam et al[117] en OR 2.07. En este estudio, no se ha observado asociación, lo que puede deberse al azar (en algunos de los estudios incluidos en los meta-análisis anteriores tampoco había asociación), a falta de potencia o a los diferentes métodos utilizados a lo largo del tiempo. Otra posibilidad, es que la falta de asociación se deba al propio efecto beneficioso del tratamiento con LT4 que indican algunos estudios[214].

### 6.1.3.3 Sufrimiento fetal intraparto

En esta cohorte de mujeres tratadas con hormona tiroidea, la frecuencia de fetos con sufrimiento fetal intraparto fue de 2.2%, no se puede comparar con los estudios amplios porque no se proporcionan esta información[33, 44, 74]. Los estudios que sí proporcionan esta información, describen la prevalencia en grupos pequeños de mujeres con hipotiroidismo[72, 215].

El hipotiroidismo materno en tercer trimestre fue la única variable predictora, de sufrimiento fetal intraparto aunque con significación límite. Es llamativo que sea la única variable predictora en una cohorte relativamente amplia y donde se valoran otros predictores como diabetes

o IMC pregestacional.

### ➤ **Hipotiroidismo en tercer trimestre**

El **hipotiroidismo en tercer trimestre** presenta una asociación con significación límite con el sufrimiento fetal intraparto a expensas de la mayor frecuencia de éste en mujeres con **hipotiroidismo subclínico** (aOR 4.977, IC 95% 1.278-19.385). La observación está globalmente de acuerdo con la información publicada en la literatura. En un estudio prospectivo realizado en China[215], Su et al describen que las mujeres con hipotiroidismo subclínico en el segundo trimestre presentaron mayor frecuencia de sufrimiento fetal (aOR 3.65). Asimismo, en el estudio de Sahu[72], se observó que las mujeres con hipotiroidismo subclínico a las 13-26 semanas tuvieron un mayor riesgo de parto por cesárea por sufrimiento fetal (RR 2.8).

La literatura proporciona menos información sobre la relevancia del período del hipotiroidismo materno. En el estudio de Chen et al, que proporciona datos separados por trimestres, la asociación de hipotiroidismo sc con sufrimiento fetal intraparto no es significativa, con lo que no se puede valorar qué período es más relevante[181]. Por otra parte, Wasserstrum describen una frecuencia de sufrimiento fetal intraparto de 56% en mujeres con hipotiroidismo grave inicial, y aunque se dispone también de TSH cerca del parto, no se analiza cual de las dos tiene mayor contribución[216].

Se han sugerido varios posibles mecanismos para explicar la asociación entre hipotiroidismo materno y sufrimiento fetal, incluyendo la anemia materna y una circulación uteroplacentaria inadecuada que resultaría en hipoxia crónica del feto y una capacidad reducida para tolerar el estrés del parto[216].

#### 6.1.3.4 Apgar en el 1er minuto <7

En esta cohorte de recién nacidos de madres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo, la prevalencia de Apgar en el 1er minuto <7 fue 6.8%, prevalencia que no se puede comparar con los estudios amplios antes mencionados porque no proporcionan esta información[33, 44, 74]. Solo algunos estudios proporcionan esta información[72, 217–219].

El modelo predictivo final de Apgar en el 1er minuto <7 incluyó dos variables no tiroideas y una tiroidea.

##### ➤ **Predictores no tiroideos**

Los predictores independientes no tiroideos **gestación múltiple** (aOR 4.550, IC 95% 1.139-18.177)[220, 221] y **obesidad pregestacional** (aOR 3.462, IC 95% 1.060-11.307)[222] observados en este estudio son concordantes con los datos de la literatura. En cambio, la observación para **bajo peso** (aOR 9.690, IC 95% 1.640-57.268) no es concordante con el estudio antes mencionado[222] en el que solo se observa una asociación de pequeña magnitud con el Apgar a los 5 min <7. Es posible que la asociación observada en esta análisis se deba al azar.

##### ➤ **Hipotiroidismo en el tercer trimestre**

En esta cohorte, **el hipotiroidismo en tercer trimestre** se asocia con Apgar en el 1er minuto <7 a expensas del **hipotiroidismo clínico que** mostró una asociación fuerte (aOR 10.404, IC 95% 1.021-106.002) mientras que el hipotiroidismo subclínico mostró una significación límite (aOR 2.940, IC 95% 0.861-10.037). La observación está de acuerdo en líneas generales con la información publicada en la literatura.

En el estudio de Saki[217], se observó que los RN de madres con hipotiroidismo en segundo trimestre presentaban más Apgar <7 en el 1er

minuto en el análisis bivalente (RR 1.95), a expensas del subgrupo de hipotiroidismo subclínico (RR 2.15). También el estudio de Patwari[218], observó que las mujeres con hipotiroidismo en algún momento del embarazo presentaron mayor frecuencia de Apgar <7 en el 1er minuto que las mujeres eutiroideas (30.64% vs 8.22%), pero no se proporcionan datos grado de estado hormonal. Otros estudios no observaron asociación[72, 219].

No es posible comparar los datos referentes a los trimestres individuales ya que en los estudios anteriores no se valoró el estado hormonal en los trimestres individuales y el estudio que analiza función tiroidea en los tres trimestres[181], no se valora este resultado. Globalmente, consideramos que los resultados de esta cohorte en tercer trimestre son concordantes con la mayor frecuencia descrita de Apgar bajo en RN de mujeres hipotiroideas y concretamente con el estudio que lo relaciona con hipotiroidismo en segundo trimestre.

No está claro el mecanismo por el cual las madres con hipotiroidismo presentan mayor riesgo de neonatos con Apgar en el 1er minuto <7, aunque se podría especular con la menor capacidad de adaptarse al estrés por anemia materna e hipoxia crónica que se han mencionado antes en la discusión de sufrimiento intraparto[216].

#### **6.1.3.5 Apgar en el minuto 5 <7**

En esta cohorte de recién nacidos de madres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo, la prevalencia de Apgar en el minuto 5 <7 (1.0%) se compara favorablemente con los datos de la literatura (7.2%[44], otros estudios amplios no se proporcionan esta información[33, 74]). El modelo predictivo final de Apgar en el minuto 5 <7 incluyó 2 variables no tiroideas.

### ➤ **Predictores no tiroideos**

La asociación negativa entre **edad materna** y Apgar en el minuto 5 <7 (aOR 0.802, IC 95% 0.651-0.988), está en desacuerdo con la literatura que indica una asociación positiva[223]. Sin embargo, este último estudio también indica que hay otras variables con asociación fuerte a Apgar 5 min <7, como por ejemplo la utilización de anestesia epidural o la presentación no cefálica. Los resultados de esta cohorte podrían deberse a un ajuste inadecuado. La asociación positiva con **gestación múltiple** (aOR 28.696, IC 95% 3.301-249.436), es concordante con los datos de Santana[224].

### ➤ **Predictores tiroideos en otros estudios**

En relación a la asociación de alteración tiroidea materna y Apgar 5 min <7, Männistö et al observaron que la frecuencia era más alta en mujeres con hipotiroidismo clínico y más baja en las que tenían hipertiroidismo subclínico[44]. Dulek et al[225] también describen una puntuación de Apgar inferior en las mujeres con hipotiroidismo clínico. En la cohorte actual, no se ha observado asociación en este sentido, lo que probablemente sea atribuible a potencia estadística limitada por tratarse de un resultado muy poco prevalente.

#### **6.1.3.6 pH arterial <7.1**

En esta cohorte de recién nacidos de mujeres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo, el 6.1% de los recién nacidos tuvieron el valor de pH arterial <7.1, no se puede comparar con los estudios porque no se proporcionan esta información[33, 44, 74]. No se pudo construir un modelo predictivo de pH arterial <7.1 aunque varias variables estaban asociadas con  $p < 0.200$  en el análisis bivariante.

### ➤ **Predictores tiroideos en otros estudios**

Sorprendentemente, esta variable no suele estar incluida en los estudios

de disfunción tiroidea materna y gestación[18, 44, 74, 226].

### 6.1.3.7 Peso al nacer

En esta cohorte de recién nacidos de mujeres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo, la mediana de peso al nacer (3250 g) es intermedia a otros los datos de la literatura (3559 g[44], 3317 g[33]). El modelo predictivo final de peso al nacer incluyó 7 variables, siendo la magnitud de la asociación, en orden decreciente según el coeficiente de regresión parcial estandarizado: edad gestacional al parto, diabetes pregestacional, gestación múltiple, sexo fetal, hábito tabáquico al final de embarazo, talla materna e hipotiroidismo subclínico en el primer trimestre.

#### ➤ **Predictores no tiroideos**

Todos los predictores independientes no tiroideos observados en este estudio, son concordantes con la información de la literatura: **RN masculino** ( $\beta$  0.139,  $p < 0.001$ )[227], la **talla materna** ( $\beta$  0.099,  $p$  0.008)[228], el **hábito tabáquico** a expensas del **hábito tabáquico activo** ( $\beta$  -0.112,  $p$  0.003) [229], la **diabetes pregestacional** ( $\beta$  0.313,  $p < 0.001$ )[208], la **gestación múltiple** ( $\beta$  -0.172,  $p < 0.001$ )[210] y la **edad gestacional al parto** ( $\beta$  0.554,  $p < 0.001$ )[230].

#### ➤ **Hipotiroidismo subclínico en el primer trimestre**

El **hipotiroidismo subclínico en el primer trimestre** se asoció negativamente a peso al nacer ( $\beta$  -0.073,  $p$  0.049), siendo la magnitud de la asociación del mismo rango que la talla materna. Estos datos están de acuerdo con el meta-análisis de Derakhshan que describe que el peso al nacer de los hijos de madres con hipotiroidismo subclínico era 40 g menor que el de las mujeres eutiroideas [54], aunque estos autores observaron que la magnitud de la asociación era mayor conforme avanzaba el

embarazo (-20 g en primer trimestre, -33 g en segundo y -75 g en tercero). Sin embargo, en el estudio de Idris et al[194], se observó una tendencia a peso al nacer más bajo con hipotiroidismo en el primer trimestre (vs tercero). Como se ha descrito en la introducción, la asociación de hipotiroidismo materno con bajo peso fetal se atribuye a la TSH.

#### 6.1.3.8 Macrosomía

En esta cohorte de recién nacidos de madres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo, la prevalencia de macrosomía (8.6%) no se puede comparar con los estudios amplios porque no proporcionan esta información[33, 44, 74]. El estudio que sí proporciona esta información, describe la prevalencia solo en mujeres con hipotiroidismo subclínico[61].

El modelo predictivo final de macrosomía sin considerar la TSH media trimestral incluyó 4 variables no tiroideas. Con la adición de TSH de segundo trimestre, el sexo fetal quedó sustituido por la interacción de sexo fetal con esta variable.

##### ➤ **Predictores no tiroideos**

Todos los predictores independientes no tiroideos observados en este estudio, son concordantes con la información de la literatura: **RN masculino** (aOR 2.150, IC 95% 1.020-4.532)[148], **el IMC materno pregestacional** expensas del **bajo peso**(OR 0.49, IC 95% 0.43-0.56)[231], **la diabetes pregestacional** (aOR 3.936, IC 95% 1.857-8.343)[232] y la **talla materna** (significación límite)[233].

##### ➤ **Predictores tiroideos e interacción con el sexo fetal**

Son pocos los estudios que han estudiado la relación entre el estado hormonal tiroideo materno y macrosomía fetal. Cleary-Goldman et al observaron que el hipotiroidismo subclínico en primer trimestre se asoció



con menos riesgo de macrosomía (aOR 0.47, IC 95% 0.25-0.89), lo que podría atribuirse a la asociación negativa antes mencionada de TSH con peso fetal[61]. Sorprendentemente, Ma et al, describen una menor frecuencia de macrosomía con cribado tiroideo en el embarazo y tratamiento de las mujeres con hipotiroidismo subclínico[234].

Aunque en el modelo de macrosomía que incluía los dos sexos, la **interacción sexo fetal-TSH** en segundo trimestre era significativa, los modelos de predicción de macrosomía separados por sexo fetal no incluyeron ninguna variable tiroidea. En consecuencia, los resultados de esta tesis apoyan que exista esta interacción, pero probablemente por potencia estadística insuficiente, no se puede profundizar más.

#### 6.1.3.9 Neonato GEG

En esta cohorte de recién nacidos de madres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo, la prevalencia de neonato GEG (16.7%) es más alta que en la publicación de Männistö 2009 (2.5%)[44] y otros estudios amplios no proporcionan esta información[33, 74]. La diferencia probablemente sea atribuible al alto % de gestantes con diabetes en la cohorte actual.

El modelo predictivo global de neonato GEG (indistintamente de la inclusión de TSH trimestral) incluyó 5 variables: sexo fetal, gestación previa, hábito tabáquico, diabetes y la interacción entre hipertiroidismo en primer trimestre y sexo fetal.

#### ➤ **Predictores no tiroideos**

Todos los predictores independientes no tiroideos observados en este estudio, son concordantes con la información de la literatura: **RN masculino** (aOR 5.782, IC 95% 1.067-31.340)[227, 235], la **gestación**

**previa** (OR 2.053, IC 95% 1.119-3.768)[236], el **hábito tabáquico** a expensas del **hábito tabáquico activo** (OR 0.207, IC 95% 0.045-0.954)[229, 237] y la **diabetes pregestacional** (aOR 6.826, IC 95% 3.729-12.496)[208].

#### ➤ **Predictores tiroideos e interacción con el sexo fetal**

Los resultados de este estudio indican que el **hipertiroidismo en primer trimestre** se asocia a neonato GEG mostrando interacción con el sexo fetal. En el modelo de predicción de neonato GEG separada por sexos, el hipertiroidismo subclínico en primer trimestre solo fue un predictor significativo en caso de RN masculino (aOR 8.284, IC 95% 1.952-35.157). Es difícil comparar estos resultados con los datos disponibles en la literatura porque no hay análisis similares.

En el meta-análisis de Derakhshan et al, no se observa asociación entre hipertiroidismo materno y neonato GEG[54], pero la prevalencia está aumentada en alguno de los estudios que se incluyen (OR 1.78) en el artículo de León correspondiente al proyecto INMA [65]) pero no se indica el comportamiento según sexo fetal en ninguno de los dos.

En estudios que valoran peso den RN, Vrijkotte et al describen una disminución de GEG en el quintil 5 de T4 en primer trimestre pero solo en niños (niño: aOR 0.38 y niña: aOR 1.09[152] mientras que Zhang et al, en una población mucho más numerosa describen asociación en la misma dirección pero con significación borderline. El por qué de la diferencia de estos resultados con los de Zhang no está claro; una posibilidad sería que hubiera diferencias en las concentraciones de T3 que tienen una asociación positiva con el peso del RN[53], pero no disponemos de estos resultados. Está claro, que serán necesarios más estudios sobre el tema para establecer con claridad la naturaleza de la relación.

En el análisis separado por sexo, en los RN de sexo femenino, se incluyeron como predictores adicionales TSH media en primer trimestre y autoinmunidad.

La **TSH media en el primer trimestre** de la madre se asoció con significación límite a una menor frecuencia de neonato GEG (aOR 0.874, IC 95% 0.755-1.011). Esta observación está de acuerdo con la información publicada en la literatura, cuando no se hace distinción por sexo fetal (aOR 0.925, IC 95% 0.852-1.005)[52] y específicamente con Zhang et al[53] que observaron interacción con el sexo, siendo la asociación negativa más marcada en niñas.

La asociación positiva de **autoinmunidad tiroidea** con neonato GEG en RN femenino (aOR 3.106, IC 95% 1.004-9.608), está de acuerdo con la información publicada en la literatura, aunque no se proporcionan datos según sexo[30, 31, 61]. Männistö[44] describe que la positividad para TPO se asocia tanto con neonato GEG (aOR 2.2) como bajo peso al nacer (aOR 1.7). El mecanismo no está claro.

#### **6.1.3.10 Neonato PEG**

En esta cohorte de recién nacidos de madres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo, la prevalencia de neonato PEG (7.4%) es más alta que la de Männistö 2009 (1.8%)[44], mientras que otros estudios amplios no proporcionan esta información[33, 74]. La diferencia probablemente sea atribuible a las características de base de estas poblaciones (edad joven, IMC normal en Männistö 2009), edad más alta, % alto de nuliparidad en la cohorte actual. El modelo predictivo final de neonato PEG solo incluyó dos variables no tiroideas.

#### **➤ Predictores no tiroideos**

La asociación positiva de neonato PEG con **hábito tabáquico materno** a expensas del **hábito tabáquico activo** (aOR 3.584, IC 95% 1.316-9.760) [229] y la negativa de neonato PEG con **talla materna** (significación límite)[233] están de acuerdo con la información publicada en la literatura.

➤ **Predictores tiroideos en otros estudios**

En el meta-análisis de Derakhshan, el hipotiroidismo subclínico materno en algún momento del embarazo se asoció a un peso del RN más bajo y a una mayor frecuencia de neonato PEG (aOR 1.24, IC 95% 1.04 to 1.48)[54]. El hecho de que no haya una observación similar en este estudio se podría atribuir a potencia estadística insuficiente por la prevalencia de PEG (7.4%), más baja que la de GEG (16.7%).

**6.1.3.11 Dificultad respiratoria neonatal**

En esta cohorte de mujeres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo, la frecuencia de dificultad respiratoria neonatal (4.5%) se compara favorablemente con los datos de la literatura (4.1%[238], 3%[33]), sobretodo teniendo en cuenta el mayor % de mujeres con diabetes pregestacional en este estudio.

Los modelos finales de dificultad respiratoria neonatal incluyeron 7 variables en diferentes combinaciones: sexo fetal, categoría de IMC previa al embarazo, gestación múltiple, interacción entre hipotiroidismo en tercer trimestre y sexo fetal y, con significación límite, talla materna, diabetes e hipotiroidismo en algún momento del embarazo.

➤ **Predictores no tiroideos**

La mayoría de predictores independientes no tiroideos son concordantes con la información de la literatura: **el IMC materno pregestacional** a expensas del **sobrepeso/obesidad**[239], la **gestación múltiple**[240], la

**diabetes** a expensas de **la diabetes pregestacional**[208] y **talla materna** (significación límite)[241]. La menor frecuencia observada de dificultad respiratorio en **RN masculino** (aOR 0.027, IC 95% 0.002-0.348), contrasta con los datos publicados en población general[242, 243] y no hay una explicación clara para esta observación.

➤ **Predictores tiroideos e interacción con el sexo fetal**

En el modelo que utiliza la función tiroidea en trimestres individuales, quedó incluida en el último paso una interacción negativa entre **hipotiroidismo en tercer trimestre** y sexo fetal. No hay datos en la literatura para comparar estos resultados pero sorprende la magnitud de la asociación.

En el modelo que utiliza el estado tiroideo en algún momento del embarazo, se observó una asociación con significación límite entre **el hipotiroidismo en algún momento**, a expensas de una asociación significativa con el hipotiroidismo subclínico (aOR 6.030, IC 95% 1.366-26.628). La observación está de acuerdo con los datos de Männistö et al que refieren un aumento de prevalencia tanto de síndrome de dificultad respiratoria neonatal como de taquipnea transitoria en mujeres con hipotiroidismo primario o yatrogénico[238]. Asimismo, en un estudio realizado en EEUU[244] los niveles de TSH materna >4 mUI/L en el primer trimestre se asociaron con un mayor riesgo de dificultad respiratoria neonatal (RR 2.83) en comparación con los niveles de TSH ≤4 mUI/L. Es relevante que, en este último estudio, la asociación es nominalmente más alta que la de prematuridad. Esta particularidad sería paralela a lo observado en este estudio en que hay una asociación con hipotiroidismo materno en algún momento (significación límite para la variable global, significativa para hipo subclínico) y en cambio no la hay con prematuridad /edad gestacional al parto. Los datos experimentales en animales también van en el mismo

sentido. Rousseau et al[245], demostraron que los ratones tratados con MTZ, tenían peores resultados en las pruebas respiratorias en relación con el grupo de control.

#### 6.1.3.12 Ictericia neonatal

En esta cohorte de recién nacidos de madres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo, la prevalencia de ictericia neonatal fue 4.1%, no se puede comparar con los estudios amplios porque no se proporciona esta información[33, 44, 74]. El modelo predictivo final de ictericia neonatal incluyó dos variables no tiroideas y una tiroidea.

##### ➤ **Predictores no tiroideos**

Todos los predictores independientes no tiroideos observados en este estudio, son concordantes con la información de la literatura: la **gestación múltiple** (aOR 13.229, IC 95% 3.473-50.391), para la que hay evidencia indirecta en la literatura [246]; la asociación se debería a la mayor frecuencia de prematuridad [247], que a su vez se asocia con mayor frecuencia de ictericia[248]. También hay referencias bibliográficas para la asociación de ictericia neonatal con **diabetes materna** (significación límite)[209, 249].

##### ➤ **Autoinmunidad tiroidea**

La asociación de **autoinmunidad tiroidea** e ictericia neonatal en este estudio tiene significación límite. La interpretación más sencilla sería atribuir el mecanismo subyacente a una mayor frecuencia de prematuridad, que, sin embargo, aquí no se ha observado. En un estudio pequeño, Kvetny et al [250], describen una alta frecuencia (21%) de hiperbilirrubinemia grave en los recién nacidos de madres con enfermedad tiroidea autoinmune, que no es atribuible a la edad de gestación al parto, lo que sugiere que la autoinmunidad per se, podría tener un efecto

independiente.

### **6.1.3.13 Policitemia neonatal**

En esta cohorte, la prevalencia de policitemia neonatal (1.0%) no se puede comparar con los estudios amplios porque no proporcionan esta información[33, 44, 74]. El modelo predictivo final de policitemia neonatal incluyó 1 variable no tiroidea.

#### **➤ Gestación múltiple**

La asociación de gestación múltiple con policitemia neonatal mostró significación límite, datos que están en línea con los publicados[251, 252].

### **6.1.3.14 Mortalidad perinatal**

En esta cohorte de mujeres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo, la frecuencia de mortalidad perinatal (0.7%) está en el rango de las prevalencias descritas (0.5%[33], 1.7%[238]). No se pudo construir un modelo predictivo final de mortalidad perinatal.

#### **➤ Predictores tiroideos en otros estudios**

En el estudio de cohortes de Männistö et al[44] que analiza la mortalidad perinatal en mujeres con disfunción tiroidea e incluye un grupo control, se observó que la mortalidad estaba asociada a autoinmunidad tiroidea pero no a disfunción. En otro estudio posterior, el hipotiroidismo materno tampoco se asoció a aumento de mortalidad[238]. En cambio, el meta-análisis de Van den Boogaard[49] describe que la mortalidad perinatal está asociada a hipotiroidismo materno, pero no a autoinmunidad, con lo que se puede concluir que probablemente ambos factores contribuyan. El hecho de que no haya una observación similar en este estudio se puede atribuir a baja potencia estadística.

## **6.2 Mujeres seguidas por hipertiroidismo durante el embarazo**

### **6.2.1 Características y estado tiroideo materno**

Esta cohorte de 83 mujeres seguidas por hipertiroidismo durante el embarazo, presenta características más desfavorables de base en relación con la descrita en el estudio finlandés de Männistö 2009[44] (mayor edad, nuliparidad y frecuencia de diabetes). En cambio, en relación con la cohorte de Männistö 2013 de EEUU[74], las características de base serían más equilibradas (más sobrepeso y diabetes en este estudio, más obesidad en la de Männistö). Por su parte, Las mujeres con hipertiroidismo subclínico descritas en el estudio de Casey et al[253], tienen menor edad pero mayor índice de masa corporal que la cohorte actual.

### **6.2.2 Resultados maternos**

#### **6.2.2.1 Incremento ponderal según IOM**

En esta cohorte de mujeres seguidas por hipertiroidismo durante el embarazo, la distribución de IPG según IOM no se puede comparar con otras estudios porque no se proporciona esta información[161–164]. No se pudo construir un modelo predictivo de IPG según IOM, probablemente por baja potencia estadística.

#### **➤ Predictores tiroideos en otros estudios**

En población obstétrica general, Collares et al observaron que el hipertiroidismo en primer trimestre se asociaban con un menor aumento ponderal gestacional[170], pero como se ha discutido en el apartado de mujeres tratadas con LT4, se trata de un resultado no evaluado en los artículos sobre el tema[44, 74].

#### **6.2.2.2 Diabetes gestacional**



En esta cohorte de mujeres seguidas por hipertiroidismo durante el embarazo, el 5.3% tuvieron DMG. No se puede comparar con algunas de los estudios más amplios porque aunque se indica la prevalencia de diabetes, no se distingue el tipo[44, 74, 253]. El estudio de Sahu describe la prevalencia de DMG en un grupo muy reducido de mujeres (solo 11 de ellas presentaban hipertiroidismo) [72]. En el modelo predictivo final de DMG sólo quedó incluida una variable no tiroidea.

➤ **Edad materna**

Los resultados de este estudio indican una asociación positiva de DMG con **edad materna** (significación límite), lo que está de acuerdo con los datos de la literatura[254].

➤ **Predictores tiroideos en otros estudios**

En relación a variables tiroideas maternas, se ha asociado la diabetes gestacional a autoinmunidad positiva acompañada de disfunción tiroidea[174] y en el estudio de Sahu antes mencionado al[72] se relaciona el hipertiroidismo clínico con una mayor frecuencia de DMG. En la cohorte actual, no se ha observado asociación en este sentido, lo que puede deberse a baja potencia estadística por N de casos.

### 6.2.2.3 Enfermedad hipertensiva del embarazo

En esta cohorte, la prevalencia de EHE (4.5%) compara favorablemente con los datos de la literatura (9.5%[253], 11% [74], 17% [33]). No se pudo construir un modelo predictivo de EHE.

➤ **Predictores tiroideos en otros estudios**

En una revisión sobre alteraciones tiroideas y resultados gestacionales, Nazarpour et al describen 9 artículos que proporcionan datos en mujeres con hipertiroidismo y se observó asociación con EHE en dos estudios

(límite[74, 255]) y con preeclampsia en tres (significativa[29, 74] y límite[73]). En cambio, en un artículo que valoraba hipertiroidismo subclínico, la asociación fue en el sentido de asociación negativa[253]. En la cohorte más numerosa de las anteriormente mencionadas, Männistö et al describieron que el hipertiroidismo materno estaba asociado con un riesgo aproximadamente doble de preeclampsia y EHE, aunque solo era significativo en el primer caso (aOR1.78 y 1.78 respectivamente)[74]. En la cohorte actual, no se ha observado asociación, lo que puede deberse a baja potencia estadística por N del grupo y por baja prevalencia de esta complicación.

#### **6.2.2.4 Parto por cesárea**

En esta cohorte la frecuencia de parto por cesárea (25.7%) es más alta que en otros estudios (14.3%, Männistö 2009[44]), y más baja que en otras (39.1%, Männistö 2013[74]). Las diferencias probablemente sean atribuibles a las características de base de estas poblaciones (edad joven, IMC normal en Männistö 2009), edad más alta, % alto de nuliparidad y diabetes en la cohorte actual en relación a Männistö 2009 y alta prevalencia de obesidad en Männistö 2013. En el modelo predictivo final de parto por cesárea solamente quedó incluida una variable no tiroidea.

##### **➤ Etnia no caucásica**

Los resultados de este estudio indican que el parto por cesárea es más frecuente en las mujeres **no caucásicas** (significación límite), lo que está de acuerdo con los datos de la literatura, donde se ha descrito tanto un aumento como una disminución de riesgo[184, 256].

##### **➤ Predictores tiroideos en otros estudios**

En la revisión de Nazarpour antes mencionada[226], ningún estudio de gestantes con hipertiroidismo describía asociación del mismo con parto

por cesárea. En un estudio no incluido en la revisión, Pillar et al observaron que el hipertiroidismo materno se asociaba positivamente con parto por cesárea (OR 1.7)[257]. La falta de asociación en la cohorte actual probablemente se deba tanto a una potencia estadística limitada por la N del grupo.

### **6.2.3 Resultados fetales**

#### **6.2.3.1 Aborto**

En esta cohorte de mujeres seguidas por hipertiroidismo durante el embarazo, la prevalencia de aborto (3.8%) es más baja que las cifras descritas en un estudio poblacional de gestantes con hipertiroidismo (16.0%)[79]. La diferencia podría atribuirse a que en un estudio con base hospitalaria como el actual, debido a la edad de gestación al entrar (mediana 10 semanas), es previsible que no se detecten todos los episodios de aborto que se pueden captar en un estudio poblacional. No se pudo construir un modelo predictivo de aborto, atribuible a poca potencia estadística por el número de casos.

#### **➤ Predictores tiroideos en otros estudios**

En la revisión de Nazarpour, ninguno de los estudios incluidos con hipertiroidismo describía un mayor riesgo de aborto mientras que sí estaba presente en los estudios que describían hipotiroidismo y autoinmunidad tiroidea[226]. Sin embargo, hay estudios que sí describen esta asociación. Así en un estudio poblacional, Andersen et al describieron que las mujeres con hipertiroidismo presentaron aborto espontáneo con más frecuencia tanto en las que estaban diagnosticadas y tratadas antes del embarazo (aHR 1.28) como al comienzo del mismo (aHR 1.18)[79]. Con un abordaje diferente, Anselmo et al observaron que las mujeres con resistencia a hormonas tiroideas presentaban un aumento franco del riesgo de aborto

(23.7% en mujeres afectas, 6.7% en padres afectos, 8.1% en la población general)[202]. Como se ha mencionado en el apartado correspondiente a mujeres tratadas con hormona tiroideas, la interpretación es que el aumento de hormonas periféricas maternas es adecuado cuando el embrión presenta también resistencia a hormonas tiroideas, pero resulta excesivo en ausencia de mutación.

### 6.2.3.2 Edad gestacional al parto y prematuridad

En esta cohorte de mujeres seguidas por hipertiroidismo durante el embarazo la prevalencia de parto pretérmino (7.8%) es más alta que en algunos estudios (5.3%, Männistö 2009[44] y 5.1%[253]) y más baja que en otros (14.2%, Männistö 2013[74]), Las diferencias pueden deberse a las características de base de estas poblaciones: edad joven, e IMC normal en Männistö 2009, edad más alta, % alto de diabetes en la cohorte actual y alta prevalencia de obesidad en Männistö 2013. En el modelo predictivo final, la gestación múltiple fue la única variable predictora de edad gestacional al parto, pero no se pudo construir un modelo predictivo de parto pretérmino.

#### ➤ **Gestación múltiple**

La asociación negativa de **gestación múltiple** con edad gestacional, está de claramente de acuerdo con lo publicado en la literatura[210, 211].

#### ➤ **Predictores tiroideos en otros estudios**

En la revisión de Nazarpour et al[226] se describe asociación con parto pretérmino en 3 de los nueve estudios que proporcionaban resultados en mujeres con hipertiroidismo clínico. Entre ellos, la cohorte con mayor casuística es la de Männistö[74] que describe un riesgo ajustado de aproximadamente el doble (aOR 1.81). Asimismo, Andersen et al[213], en un estudio poblacional también describen un mayor riesgo de parto

pretérmino en mujeres con hipertiroidismo diagnosticado antes o durante la gestación (aOR 1.36 y aOR 1.43 respectivamente).

### **6.2.3.3 Sufrimiento fetal intraparto**

En esta cohorte de mujeres seguidas por hipertiroidismo durante el embarazo, la frecuencia de fetos con sufrimiento fetal intraparto fue de 8.8%, dato que no se puede comparar con los estudios mencionados porque no proporcionan esta información[44, 74, 253]. No se pudo construir un modelo predictivo para esta variable.

#### **➤ Predictores tiroideos en otros estudios**

En algunos estudios publicados se observó que el hipotiroidismo materno se asoció con mayor frecuencia de sufrimiento fetal [72, 215]. Pero no hay estudios que describan la asociación entre hipertiroidismo materno y sufrimiento fetal intraparto.

### **6.2.3.4 Apgar en el 1er minuto <7**

En esta cohorte de mujeres seguidas por hipertiroidismo durante el embarazo, la prevalencia de Apgar en el 1er minuto <7 fue 7.0%, prevalencia que no se puede comparar con los estudios amplios porque no se proporcionan esta información[44, 74, 253]. Algunos estudios sí proporcionan esta información[72, 217], aunque uno de ellos describe la prevalencia en un total de 7 mujeres con hipertiroidismo[72]. No se pudo construir un modelo predictivo de Apgar en el 1er minuto <7, atribuible a baja potencia estadística.

#### **➤ Predictores tiroideos en otros estudios**

En el estudio de Saki antes mencionado [217], se observó que las madres con hipertiroidismo presentaran una tendencia a mayor frecuencia de Apgar bajo en el 1er minuto <7.

### 6.2.3.5 Apgar en el minuto 5 <7

En esta cohorte de mujeres seguidas por hipertiroidismo durante el embarazo, ninguno caso de los recién nacidos tuvo un valor de Apgar en el minuto 5 <7, por lo que no se puede comparar con otros estudios[44, 74, 253] ni construir un modelo predictivo.

#### ➤ **Predictores tiroideos en otros estudios**

En relación a la asociación de alteración tiroidea materna y Apgar 5 min <7, Männistö et al observaron que la frecuencia de era más baja en las que tenían hipertiroidismo subclínico y más alta en mujeres con hipotiroidismo clínico, siendo las diferencias no significativas para el grupo con hipertiroidismo clínico[44].

### 6.2.3.6 pH arterial <7.1

En esta cohorte de mujeres seguidas por hipertiroidismo durante el embarazo, el 4.8% de los recién nacidos tuvieron el valor de pH arterial <7.1, dato que no se puede comparar con otros estudios. Sorprendentemente, el pH de cordón no se suele incluir en los estudios de disfunción tiroidea materna y gestación[18, 44, 74, 226, 253]. No se pudo construir un modelo predictivo de pH arterial <7.1 aunque varias variables estaban asociadas con  $p < 0.150$  en el análisis bivalente.

### 6.2.3.7 Peso al nacer

En esta cohorte de recién nacidos de mujeres seguidas por hipertiroidismo durante el embarazo, la mediana de peso al nacer (3218 g) es más baja que los datos de la literatura (3559 g[44], 3340 g[253]). El modelo predictivo final de peso al nacer incluyó 5 variables, siendo la magnitud de la asociación, en orden decreciente según el coeficiente de regresión parcial estandarizado: edad gestacional al parto, talla materna,

hipertiroidismo clínico en tercer trimestre, interacción entre hipertiroidismo en primer trimestre y sexo fetal y gestación previa.

➤ **Predictores no tiroideos**

Todos los predictores independientes no tiroideos observados en este estudio, son concordantes con la información de la literatura: **edad gestacional al parto** ( $\beta$  0.476,  $p < 0.001$ )[230], la **talla materna** ( $\beta$  0.338,  $p$  0.006)[228] y la **gestación previa** (significación límite)[236].

➤ **Hipertiroidismo clínico en tercer trimestre**

El modelo predictivo final de peso al nacer en la cohorte global de mujeres seguidas por hipertiroidismo, incluyó el hipertiroidismo clínico en tercer trimestre y un término de interacción del sexo fetal con la función tiroidea materna, por lo que se crearon modelos separados para niño y niña. En este último caso, el hipertiroidismo en tercer trimestre también fue una variable predictora. En ambos casos, la asociación fue negativa.

La asociación negativa de **hipertiroidismo clínico en tercer trimestre** con peso al nacer está de acuerdo con los datos de la literatura. El hipertiroidismo durante la gestación se asocia a mayor riesgo de recién nacidos de menor peso[238] y según el meta-análisis de Derakshan antes mencionado, la relación negativa entre T4 materna y peso al nacer es más marcada en tercer trimestre[54].

También hay concordancia en cuanto a la existencia de interacción por sexo, pero los datos de esta tesis son divergentes de la literatura en lo que respecta a la dirección del efecto. En el estudio realizado en China antes mencionado[53], Zhang et al describen que la concentración de T4 materna en tercer trimestre se asocia a menos peso al nacer tanto en niños como en niñas, pero el efecto es más marcado en niños. El efecto de la

TSH iba en la misma dirección, pero más marcado en niñas, por lo que una reducción de la TSH como la observada en el hipertiroidismo tendría que asociarse a un peso más alto, más marcado en niñas, lo que aumentaría las diferencias asociadas a aumento de T4 materna. Las razones subyacentes podrían incluir: que en el estudio de esta tesis la alteración hormonal materna fuera más grave en las madres de fetos femeninos (lo que no parece ser el caso a juzgar por las concentraciones de TSH descritas en la tabla 33) o que la asociación de función tiroidea materna con peso al nacer fuera diferente en alteraciones más marcadas de hormonas tiroideas (el estudio de Zhang estaba realizado en población obstétrica general).

Es curioso que también se ha descrito una asociación entre beta-HCG y peso del RN que difiere según sexo[258].

#### **6.2.3.8 Macrosomía**

En esta cohorte de recién nacidos de madres seguidas por hipertiroidismo durante el embarazo, la prevalencia de macrosomía (6.8%) no se puede comparar con algunas de las principales publicaciones porque no proporcionan esta información[44, 74] y está en el rango esperado como en el estudio de Casey[253] y Männistö 2013[238]. El modelo predictivo final de macrosomía solo incluyó una variable no tiroidea.

##### **➤ Talla materna**

La **talla materna** se asoció positivamente con macrosomía (aOR 1.226, IC 95% 1.018-1.477), lo que está de acuerdo con los datos de la literatura[259].

##### **➤ Predictores tiroideos en otros estudios**

Hasta la fecha, pocos estudios han mencionado la relación entre



hipertiroidismo materno y macrosomía. Tanto Casey en hipertiroidismo subclínico como Männistö 2013 en hipertiroidismo materno, no describen diferencias significativas.

#### 6.2.3.9 Neonato GEG

En esta cohorte de recién nacidos de madres seguidas por hipertiroidismo durante el embarazo, la prevalencia de neonato GEG (12.2%) no se puede comparar con algunos estudios amplios que no proporcionan esta información[74, 253], y está en el rango esperado, de la misma manera que en Mannistö 2009 [44] y Männistö 2013[238]. El modelo predictivo final de neonato GEG incluyó 3 variables: talla materna, categoría de IMC previa al embarazo y gestación múltiple.

##### ➤ **Predictores no tiroideos**

Dos de los predictores independientes no tiroideos observados en este estudio, son concordantes con la información de la literatura: la **talla materna** (aOR 1.186, IC 95% 1.030-1.364)[228] y el **IMC materno pregestacional** a expensas de la **obesidad** (aOR 79.353, IC 95% 3.876-1624.534)[235].

En este estudio, la mayor frecuencia de neonato GEG observada en **gestación múltiple** (aOR 36.110, IC 95% 1.366-954.245), La observación contrasta con los datos de la literatura[210, 260] en los que gestación múltiple es un factor de riesgo de peso bajo al nacer y neonato PEG. No dispongo de una explicación plausible del posible motivo de esta asociación.

##### ➤ **Predictores tiroideos en otros estudios**

Aunque hay estudios que describen más neonatos GEG en mujeres con hipertiroidismo subclínico (OR 1.78)[65], el resultado global en el meta-

análisis de Derakhshan et al para hipertiroidismo subclínico es un efecto neutro (aOR 1.0) [54].

#### **6.2.3.10 Neonato PEG**

En esta cohorte de recién nacidos de madres seguidas por hipertiroidismo durante el embarazo, la prevalencia de neonato PEG (18.9%) es más alta que la esperada a diferencia de Männistö 2009[44] y Männistö 2013[74] cohortes en las que la prevalencia está en el rango esperado. En cambio, en otras publicaciones la prevalencia es más alta que la esperada[213], incluso el doble o más[73, 75]. Las diferencias podrían ser atribuibles a mayor IMC pregestacional que compensaría en parte el retraso de crecimiento inducido por el hipertiroidismo materno[74] o a diferencias en el gravedad del hipertiroidismo o su grado de control aunque no disponemos de esta información para comparar[44, 73, 74, 213]. Ninguna variable quedó incluida en el modelo predictivo final de neonato PEG.

#### **➤ Predictores tiroideos en otros estudios**

En los estudios mencionados en el párrafo anterior, cuando el hipertiroidismo materno se asocia a más riesgo de neonato PEG, la asociación se describe con el hipertiroidismo materno como tal, sin conocerse detalles del grado de control ni globalmente ni en los diferentes trimestres. Indirectamente, por los datos de Derakhshan y Zhang, parece que el impacto del hipertiroidismo materno para restringir el crecimiento fetal sería mayor en el tercer trimestre[53, 54].

#### **6.2.3.11 Dificultad respiratoria neonatal**

En esta cohorte de mujeres seguidas por hipertiroidismo durante el embarazo, la frecuencia observada de dificultad respiratoria neonatal fue de 1.6% y ninguna variable quedó incluida en el modelo predictivo final.

En un estudio de población española[261], se ha descrito que la frecuencia

es 2-3% y en RN con peso al nacer <2.5 kg, este valor podría llegar hasta 20%. En la cohorte actual, este porcentaje es menor de lo esperado en relación a la población general y en la mayoría de estudios de hipertiroidismo no se hace referencia a dificultad respiratoria neonatal[29, 73, 262], aunque con alguna excepción [238]. Ello sugiere que la dificultad respiratoria neonatal no es un problema relevante en esta patología materna y su prevalencia podría incluso ser inferior a la de la población general. El hipertiroidismo materno (con la consiguiente transferencia de hormona tiroidea a la circulación fetal) podría tener un papel causal ya que se sabe que la hormona tiroidea puede afectar la producción de surfactante[263]. De hecho, se ha propuesto el tratamiento con hormona tiroidea para el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria neonatal[264].

#### **6.2.3.12 Ictericia neonatal**

En esta cohorte de mujeres seguidas por hipertiroidismo durante el embarazo, la prevalencia observada de ictericia neonatal fue de 1.5%, ninguna variable estaba asociada con  $p < 0.150$  en el análisis bivariante y no se pudo construir un modelo predictivo.

La prevalencia llama la atención como baja. En el estudio de Carbonell et al[265], se observó que la frecuencia de ictericia neonatal fue  $\approx 3.0\%$  en los recién nacidos a término sanos, por lo que en un estudio que incluye neonatos prematuros, sería de esperar una prevalencia más alta. En otros estudios de gestantes con hipertiroidismo no se hace referencia a ictericia neonatal[29, 73, 238, 262], lo que sugiere que no es un problema relevante.

Como en el caso de la dificultad respiratoria neonatal, se podría especular que la mayor transmisión de hormona tiroidea materna al feto podría contribuir a esta baja prevalencia ya que se sabe que en el neonato la

función tiroidea está relacionada con el metabolismo de la bilirrubina. Así, Praveena et al[266] describen que los RN con ictericia neonatal presentaban concentraciones de hormonas tiroideas periféricas más bajas y TSH más alta que los neonatos control. En la misma línea, los RN con hipotiroidismo congénito tienen más ictericia visible en la primera semana de vida que los RN eutiroides (57.3% vs 27.8%)[267], lo que es atribuible a cambios en el metabolismo de la bilirrubina con el hipotiroidismo[268]. En situación de hipertiroidismo materno, se daría la situación contraria.

#### **6.2.3.13 Policitemia neonatal**

En esta cohorte de mujeres seguidas por hipertiroidismo durante el embarazo, la prevalencia observada de policitemia neonatal fue de 1.5%, prevalencia que no se puede comparar con los estudios que describen poblaciones más amplias porque no proporcionan esta información[44, 74, 253]. Ninguna variable quedó incluida en el modelo predictivo final de policitemia neonatal aunque varias variables estaban asociadas con  $p < 0.150$  en el análisis bivariante.

#### **6.2.3.14 Mortalidad perinatal**

En esta cohorte de mujeres seguidas por hipertiroidismo durante el embarazo, ninguno de los recién nacidos murió en el período perinatal. Las cifras descritas en poblaciones amplias son de 1.2% o menos [44, 74, 253], mientras que en algunas publicaciones la cifra puede llegar hasta 4.3% para mortalidad intraútero[75].

### **6.3 ¿Es inocuo el hipertiroidismo materno durante la gestación?**

Aunque en la cohorte de mujeres seguidas por hipertiroidismo, el hipertiroidismo clínico en tercer trimestre se ha asociado a menos peso al

nacer, en la cohorte de mujeres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo, el estado hormonal tiroideo materno que se ha asociado a mayor número de resultados desfavorables es el hipotiroidismo. Ello podría deberse a que esta situación tiene mayor potencia estadística que el hipertiroidismo por ser la alteración hormonal que se observa con mayor frecuencia. Pero, aunque el estado hipertiroidico durante el embarazo no se asocie de forma clara a resultados gestacionales desfavorables, sabemos que sí lo hace a medio y largo plazo. Por ejemplo, puede haber un efecto de programación tiroideo. Así, Kempers et al[269], observaron la asociación de hipotiroidismo central diagnosticado por cribado neonatal y enfermedad de Graves activa durante el embarazo. Otra observación en la misma línea es que las dosis altas de LT4 en mujeres tratadas por TSH >2.5 mU/L en primer trimestre, se asociaron a un volumen tiroideo en el RN más pequeño. [270]. A más largo plazo, en un meta-análisis de 29 estudios, Ge et al[271] describen que el hipertiroidismo materno se asocia con mayor riesgo de epilepsia y déficit de atención e hiperactividad en la descendencia, con OR similares a las del hipotiroidismo.

#### **6.4 Estado hormonal tiroideo como predictor independiente de resultados gestacionales según el período**

En estas dos cohortes de mujeres seguidas por disfunción tiroidea durante el embarazo, se ha observado que la asociación del estado tiroideo materno con los resultados gestacionales varía según el período de gestación. Las asociaciones con EHE y Apgar bajo se han manifestado solo en tercer trimestre (con asociación fuerte) mientras que las relacionadas con peso fetal se han manifestado tanto en primero como en tercero.

Globalmente el número de asociaciones fue algo más alto en tercer trimestre que en primero y no se observó ninguna en el segundo. Por su parte, el estado tiroideo materno en algún momento del embarazo solo presentó dos asociaciones con significación límite.

En el modelo adicional que consideraba la TSH media de cada trimestre, se ha observado una asociación entre neonato GEG con TSH media de primer trimestre (significación límite) y una interacción de la TSH media de segundo trimestre con el sexo fetal para predicción de macrosomía.

De forma sorprendente, los estudios en poblaciones grandes como los de Casey[33], Lazarus[17] y Männistö[44, 74] no proporcionan información sobre el estado hormonal tiroideo en los diferentes períodos de gestación. De los otros estudios publicados, muchos analizan y describen la relación entre el estado tiroideo materno en primer trimestre y los resultados gestacionales[61, 72, 152], otros en tercero[262, 272] o en ambos períodos[28, 53, 194], pero no se suele proporcionar información de segundo trimestre. El estudio de Chen[181] es el único que aborda el estado hormonal tiroideo en los tres trimestres y aunque solo se realiza un análisis bivariante, el trimestre donde hay más asociaciones significativas o con significación límite es el tercer trimestre.

Los resultados de esta tesis, junto con los datos publicados sugieren que la relevancia del estado tiroideo materno en tercer trimestre tiene por lo menos una importancia similar a la del primero. Se podría establecer un paralelismo con el efecto de otros problemas endocrinológicos sobre los resultados gestacionales. Como es bien conocido, la diabetes materna y el IPG son factores de riesgo para complicaciones de la gestación, pero su efecto es diferente según el momento del embarazo. Así en relación a aumento ponderal, en el estudio de Wu et al[273] se describe que el

aumento excesivo es factor de riesgo para neonato GEG/macrosomía en la segunda mitad del embarazo (>17 semanas) pero no antes. En mujeres diabéticas, Owens et al[274] describen que el riesgo de aborto y malformaciones congénitas en mujeres con DM1 está en relación con el control glucémico al principio del embarazo. En cambio, el riesgo de preeclampsia, parto pretérmino, RN GEG e hipoglucemia neonatal está relacionado con el control glucémico medido por HbA<sub>1c</sub> a las 26 y 24 semanas[182].

## 6.5 Aportaciones nuevas de esta tesis

Las aportaciones que hace esta tesis son las siguientes:

1. El sexo del feto modifica la relación entre estado tiroideo materno y los resultados gestacionales, tanto en las mujeres tratadas con hormona tiroidea como en las seguidas por hipertiroidismo.
2. La asociación del estado tiroideo materno con los resultados gestacionales varía según el trimestre, tanto en las mujeres tratadas con hormona tiroidea como en las seguidas por hipertiroidismo. Las asociaciones observadas en tercer trimestre son por lo menos similares a las de primero en número y relevancia. Las asociaciones con el estado en algún momento del embarazo son menos claras.
3. En los modelos adicionales para variables relacionadas con peso fetal añadiendo la TSH media de cada trimestre, se observan asociaciones que habría que explorar con mayor detalle.
4. Los fetos de sexo masculino presentan más resultados gestacionales desfavorables que los de sexo femenino.

## 6.6 Puntos fuertes y débiles

Los puntos fuertes de esta tesis son:

- Los resultados evaluados incluyen tanto resultados maternos como fetales/neonatales.
- El análisis estadístico para predicción de resultados de la gestación es multivariante, incluye el sexo fetal como variable modificadora de efecto y el estado hormonal tiroideo materno tanto globalmente durante el embarazo como en cada trimestre.

Los puntos débiles son:

- Los datos que se presentan no se comparan con los de un grupo control.
- El período de estudio es amplio, lo que conlleva que hayan variado los métodos analíticos durante el mismo. Específicamente los puntos de corte de T4 L que se han utilizado son los del último período, con lo que puede suponer error en la clasificación de los estados clínico/subclínico en algunas analíticas.
- No se dispone de información sobre T4 en todas las analíticas ya que el laboratorio solo la determina en situaciones de patología hipofisaria, tratamiento con fármacos antitiroideos o TSH patológica.



## 7 Conclusiones

---

1. La asociación del estado tiroideo materno con los resultados gestacionales es diferente según el **período**. En mujeres tratadas con hormona tiroidea, el hipotiroidismo subclínico en primer trimestre se asocia con menos peso al nacer y el hipotiroidismo en tercer trimestre se asocia positivamente con EHE y Apgar a 1 minuto <7. En mujeres seguidas por hipertiroidismo, el hipertiroidismo clínico en tercer trimestre se asocia con menos peso al nacer.
2. En mujeres tratadas con hormona tiroidea durante el embarazo, el sexo fetal masculino se asocia positivamente con peso al nacer y resultados desfavorables (macrosomía, neonato GEG y dificultad respiratoria neonatal).
3. **El sexo del feto modificó la relación** entre el estado tiroideo materno y los resultados relacionados con el peso al nacer, tanto en las mujeres tratadas con hormona tiroidea como en las seguidas por hipertiroidismo. La asociación es positiva en niños (hipertiroidismo subclínico en primer trimestre y neonato GEG) y negativa en niñas (hipertiroidismo clínico en tercer trimestre y peso al nacer).

## 8 Líneas de futuro

---

En esta tesis se ha objetivado que las asociaciones entre los resultados del embarazo y el estado hormonal tiroideo materno varían según el período de gestación y que el sexo fetal una variable modificadora de efecto. Dado que la variación de los métodos analíticos a lo largo del período de estudio y la no disponibilidad de hormonas periféricas en todas las analíticas son limitaciones de este estudio, la propuesta sería.

### 1. Llevar a cabo un estudio **prospectivo en población general**

- para confirmar si la asociación entre alteraciones del estado hormonal tiroideo materno/TSH y los resultados gestacionales, **difiere según el período del embarazo.**
- este estudio podría explorar también cuales son los valores hormonales que mejor discriminan la presencia/ausencia de resultados desfavorables en cada período y el rol del sexo fetal como variable modificadora efecto.

### 2. Los resultados del estudio anterior podrían suponer la base de un estudio de intervención posterior.

## 9 Referencias

---

1. Kim M, Ladenson P (2011) Chapter 233 thyroid 233. *Goldman's Cecil Med* 233. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-1604-7.00560-1>
2. Ross DS, Cooper DS (2014) *Laboratory Assessment of Thyroid Function*. UpToDate Waltham, MA Wolters Kluwer Health
3. Hall JE (2011) *Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica*. Elsevier Health Sciences
4. Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS (2008) Iodine-deficiency disorders. *Lancet* 372(9645):1251–1262. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61005-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61005-3)
5. World Health Organization (2007). *Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination : a guide for programme managers*, 3rd ed. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43781>
6. Moleti M, Trimarchi F, Vermiglio F (2014) Thyroid physiology in pregnancy. *Endocr Pract* 20(6):589–596. <https://doi.org/10.4158/EP13341.RA>
7. Glinoer D (1997) The Regulation of Thyroid Function in Pregnancy: Pathways of Endocrine Adaptation from Physiology to Pathology. *Endocr Rev* 18(3):404–433. <https://doi.org/10.1210/er.18.3.404>
8. Glinoer D (2004) The regulation of thyroid function during normal pregnancy: Importance of the iodine nutrition status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 18(2):133–152. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2004.03.001>
9. Zigman JM, Cohen SE, Garber JR (2003) Impact of Thyroxine-Binding Globulin on Thyroid Hormone Economy during Pregnancy. *Thyroid* 13(12):1169–75. <https://doi.org/10.1089/10507250360731587>
10. Glinoer D, Gershengorn MC, Dubois A, Robbins J (1977) Stimulation of thyroxine-binding globulin synthesis by isolated rhesus monkey hepatocytes after in vivo  $\beta$ -estradiol administration. *Endocrinology* 100(3):807–13. <https://doi.org/10.1210/endo-100-3-807>
11. Glinoer D, McGuire RA, Gershengorn MC, Robbins J, Berman M (1977) Effects of estrogen on thyroxine-binding globulin metabolism in rhesus monkeys. *Endocrinology* 100(1):9–17. <https://doi.org/10.1210/endo-100-1-9>
12. Thorpe-Beeston JG, Nicolaidis KH, Butler J, Mcgregor AM, Felton C V. (1991) Maturation of the Secretion of Thyroid Hormone and Thyroid-Stimulating Hormone in the Fetus. *N Engl J Med* 324(8):532–6. <https://doi.org/10.1056/NEJM199102213240805>
13. de Escobar GM, Ares S, Berbel P, Obregón MJ, del Rey FE (2008) The Changing Role of Maternal Thyroid Hormone in Fetal Brain Development. *Semin Perinatol* 32(6):380–386. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2008.09.002>
14. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR (1994) Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 331(16):1072–1078. <https://doi.org/10.1056/NEJM199410203311608>
15. Soldin OP (2006) Thyroid function testing in pregnancy and thyroid disease: Trimester-specific reference intervals. *Ther Drug Monit* 28(1):8–11.

- <https://doi.org/10.1097/01.ftd.0000194498.32398.7b>
16. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, et al (2012) Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 97(8):2543–2565. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2803>
  17. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, et al (2014) 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *Eur Thyroid J* 3(2):76–94. <https://doi.org/10.1159/000362597>
  18. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, et al (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>
  19. ACOG (2019) Clinical Management Guidelines for Obstetrician – Gynecologists. *Obstet Gynecol* 133(76):168–186
  20. Demers LM, Spencer CA (2003) Laboratory medicine practice guidelines: Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 58(2):138–140. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01681.x>
  21. Lee RH, Spencer CA, Mestman JH, Miller EA, Petrovic I, et al (2009) Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 200(3):260.e1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.10.042>
  22. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey J V., Klein I, et al (2012) Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: Cosponsored by the American Association of clinical endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 22(12):1200–1235. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0205>
  23. Glinioer D (2001) Pregnancy and iodine. *Thyroid* 11(5):471–481. <https://doi.org/10.1089/105072501300176426>
  24. Dafnis E, Sabatini S (1992) The effect of pregnancy on renal function: Physiology and pathophysiology. *Am J Med Sci* 303(3):184–205. <https://doi.org/10.1097/00000441-199203000-00011>
  25. Institute of Medicine (2001). Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. The National Academies Press, Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/10026>.
  26. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, et al (2007) Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 92(8 SUPPL.):1–47. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0141>
  27. Neale DM, Cootauco AC, Burrow G (2007) Thyroid Disease in Pregnancy. *Clin Perinatol* 34(4):543–557. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2007.10.003>
  28. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH (1993) Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 81(3):349–353
  29. Millar LK, Wing DA, Leung AS, Koonings PP, Montoro MN, et al (1994) Low birth

- weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol* 84(6):946–949
30. Stagnaro-Green A, Chen X, Bogden JD, Davies TF, Scholl TO (2005) The thyroid and pregnancy: A novel risk factor for very preterm delivery. *Thyroid* 15(4):351–357. <https://doi.org/10.1089/thy.2005.15.351>
  31. Glinoe D, Riahi M, Grün JP, Kinthaert J (1994) Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 79(1):197–204. <https://doi.org/10.1210/jcem.79.1.8027226>
  32. Kuppens SMI, Kooistra L, Wijnen HA, Crawford S, Vader HL, et al (2010) Maternal thyroid function during gestation is related to breech presentation at term. *Clin Endocrinol (Oxf)* 72(6):820–824. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03729.x>
  33. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, et al (2005) Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 105(2):239–245. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000152345.99421.22>
  34. Wang S, Teng WP, Li JX, Wang WW, Shan ZY (2012) Effects of maternal subclinical hypothyroidism on obstetrical outcomes during early pregnancy. *J Endocrinol Invest* 35(3):322–325. <https://doi.org/10.3275/7772>
  35. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, et al (2000) Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: Implications for population screening. *J Med Screen* 7(3):127–130. <https://doi.org/10.1136/jms.7.3.127>
  36. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, et al (1999) Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 341(8):549–555. <https://doi.org/10.1056/NEJM199908193410801>
  37. Li Y, Shan Z, Teng W, Yu X, Li Y, et al (2010) Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months. *Clin Endocrinol (Oxf)* 72(6):825–829. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03743.x>
  38. Turunen S, Väärasmäki M, Männistö T, Hartikainen AL, Lahesmaa-Korpinen AM, et al (2019) Pregnancy and perinatal outcome among hypothyroid mothers: A population-based cohort study. *Thyroid* 29(1):135–141. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0311>
  39. Tan TO, Cheng YW, Caughey AB (2006) Are women who are treated for hypothyroidism at risk for pregnancy complications? *Am J Obstet Gynecol* 194(5):5–7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.11.028>
  40. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, et al (2011) Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 21(10):1081–1125. <https://doi.org/10.1089/thy.2011.0087>
  41. Dong AC, Stagnaro-Green A (2019) Differences in Diagnostic Criteria Mask the True Prevalence of Thyroid Disease in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid* 29(2):278–289. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0475>

42. Jameson J, Weetman AP (2012) Chapter 341. Disorders of the thyroid gland. *Harrison's Princ Intern Med* 18e
43. Garber JR, Cobin RH, Gharib H (2013) American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults 2012 Clinical Practice Guidelines for hypothyroidism in adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists a. *Endocr Pract* 19(1):175. <https://doi.org/10.4158/endorp.19.1.jj648t5187527360>
44. Männistö T, Vääräsmäki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, et al (2009) Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: A prospective population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 94(3):772–779. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1520>
45. Verga U, Bergamaschi S, Cortelazzi D, Ronzoni S, Marconi AM, et al (2009) Adjustment of L-T4 substitutive therapy in pregnant women with subclinical, overt or post-ablative hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 70(5):798–802. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03398.x>
46. Maraka S, Singh Ospina NM, Mastorakos G, O'Keeffe DT (2018) Subclinical Hypothyroidism in Women Planning Conception and During Pregnancy: Who Should Be Treated and How? *J Endocr Soc* 2(6):533–546. <https://doi.org/10.1210/js.2018-00090>
47. Wiles KS, Jarvis S, Nelson-Piercy C (2015) Are we overtreating subclinical hypothyroidism in pregnancy? *BMJ* 351(October):10–13. <https://doi.org/10.1136/bmj.h4726>
48. Liu Y, Chen H, Jing C, Li F (2018) The association between maternal subclinical hypothyroidism and growth, development, and childhood intelligence: A meta-analysis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 10(2):153. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.4931>
49. van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JAM, et al (2011) Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update* 17(5):605–619. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmr024>
50. Wilson KL, Casey BM, McIntire DD, Halvorson LM, Cunningham FG (2012) Subclinical thyroid disease and the incidence of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 119(2 Pt 1):315–320. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318240de6a>
51. Monen L, Kuppens SM, Hasaart TH, Oosterbaan HP, Oei SG, et al (2015) Maternal thyrotropin is independently related to small for gestational age neonates at term. *Clin Endocrinol (Oxf)* 82(2):254–259. <https://doi.org/10.1111/cen.12578>
52. Zhu Y-D, Han Y, Huang K, Zhu B-B, Yan S-Q, et al (2018) The impact of isolated maternal hypothyroxinaemia on the incidence of large-for-gestational-age infants: the Ma'anshan Birth Cohort study. *BJOG* 125(9):1118–1125. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15107>
53. Zhang C, Yang X, Zhang Y, Guo F, Yang S, et al (2019) Association Between Maternal Thyroid Hormones and Birth Weight at Early and Late Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 104(12):5853–5863. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00390>



54. Derakhshan A, Peeters RP, Taylor PN, Bliddal S, Carty DM, et al (2020) Association of maternal thyroid function with birthweight: a systematic review and individual-participant data meta-analysis. *lancet Diabetes Endocrinol* 8(6):501–510. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30061-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30061-9)
55. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, et al (1999) Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 50(2):149–155. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1999.00639.x>
56. Glinoeer D (2003) Management of hypo- and hyperthyroidism during pregnancy. *Growth Horm IGF Res* 13(SUPPL. A):S45-54. [https://doi.org/10.1016/S1096-6374\(03\)00055-8](https://doi.org/10.1016/S1096-6374(03)00055-8)
57. Yamamoto JM, Benham JL, Nerenberg KA, Donovan LE (2018) Impact of levothyroxine therapy on obstetric, neonatal and childhood outcomes in women with subclinical hypothyroidism diagnosed in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 8(9):e022837. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022837>
58. Nazarpour S, Tehrani FR, Simbar M, Tohidi M, Minooe S, et al (2018) Effects of levothyroxine on pregnant women with subclinical hypothyroidism, negative for thyroid peroxidase antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 103(3):926–935. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01850>
59. Dong AC, Stephenson MD, Stagnaro-Green AS (2020) The need for dynamic clinical guidelines: A systematic review of new research published after release of the 2017 ATA guidelines on thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Front Endocrinol (Lausanne)* 11(April):1–17. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00193>
60. Casey BM, Dashe JS, Spong CY, McIntire DD, Leveno KJ, et al (2007) Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol* 109(5):1129–1135. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000262054.03531.24>
61. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, et al (2008) Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 112(1):85–92. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181788dd7>
62. Berbel P, Mestre JL, Santamaría A, Palazón I, Franco A, et al (2009) Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. *Thyroid* 19(5):511–519. <https://doi.org/10.1089/thy.2008.0341>
63. Moleti M, Lo Presti VP, Mattina F, Mancuso A, De Vivo A, et al (2009) Gestational thyroid function abnormalities in conditions of mild iodine deficiency: early screening versus continuous monitoring of maternal thyroid status. *Eur J Endocrinol* 160(4):611–617. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0709>
64. Krassas GE, Poppe K, Glinoeer D (2010) Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 31(5):702–755. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0041>
65. León G, Murcia M, Rebagliato M, Álvarez-Pedrerol M, Castilla AM, et al (2015)

- Maternal thyroid dysfunction during gestation, preterm delivery, and birthweight. The Infancia y Medio Ambiente Cohort, Spain. *Paediatr Perinat Epidemiol* 29(2):113–122. <https://doi.org/10.1111/ppe.12172>
66. Su P, Huang K, Hao J, Xu Y, Yan S, et al (2015) Maternal Thyroid Function in the First Twenty Weeks of Pregnancy and Subsequent Fetal and Infant Development : A Prospective Population- Based Cohort Study in China. 96(May):3234–3241. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0274>
  67. Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar del Rey F (2000) Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab* 85(11):3975–3987. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.11.6961>
  68. Vermiglio F, Lo Presti VP, Moleti M, Sidoti M, Tortorella G, et al (2004) Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. *J Clin Endocrinol Metab* 89(12):6054–6060. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0571>
  69. Goldman AM, Mestman JH (2011) Transient non-autoimmune hyperthyroidism of early pregnancy. *J Thyroid Res* 2011. <https://doi.org/10.4061/2011/142413>
  70. Marx H, Amin P, Lazarus JH (2008) Hyperthyroidism and pregnancy. *BMJ* 336(7645):663–667. <https://doi.org/doi:10.1136/bmj.39462.709005.AE>
  71. Ecker JL, Musci TJ (2000) Thyroid function and disease in pregnancy. *Curr Probl Obstet Gynecol Fertil* 23(3):110–122
  72. Sahu MT, Das V, Mittal S, Agarwal A, Sahu M (2010) Overt and subclinical thyroid dysfunction among Indian pregnant women and its effect on maternal and fetal outcome. *Arch Gynecol Obstet* 281(2):215–220. <https://doi.org/10.1007/s00404-009-1105-1>
  73. Luewan S, Chakkabut P, Tongsong T (2011) Outcomes of pregnancy complicated with hyperthyroidism: A cohort study. *Arch Gynecol Obstet* 283(2):243–247. <https://doi.org/10.1007/s00404-010-1362-z>
  74. Männistö T, Mendola P, Grewal J, Xie Y, Chen Z, et al (2013) Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 98(7):2725–2733. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4233>
  75. Aggarawal N, Suri V, Singla R, Chopra S, Sikka P, et al (2014) Pregnancy outcome in hyperthyroidism: A case control study. *Gynecol Obstet Invest* 77(2):94–99. <https://doi.org/10.1159/000357615>
  76. Nguyen CT, Sasso EB, Barton L, Mestman JH (2018) Graves' hyperthyroidism in pregnancy: a clinical review. *Clin Diabetes Endocrinol* 4(1):1–9. <https://doi.org/10.1186/s40842-018-0054-7>
  77. Prabawa A, Negara KS (2018) Diagnosis and comprehensive management of thyroid storm in pregnancy: A case report. *Biomed Pharmacol J* 11(3):1329–1334. <https://doi.org/10.13005/bpj/1495>
  78. Mestman JH (2004) Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 18(2):267–288. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2004.03.005>



79. Andersen SL, Olsen J, Wu C Sen, Laurberg P (2014) Spontaneous Abortion, Stillbirth and Hyperthyroidism: A Danish Population-Based Study. *Eur Thyroid J* 3(3):164–172. <https://doi.org/10.1159/000365101>
80. Azizi F (2006) The safety and efficacy of antithyroid drugs. *Expert Opin Drug Saf* 5(1):107–116. <https://doi.org/10.1517/14740338.5.1.107>
81. Taylor PN, Vaidya B (2012) Side Effects of Anti-Thyroid Drugs and Their Impact on the Choice of Treatment for Thyrotoxicosis in Pregnancy. *Eur Thyroid J* 1(3):176–185. <https://doi.org/10.1159/000342920>
82. Mandel SJ, Cooper DS (2001) The Use of Antithyroid Drugs in Pregnancy and Lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 86(6):2354–2359. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.6.7573>
83. Sisson JC, Freitas J, McDougall IR, Dauer LT, Hurley JR, et al (2011) Radiation safety in the treatment of patients with thyroid diseases by radioiodine 131I: Practice recommendations of the american thyroid association. *Thyroid* 21(4):335–346. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0403>
84. Kuy (2009) Outcomes following thyroid and parathyroid surgery in pregnant women (*Archives of Surgery* (2009) 144, 5, (399-406)). *Arch Surg* 144(8):779. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2009.145>
85. Cooper DS, Laurberg P (2013) Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol* 1(3):238–249. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70086-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70086-X)
86. Andersen SL, Olsen J, Carlé A, Laurberg P (2015) Hyperthyroidism incidence fluctuates widely in and around pregnancy and is at variance with some other autoimmune diseases: A Danish population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 100(3):1164–1171. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3588>
87. Weetman AP (2010) Immunity, thyroid function and pregnancy: Molecular mechanisms. *Nat Rev Endocrinol* 6(6):311–318. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.46>
88. Luton D, Le Gac I, Vuillard E, Castanet M, Guibourdenche J, et al (2005) Management of Graves' disease during pregnancy: The key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 90(11):6093–6098. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2555>
89. Bucci I, Giuliani C, Napolitano G (2017) Thyroid-stimulating hormone receptor antibodies in pregnancy: Clinical relevance. *Front Endocrinol (Lausanne)* 8(6):1–11. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00137>
90. Labadzhyan A, Brent GA, Hershman JM, Leung AM (2014) Thyrotoxicosis of pregnancy. *J Clin Transl Endocrinol* 1(4):140–144. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2014.07.008>
91. Van Dijk MM, Smits IH, Fliers E, Bisschop PH (2018) Maternal thyrotropin receptor antibody concentration and the risk of fetal and neonatal thyrotoxicosis: A systematic review. *Thyroid* 28(2):257–264. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0413>
92. Abeillon-Du Payrat J, Chikh K, Bossard N, Bretones P, Gaucherand P, et al (2014) Predictive value of maternal second-generation thyroid-binding inhibitory immunoglobulin assay for neonatal autoimmune hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol*

- 171(4):451–460. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0254>
93. Laurberg P, Cerqueira C, Ovesen L, Rasmussen LB, Perrild H, et al (2010) Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 24(1):13–27. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.08.013>
94. Chung HR (2014) Iodine and thyroid function. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 19(1):8–12. <https://doi.org/10.6065/apem.2014.19.1.8>
95. de Benoist B, McLean E, Anderson M, Rogers L (2008) Iodine deficiency in 2007: Global progress since 2003. *Food Nutr Bull* 29(3):195–202. <https://doi.org/10.1177/156482650802900305>
96. Soriguer F, García-Fuentes E, Gutierrez-Repiso C, Rojo-Martínez G, Velasco I, et al (2012) Iodine intake in the adult population. Di@bet.es study. *Clin Nutr* 31(6):882–888. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.04.004>
97. Pearce EN, Lazarus JH, Moreno-Reyes R, Zimmermann MB (2016) Consequences of iodine deficiency and excess in pregnant women: an overview of current knowns and unknowns. *Am J Clin Nutr* 104:918S-923S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.110429>
98. Zimmermann MB (2009) Iodine deficiency. *Endocr Rev* 30(4):376–408. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0011>
99. World Health Organization (2004) Iodine status worldwide : WHO Global Database on Iodine Deficiency / editors: Bruno de Benoist ... [et al.]. WHO. <https://doi.org/apps.who.int/iris/handle/10665/43010>
100. Chen ZP, Hetzel BS (2010) Cretinism revisited. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 24(1):39–50. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.08.014>
101. Pharoah POD, Buttfeld IH, Hetzel BS (1971) Neurological Damage To the Fetus Resulting From Severe Iodine Deficiency During Pregnancy. *Lancet* 297(7694):308–310. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(71\)91040-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(71)91040-3)
102. Knudsen N, Bülow I, Jørgensen T, Laurberg P, Ovesen L, et al (2000) Goitre prevalence and thyroid abnormalities at ultrasonography: A comparative epidemiological study in two regions with slightly different iodine status. *Clin Endocrinol (Oxf)* 53(4):479–485. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2000.01121.x>
103. Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, et al (2011) Epidemiology of subtypes of hyperthyroidism in Denmark: A population-based study. *Eur J Endocrinol* 164(5):801–809. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-1155>
104. Bath SC, Steer CD, Golding J, Emmett P, Rayman MP (2013) Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: Results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Lancet* 382(9889):331–337. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60436-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60436-5)
105. Hynes KL, Otahal P, Hay I, Burgess JR (2013) the Offspring : 9-Year Follow-up of the Gestational. 98(May):1954–1962. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4249>
106. Laurberg P, Pedersen IB, Carlé A, Andersen S, Knudsen N, et al (2009) The U-shaped curve of iodine intake and thyroid disorders. *Comprehensive Handbook of Iodine: Nutritional, Biochemical, Pathological and Therapeutic Aspects*. Elsevier 449–457

107. Shi X, Han C, Li C, Mao J, Wang W, et al (2015) Optimal and safe upper limits of iodine intake for early pregnancy in iodine-sufficient regions: a cross-sectional study of 7190 pregnant women in China. *J Clin Endocrinol Metab* 100(4):1630–1638. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3704>
108. McLeod DSA, Cooper DS (2012) The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine* 42(2):252–265. <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9703-2>
109. Poppe K, Velkeniers B, Glinoeer D (2008) The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 4(7):394–405. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0846>
110. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA, Gorman C, Cooper RS SN (2004) Subclinical Thyroid Disease: Scientific Review and Guidelines for Diagnosis and Management. *J Am Med Assoc* 291(2):228–238. <https://doi.org/10.1001/jama.291.2.228> LK
111. Smyth PPA, Wijeyaratne CN, Kaluarachi WN, Smith DF, Premawardhana LDKE, et al (2005) Sequential studies on thyroid antibodies during pregnancy. *Thyroid* 15(5):474–477. <https://doi.org/10.1089/thy.2005.15.474>
112. Han SM, Han JH, Park JA, Quinn FA, Park J, et al (2013) Longitudinal evaluation of thyroid autoimmunity and function in pregnant Korean women. *Clin Chem Lab Med* 51(12):2295–2301. <https://doi.org/10.1515/cclm-2013-0598>
113. Stricker R, Echenard M, Eberhart R, Chevailler MC, Perez V, et al (2007) Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: The importance of using gestational age-specific reference intervals. *Eur J Endocrinol* 157(4):509–514. <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0249>
114. Rajput R, Yadav T, Seth S, Nanda S (2017) Prevalence of thyroid peroxidase antibody and pregnancy outcome in euthyroid autoimmune positive pregnant women from a tertiary care center in Haryana. *Indian J Endocrinol Metab* 21(4):577. [https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM\\_397\\_16](https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_397_16)
115. Blumenthal NJ, Byth K, Eastman CJ (2016) Prevalence of thyroid dysfunction and thyroid antibodies in a private obstetrical practice in Sydney. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol* 56(3):307–311. <https://doi.org/10.1111/ajo.12462>
116. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, El-Harazy E, Alvarez-Marfany M, et al (1991) Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *Obstet Gynecol Surv* 46(3):140–141. <https://doi.org/10.1097/00006254-199103000-00005>
117. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, et al (2011) Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: Meta-analysis of evidence. *BMJ* 342(7806):1–8. <https://doi.org/10.1136/bmj.d2616>
118. Klein SL, Schiebinger L, Stefanick ML, Cahill L, Danska J, et al (2015) Opinion: Sex inclusion in basic research drives discovery. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112(17):5257–5258. <https://doi.org/10.1073/pnas.1502843112>
119. National Institutes of Health (2015) Consideration of Sex as a Biological Variable in

- NIH-funded Research. National Institutes of Health. 4–6.  
[https://doi.org/http://orwh.od.nih.gov/sexinscience/overview/pdf/NOT-OD-15-102\\_Guidance.pdf](https://doi.org/http://orwh.od.nih.gov/sexinscience/overview/pdf/NOT-OD-15-102_Guidance.pdf)
120. Lillemoe KD (2018) Joint Statement by the Surgery Journal Editors Group 2018. *Annals of surgery*. 267(6), 991.
  121. Mauvais-Jarvis F, Bairey Merz N, Barnes PJ, Brinton RD, Carrero J-J, et al (2020) Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *Lancet (London, England)* 396(10250):565–582. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31561-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31561-0)
  122. Deasy BM, Lu A, Tebbets JC, Feduska JM, Schugar RC, et al (2007) A role for cell sex in stem cell-mediated skeletal muscle regeneration: Female cells have higher muscle regeneration efficiency. *J Cell Biol* 177(1):73–86.  
<https://doi.org/10.1083/jcb.200612094>
  123. Travo P, Barrett G, Burnstock G (1980) Differences in proliferation of primary cultures of vascular smooth muscle cells taken from male and female rats. *Blood Vessels* 17(2):110–116. <https://doi.org/10.1159/000158240>
  124. Bacáková L, Lisá V, Pellicciari C, Mares V, Bottone MG, et al (1997) Sex related differences in the adhesion, migration, and growth of rat aortic smooth muscle cells in culture. *In Vitro Cell. Dev. Biol. Anim.* 33:410–413
  125. Bacáková L, Kunes J (2000) Gender differences in growth of vascular smooth muscle cells isolated from hypertensive and normotensive rats. *Clin Exp Hypertens* 22(1):33–44. <https://doi.org/https://10.1081/ceh-100100060>
  126. Rich-Edwards JW, Kaiser UB, Chen GL, Manson JAE, Goldstein JM (2018) Sex and gender differences research design for basic, clinical, and population studies: Essentials for investigators. *Endocr Rev* 39(4):424–439.  
<https://doi.org/10.1210/er.2017-00246>
  127. Iyer A, Kauter K, Brown L (2011) Gender differences in metabolic syndrome: a key research issue? *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 11(3):182–188.  
<https://doi.org/10.2174/187153011796429808>
  128. Lauretta R, Sansone M, Sansone A, Romanelli F, Appetecchia M (2018) Gender in endocrine diseases: Role of sex gonadal hormones. *Int J Endocrinol* 2018.  
<https://doi.org/10.1155/2018/4847376>
  129. Lenders NF, McCormack AI, Ho KKY (2020) MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Does gender matter in the management of acromegaly? *Eur J Endocrinol* 182(5):R67–R82. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-1023>
  130. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G (2016) Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Rev* 37(3):278–316. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1137>
  131. Emerenziani GP, Izzo G, Vaccaro MG, Quattrone A, Lenzi A, et al (2019) Gender difference and correlation between sexuality, thyroid hormones, cognitive, and physical functions in elderly fit. *J Endocrinol Invest* 42(6):699–707.  
<https://doi.org/10.1007/s40618-018-0974-1>
  132. Meng Z, Liu M, Zhang Q, Liu L, Song K, et al (2015) Gender and Age Impacts on the Association Between Thyroid Function and Metabolic Syndrome in Chinese.

- Medicine (Baltimore) 94(50):e2193. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002193>
133. Malboosbaf R, Hosseinpanah F, Mojarrad M, Jambarsang S, Azizi F (2013) Relationship between goiter and gender: A systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 43(3):539–547. <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9831-8>
  134. Hussain YS, Hookham JC, Allahabadia A, Balasubramanian SP (2017) Epidemiology, management and outcomes of Graves' disease—real life data. *Endocrine* 56(3):568–578. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1306-5>
  135. Rahbari R, Zhang L, Kebebew E (2010) Thyroid cancer gender disparity. *Future Oncol* 6(11):1771–1779. <https://doi.org/10.2217/fon.10.127>
  136. Moleti M, Sturniolo G, Di Mauro M, Russo M, Vermiglio F (2017) Female Reproductive Factors and Differentiated Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 8:111. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00111>
  137. Castello R, Caputo M (2019) Thyroid diseases and gender. *Ital J Gender-Specific Med* 5(3):136–141. <https://doi.org/10.1723/3245.32148>
  138. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS (2006) Epidemiology of systemic lupus erythematosus: A comparison of worldwide disease burden. *Lupus* 15(5):308–318. <https://doi.org/10.1191/0961203306lu2305xx>
  139. Shields BM, Knight B, Hopper H, Hill A, Powell RJ, et al (2007) Measurement of cord insulin and insulin-related peptides suggests that girls are more insulin resistant than boys at birth. *Diabetes Care* 30(10):2661–2666. <https://doi.org/10.2337/dc06-1501>
  140. Ibáñez L, Sebastiani G, Lopez-Bermejo A, Díaz M, Gómez-Roig MD, et al (2008) Gender specificity of body adiposity and circulating adiponectin, visfatin, insulin, and insulin growth factor-I at term birth: relation to prenatal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 93(7):2774–2778. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0526>
  141. Olmos-Ortiz A, García-Quiroz J, López-Marure R, González-Curiel I, Rivas-Santiago B, et al (2016) Evidence of sexual dimorphism in placental vitamin D metabolism: Testosterone inhibits calcitriol-dependent cathelicidin expression. *J Steroid Biochem Mol Biol* 163:173–182. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.05.017>
  142. Gray C, Vickers MH, Dyson RM, Reynolds CM, Berry MJ (2015) Magnesium sulfate has sex-specific, dose-dependent vasodilator effects on preterm placental vessels. *Biol Sex Differ* 6(1):1–9. <https://doi.org/10.1186/s13293-015-0040-z>
  143. Al-Qaraghoul M, Fang YMV (2017) Effect of Fetal Sex on Maternal and Obstetric Outcomes. *Front Pediatr* 5:144. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00144>
  144. Zheng Q, Deng Y, Zhong S, Shi Y (2016) Human chorionic gonadotropin, fetal sex and risk of hypertensive disorders of pregnancy: A nested case-control study. *Pregnancy Hypertens* 6(1):17–21. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2016.01.006>
  145. Shiozaki A, Matsuda Y, Satoh S, Saito S (2011) Impact of fetal sex in pregnancy-induced hypertension and preeclampsia in Japan. *J Reprod Immunol* 89(2):133–139. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2010.12.011>
  146. Toivanen P, Hirvonen T (1970) Sex ratio of newborns: preponderance of males in toxemia of pregnancy. *Science* 170(3954):187–188.



- <https://doi.org/10.1126/science.170.3954.187>
147. Retnakaran R, Kramer CK, Ye C, Kew S, Hanley AJ, et al (2015) Fetal sex and maternal risk of gestational diabetes mellitus: The impact of having a boy. *Diabetes Care* 38(5):844–851. <https://doi.org/10.2337/dc14-2551>
  148. Sheiner E, Levy A, Katz M, Hershkovitz R, Leron E, et al (2004) Gender does matter in perinatal medicine. *Fetal Diagn Ther* 19(4):366–369. <https://doi.org/10.1159/000077967>
  149. Aiken CE, Ozanne SE (2013) Sex differences in developmental programming models. *Reproduction* 145(1). <https://doi.org/10.1530/REP-11-0489>
  150. Legakis I, Adamopoulos D, Stamatiou I, Gryparis A, Chrousos GP (2019) Divergent Patterns of Thyrotropin and Other Thyroidal Parameters in Relationship with the Sex of Healthy Neonates and Infants Less than Two Years Old: A Longitudinal Study. *Thyroid* 29(7):920–927. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0134>
  151. Donaire IM, Crespo DO, García-Paterson A, Adelantado JM, Pla RC (2013) Sex ratio at birth is associated with first-trimester maternal thyrotropin in women receiving levothyroxine. *Thyroid* 23(12):1514–1517. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0530>
  152. Vrijkotte TGM, Hruddy EJ, Twickler MB (2017) Early maternal thyroid function during gestation is associated with fetal growth, particularly in Male newborns. *J Clin Endocrinol Metab* 102(3):1059–1066. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3452>
  153. Melamed N, Yogev Y, Glezerman M (2010) Fetal gender and pregnancy outcome. *J Matern Neonatal Med* 23(4):338–344. <https://doi.org/10.3109/14767050903300969>
  154. Larroque A, Bubuteishvili L, Supernant K, Vliet GUYVAN, Des V, et al (2013) Sex-Specific Impact of Congenital Hypothyroidism due to Thyroid Dysgenesis on Skeletal Maturation in Term Newborns. 88(5):2009–2013. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021735>
  155. Andersen SL, Andersen S, Vestergaard P, Olsen J (2018) Maternal Thyroid Function in Early Pregnancy and Child Neurodevelopmental Disorders: A Danish Nationwide Case-Cohort Study. *Thyroid* 28(4):537–546. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0425>
  156. ACOG (2020) Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol* 135(6):e237–e260. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003891>
  157. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2014) Intrapartum care for healthy women and babies | Guidance and guidelines | NICE. Guid Guidel. <https://doi.org/www.nice.org.uk/guidance/cg190>.
  158. American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG (2015) Committee Opinion No. 644: The Apgar Score. *Obstet Gynecol* 126(4):e52-5. <https://doi.org/https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001108>
  159. Yeh P, Emary K, Impey L (2012) The relationship between umbilical cord arterial pH and serious adverse neonatal outcome: Analysis of 51 519 consecutive validated samples. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 119(7):824–831.

- <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2012.03335.x>
160. Santamaria Lozano R, Verdú Martín L, Martín Caballero C, García López G (1998) Tablas españolas de pesos neonatales según edad gestacional. Barcelona Lab Menarini. <https://doi.org/https://www.menarini.es/aviso-legal/509-salud/areas-terapeuticas/ginecologia/3073-tablas-espanolas-de-pesos-neonatales.html>
  161. Navara KJ (2014) Low Gestational Weight Gain Skews Human Sex Ratios towards Females. *PLoS One* 9(12):e114304. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114304>
  162. Goldstein RF, Abell SK, Ranasinha S, Misso ML, Boyle JA, et al (2018) Gestational weight gain across continents and ethnicity: Systematic review and meta-analysis of maternal and infant outcomes in more than one million women. *BMC Med* 16(1):1–14. <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1128-1>
  163. Xie X, Liu J, Pujol I, López A, Martínez MJ, et al (2020) Inadequate Weight Gain According to the Institute of Medicine 2009 Guidelines in Women with Gestational Diabetes: Frequency, Clinical Predictors, and the Association with Pregnancy Outcomes. *J Clin Med* 9(10):E3343. <https://doi.org/10.3390/jcm9103343>
  164. Lindberg S, Anderson C, Pillai P, Tandias A, Arndt B, et al (2016) Prevalence and predictors of unhealthy weight gain in pregnancy. *Wis Med J* 115(5):233–237
  165. Cheng YW, Chung JH, Kurbisch-Block I, Inturrisi M, Shafer S, et al (2008) Gestational weight gain and gestational diabetes mellitus: perinatal outcomes. *Obstet Gynecol* 112(5):1015–1022. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31818b5dd9>
  166. Wong T, Barnes RA, Ross GP, Cheung NW, Flack JR (2017) Are the Institute of Medicine weight gain targets applicable in women with gestational diabetes mellitus? *Diabetologia* 60(3):416–423. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4173-3>
  167. Siegel AM, Tita A, Biggio JR, Harper LM (2015) Evaluating gestational weight gain recommendations in pregestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 213(4):563.e1–5. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.07.030>
  168. Deputy NP, Sharma AJ, Kim SY, Hinkle SN (2015) Prevalence and characteristics associated with gestational weight gain adequacy. *Obstet Gynecol* 125(4):773–781. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000739>
  169. Lal AK, Kominiarek MA (2015) Weight gain in twin gestations: are the Institute of Medicine guidelines optimal for neonatal outcomes? *J Perinatol* 35(6):405–410. <https://doi.org/10.1038/jp.2014.237>
  170. Collares FM, Korevaar TIM, Hofman A, Steegers EAP, Peeters RP, et al (2017) Maternal thyroid function, prepregnancy obesity and gestational weight gain-The Generation R Study: A prospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 87(6):799–806. <https://doi.org/10.1111/cen.13412>
  171. Pop VJ, Biondi B, Wijnen HA, Kuppens SM, Lvader H (2013) Maternal thyroid parameters, body mass index and subsequent weight gain during pregnancy in healthy euthyroid women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 79(4):577–583. <https://doi.org/10.1111/cen.12177>
  172. Fox CS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Murabito JM, Seely EW, et al (2008) Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal

- observations in a community-based sample. *Arch Intern Med* 168(6):587–592.  
<https://doi.org/10.1001/archinte.168.6.587>
173. Barišić T, Mandić V, Vasilj A, Tiric D (2019) Higher levels of thyrotropin in pregnancy and adverse pregnancy outcomes. *J Matern neonatal Med* 32(17):2883–2888. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1451509>
  174. Yang Y, Li Q, Wang Q, Ma X (2015) Thyroid antibodies and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Fertil Steril* 104(3):665–71.e3.  
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.06.003>
  175. Gong L-L, Liu H, Liu L-H (2016) Relationship between hypothyroidism and the incidence of gestational diabetes: A meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol* 55(2):171–175. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2016.02.004>
  176. Männistö T, Vääräsmäki M, Pouta A, Hartikainen A-L, Ruokonen A, et al (2010) Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. *J Clin Endocrinol Metab* 95(3):1084–1094. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1904>
  177. Seely EW, Ecker J (2014) Chronic hypertension in pregnancy. *Circulation* 129(11):1254–1261. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003904>
  178. Sibai BM (2002) Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 100(2):369–377. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(02\)02128-2](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)02128-2)
  179. Chen WX, Tang LY (2020) Relationship between subclinical hypothyroidism during pregnancy and hypertensive disorder complicating pregnancy and its poor prognosis. *Clin Exp Obstet Gynecol* 47(1):111–116.  
<https://doi.org/10.31083/j.ceog.2020.01.4975>
  180. Wolfberg AJ, Lee-Parritz A, Peller AJ, Lieberman ES (2005) Obstetric and neonatal outcomes associated with maternal hypothyroid disease. *J Matern neonatal Med* 17(1):35–38. <https://doi.org/10.1080/14767050400028642>
  181. Chen LM, Du WJ, Dai J, Zhang Q, Si GX, et al (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):1–8.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109364>
  182. Maresh MJA, Holmes VA, Patterson CC, Young IS, Pearson DWM, et al (2015) Glycemic targets in the second and third trimester of pregnancy for women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 38(1):34–42. <https://doi.org/10.2337/dc14-1755>
  183. Taddei S, Caraccio N, Virdis A, Dardano A, Versari D, et al (2003) Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 88(8):3731–3737.  
<https://doi.org/10.1210/jc.2003-030039>
  184. Rasmussen TD, Villadsen SF, Andersen PK, Clausen TD, Nybo Andersen A-M (2019) Ethnic differences in the risk of caesarean section: a Danish population-based register study 2004-2015. *BMC Pregnancy Childbirth* 19(1):194.  
<https://doi.org/10.1186/s12884-019-2331-6>
  185. Bergholt T, Skjeldestad FE, Pyykönen A, Rasmussen SC, Tapper A-M, et al (2020) Maternal age and risk of cesarean section in women with induced labor at term-A



- Nordic register-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 99(2):283–289.  
<https://doi.org/10.1111/aogs.13743>
186. Bayrampour H, Heaman M (2010) Advanced maternal age and the risk of cesarean birth: a systematic review. *Birth* 37(3):219–226. <https://doi.org/10.1111/j.1523-536X.2010.00409.x>
  187. Kappel B, Eriksen G, Hansen KB, Hvidman L, Krag-Olsen B, et al (1987) Short stature in Scandinavian women. An obstetrical risk factor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 66(2):153–158. <https://doi.org/10.3109/00016348709083038>
  188. Mahmood TA, Campbell DM, Wilson AW (1988) Maternal height, shoe size, and outcome of labour in white primigravidas: a prospective anthropometric study. *BMJ* 297(6647):515–517. <https://doi.org/10.1136/bmj.297.6647.515>
  189. Mogren I, Lindqvist M, Petersson K, Nilses C, Small R, et al (2018) Maternal height and risk of caesarean section in singleton births in Sweden—a population-based study using data from the swedish pregnancy register 2011 to 2016. *PLoS One* 13(5):e0198124. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198124>
  190. Skeith AE, Caughey AB (2018) The Risk of Cesarean Delivery as Related to Maternal Height and Race [16K]. *Obstet Gynecol* 131:123S. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000533513.39983.b9>
  191. Chu SY, Kim SY, Schmid CH, Dietz PM, Callaghan WM, et al (2007) Maternal obesity and risk of cesarean delivery: a meta-analysis. *Obes Rev* 8(5):385–394. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2007.00397.x>
  192. Ehrenberg HM, Durnwald CP, Catalano P, Mercer BM (2004) The influence of obesity and diabetes on the risk of cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 191(3):969–974. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.06.057>
  193. Cakmak BD, Turker UA, Temur M, Ustunyurt E (2019) Pregnancy outcomes of antibody negative and untreated subclinical hypothyroidism. *J Obstet Gynaecol Res* 45(4):810–816. <https://doi.org/10.1111/jog.13925>
  194. Idris I, Srinivasan R, Simm A, Page RC (2005) Maternal hypothyroidism in early and late gestation: effects on neonatal and obstetric outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 63(5):560–565. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02382.x>
  195. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M (2000) Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 320(7251):1708–1712. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7251.1708>
  196. de La Rochebrochard E, Thonneau P (2002) Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicentre European study. *Hum Reprod* 17(6):1649–1656. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.6.1649>
  197. Cundy T, Gamble G, Neale L, Elder R, McPherson P, et al (2007) Differing causes of pregnancy loss in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30(10):2603–2607. <https://doi.org/10.2337/dc07-0555>
  198. Abell SK, Nankervis A, Khan KS, Teede HJ (2016) Type 1 and Type 2 Diabetes Preconception and in Pregnancy: Health Impacts, Influence of Obesity and Lifestyle, and Principles of Management. *Semin Reprod Med* 34(2):110–120. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1571196>

199. Joó JG, Csaba Á, Szigeti Z, Rigó JJ (2012) Spontaneous abortion in multiple pregnancy: focus on fetal pathology. *Pathol Res Pract* 208(8):458–461. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2012.05.011>
200. Ancel PY, Saurel-Cubizolles MJ, Di Renzo GC, Papiernik E, Bréart G (2000) Risk factors for 14-21 week abortions: a case-control study in Europe. The Europop Group. *Hum Reprod* 15(11):2426–2432. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.11.2426>
201. Ness RB, Grisso JA, Hirschinger N, Markovic N, Shaw LM, et al (1999) Cocaine and tobacco use and the risk of spontaneous abortion. *N Engl J Med* 340(5):333–339. <https://doi.org/10.1056/NEJM199902043400501>
202. Anselmo J, Cao D, Karrison T, Weiss RE, Refetoff S (2004) Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. *JAMA* 292(6):691–695. <https://doi.org/10.1001/jama.292.6.691>
203. Taylor PN, Minassian C, Rehman A, Iqbal A, Draman MS, et al (2014) TSH levels and risk of miscarriage in women on long-term levothyroxine: a community-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 99(10):3895–3902. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1954>
204. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, el-Harazy E, Alvarez-Marfany M, et al (1990) Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA* 264(11):1422–1425
205. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, et al (2006) Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 91(7):2587–2591. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1603>
206. Papiernik E, Zeitlin J, Delmas D, Blondel B, Künzel W, et al (2010) Differences in outcome between twins and singletons born very preterm: results from a population-based European cohort. *Hum Reprod* 25(4):1035–1043. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep430>
207. Cooperstock MS, Tummaru R, Bakewell J, Schramm W (2000) Twin birth weight discordance and risk of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 183(1):63–67. <https://doi.org/10.1067/mob.2000.105346>
208. Battarbee AN, Venkatesh KK, Aliaga S, Boggess KA (2020) The association of pregestational and gestational diabetes with severe neonatal morbidity and mortality. *J Perinatol* 40(2):232–239. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0516-5>
209. Köck K, Köck F, Klein K, Bancher-Todesca D, Helmer H (2010) Diabetes mellitus and the risk of preterm birth with regard to the risk of spontaneous preterm birth. *J Matern neonatal Med* 23(9):1004–1008. <https://doi.org/10.3109/14767050903551392>
210. Blondel B, Kogan MD, Alexander GR, Dattani N, Kramer MS, et al (2002) The impact of the increasing number of multiple births on the rates of preterm birth and low birthweight: an international study. *Am J Public Health* 92(8):1323–1330. <https://doi.org/10.2105/ajph.92.8.1323>
211. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, Curtin SC, Matthews TJ (2015) Births: final data for 2013. *Natl vital Stat reports* 64(1):1–65

212. Korevaar TIM, Derakhshan A, Taylor PN, Meima M, Chen L, et al (2019) Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity With Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 322(7):632–641. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.10931>
213. Andersen SL, Olsen J, Wu C Sen, Laurberg P (2013) Low Birth Weight in Children Born to Mothers with Hyperthyroidism and High Birth Weight in Hypothyroidism, whereas Preterm Birth Is Common in Both Conditions: A Danish National Hospital Register Study. *Eur Thyroid J* 2(2):135–144. <https://doi.org/10.1159/000350513>
214. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Tohidi M, Alavi Majd H, et al (2017) Effects of levothyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune thyroid disease. *Eur J Endocrinol* 176(2):253–265. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0548>
215. Su P-Y, Huang K, Hao J-H, Xu Y-Q, Yan S-Q, et al (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. *J Clin Endocrinol Metab* 96(10):3234–3241. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0274>
216. Wasserstrum N, Anania CA (1995) Perinatal consequences of maternal hypothyroidism in early pregnancy and inadequate replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)* 42(4):353–358. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1995.tb02642.x>
217. Saki F, Dabbaghmanesh MH, Ghaemi SZ, Forouhari S, Ranjbar Omrani G, et al (2014) Thyroid function in pregnancy and its influences on maternal and fetal outcomes. *Int J Endocrinol Metab* 12(4):e19378. <https://doi.org/10.5812/ijem.19378>
218. Patwari M, Talukdar B, Waanbah BD (2016) Study of thyroid profile in pregnancy with perinatal outcome. 2(July 2015):73–77
219. Ezzeddine D, Ezzeddine D, Hamadi C, Abbas HA, Nassar A, et al (2017) Prevalence and Correlation of Hypothyroidism With Pregnancy Outcomes Among Lebanese Women. *J Endocr Soc* 1(5):415–422. <https://doi.org/10.1210/js.2017-00014>
220. Group ECW (2000) Multiple gestation pregnancy. *Hum Reprod* 15(8):1856–1864
221. Petrova I, Nikolov A, Markov P, Slancheva B, Yarakova N (2013) [Gestational age of delivery in multiple gestation]. *Akush Ginekol (Sofiia)* 52(1):6–13
222. Zhu T, Tang J, Zhao F, Qu Y, Mu D (2015) Association between maternal obesity and offspring Apgar score or cord pH: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 5:18386. <https://doi.org/10.1038/srep18386>
223. Ravelli ACJ, Eskes M, de Groot CJM, Abu-Hanna A, van der Post JAM (2020) Intrapartum epidural analgesia and low Apgar score among singleton infants born at term: A propensity score matched study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. <https://doi.org/10.1111/aogs.13837>
224. Santana DS, Souza RT, Surita FG, Argenton JL, Silva CM, et al (2018) Twin Pregnancy in Brazil: A Profile Analysis Exploring Population Information from the National Birth E-Registry on Live Births. *Biomed Res Int* 2018:9189648. <https://doi.org/10.1155/2018/9189648>
225. Dulek H, Vural F, Aka N, Zengin S (2019) The prevalence of thyroid dysfunction

- and its relationship with perinatal outcomes in pregnant women in the third trimester. *North Clin Istanbul* 6(3):267–272.  
<https://doi.org/10.14744/nci.2018.51422>
226. Nazarpour S, Tehrani FR, Simbar M, Azizi F (2015) Thyroid dysfunction and pregnancy outcomes. *Iran J Reprod Med* 13(7):387–396
  227. Murphy VE, Smith R, Giles WB, Clifton VL (2006) Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus. *Endocr Rev* 27(2):141–169. <https://doi.org/10.1210/er.2005-0011>
  228. Zeegers B, Offerhaus P, Peters L, Budé L, Verhoeven C, et al (2020) Impact of maternal height on birthweight classification in singleton births at term: a cohort study in The Netherlands. *J Matern neonatal Med* 1–8.  
<https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1814246>
  229. Mitchell EA, Thompson JMD, Robinson E, Wild CJ, Becroft DMO, et al (2002) Smoking, nicotine and tar and risk of small for gestational age babies. *Acta Paediatr* 91(3):323–328. <https://doi.org/10.1080/08035250252834003>
  230. Topçu HO, Güzel Aİ, Özgü E, Yıldız Y, Erkaya S, et al (2014) Birth weight for gestational age: a reference study in a tertiary referral hospital in the middle region of Turkey. *J Chin Med Assoc* 77(11):578–582.  
<https://doi.org/10.1016/j.jcma.2014.05.013>
  231. Liu L, Ma Y, Wang N, Lin W, Liu Y, et al (2019) Maternal body mass index and risk of neonatal adverse outcomes in China: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 19(1):105. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2249-z>
  232. Yang G-R, Dye TD, Li D (2019) Effects of pre-gestational diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus on macrosomia and birth defects in Upstate New York. *Diabetes Res Clin Pract* 155:107811.  
<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107811>
  233. Marshall N, Snowden J, Darney B, Main E, Gilbert W, et al (2014) Maternal height and perinatal outcomes in normal weight women. *Am J Obstet Gynecol* 210(1):S252
  234. Ma L, Qi H, Chai X, Jiang F, Mao S, et al (2016) The effects of screening and intervention of subclinical hypothyroidism on pregnancy outcomes: a prospective multicenter single-blind, randomized, controlled study of thyroid function screening test during pregnancy. *J Matern neonatal Med* 29(9):1391–1394.  
<https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1049150>
  235. Ricart W, López J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, et al (2009) Maternal glucose tolerance status influences the risk of macrosomia in male but not in female fetuses. *J Epidemiol Community Health* 63(1):64–68.  
<https://doi.org/10.1136/jech.2008.074542>
  236. Gaillard R, Rurangirwa AA, Williams MA, Hofman A, Mackenbach JP, et al (2014) Maternal parity, fetal and childhood growth, and cardiometabolic risk factors. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* 64(2):266–274.  
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03492>
  237. Chattapiban T, Smit HA, Wijga AH, Brunekreef B, Vonk JM, et al (2020) The joint

- effect of maternal smoking during pregnancy and maternal pre-pregnancy overweight on infants' term birth weight. *BMC Pregnancy Childbirth* 20(1):132. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-2816-3>
238. Männistö T, Mendola P, Reddy U, Laughon SK (2013) Neonatal outcomes and birth weight in pregnancies complicated by maternal thyroid disease. *Am J Epidemiol* 178(5):731–740. <https://doi.org/10.1093/aje/kwt031>
  239. McIntyre HD, Gibbons KS, Flenady VJ, Callaway LK (2012) Overweight and obesity in Australian mothers: epidemic or endemic? *Med J Aust* 196(3):184–188. <https://doi.org/10.5694/mja11.11120>
  240. Marttila R, Kaprio J, Hallman M (2004) Respiratory distress syndrome in twin infants compared with singletons. *Am J Obstet Gynecol* 191(1):271–276. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.11.020>
  241. Çelik HT, Korkmaz A, Özyüncü Ö, Yiğit Ş, Yurdakök M (2019) Maternal adipose tissue, antenatal steroids, and Respiratory Distress syndrome: complex relations. *Turk J Pediatr* 61(6):859–866. <https://doi.org/10.24953/turkped.2019.06.006>
  242. Khoury MJ, Marks JS, McCarthy BJ, Zaro SM (1985) Factors affecting the sex differential in neonatal mortality: the role of respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 151(6):777–782. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(85\)90518-6](https://doi.org/10.1016/0002-9378(85)90518-6)
  243. Stevenson DK, Verter J, Fanaroff AA, Oh W, Ehrenkranz RA, et al (2000) Sex differences in outcomes of very low birthweight infants: the newborn male disadvantage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 83(3):F182-5. <https://doi.org/10.1136/fn.83.3.f182>
  244. Lee SY, Cabral HJ, Aschengrau A, Pearce EN (2020) Associations Between Maternal Thyroid Function in Pregnancy and Obstetric and Perinatal Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 105(5):e2015-23. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz275>
  245. Rousseau J-P, Buteau-Poulin A, Kinkead R (2019) Maternal thyroid hormone deficiency and cardiorespiratory disorder in rat pups. *Exp Neurol* 320:112960. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.112960>
  246. Thevarajah A, Simmons D (2019) Risk factors and outcomes for neonatal hypoglycaemia and neonatal hyperbilirubinaemia in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus: a single centre retrospective 3-year review. *Diabet Med* 36(9):1109–1117. <https://doi.org/10.1111/dme.13962>
  247. (2014) ACOG Practice Bulletin No. 144: Multifetal gestations: twin, triplet, and higher-order multifetal pregnancies. *Obstet Gynecol* 123(5):1118–1132. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000446856.51061.3e>
  248. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). (2010). Neonatal jaundice. <https://doi.org/https://www.nice.org.uk/guidance/cg98/evidence/full-guideline-245411821>
  249. Norman M, Åberg K, Holmsten K, Weibel V, Ekéus C (2015) Predicting Nonhemolytic Neonatal Hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 136(6):1087–1094. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-2001>
  250. Kvetny J, Poulsen H (2006) Transient hyperthyroxinemia in newborns from women



- with autoimmune thyroid disease and raised levels of thyroid peroxidase antibodies. *J Matern neonatal Med* 19(12):817–822.  
<https://doi.org/10.1080/14767050600927304>
251. Abbas SS, Fayadh HF (2013) Neonatal polycythemia: Risk factors, clinical manifestation and treatment applied. *Iraqi Acad Sci J* 12(3):390–395
  252. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine(2012) Multiple gestation associated with infertility therapy: an American Society for Reproductive Medicine Practice Committee opinion. *Fertil Steril* 97(4):825–834.  
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.11.048>
  253. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, et al (2006) Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 107(2 Pt 1):337–341.  
<https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000197991.64246.9a>
  254. Li Y, Ren X, He L, Li J, Zhang S, et al (2020) Maternal age and the risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of over 120 million participants. *Diabetes Res Clin Pract* 162:108044.  
<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108044>
  255. Kriplani A, Buckshee K, Bhargava VL, Takkar D, Ammini AC (1994) Maternal and perinatal outcome in thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 54(3):159–163. [https://doi.org/10.1016/0028-2243\(94\)90276-3](https://doi.org/10.1016/0028-2243(94)90276-3)
  256. Penfield CA, Cheng YW, Caughey AB (2013) Obstetric outcomes in adolescent pregnancies: a racial/ethnic comparison. *J Matern neonatal Med* 26(14):1430–1434. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.784738>
  257. Pillar N, Levy A, Holcberg G, Sheiner E (2010) Pregnancy and perinatal outcome in women with hyperthyroidism. *Int J Gynaecol Obstet Off organ Int Fed Gynaecol Obstet* 108(1):61–64. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2009.08.006>
  258. Barjaktarovic M, Korevaar TIM, Jaddoe VW V, de Rijke YB, Visser TJ, et al (2017) Human chorionic gonadotropin (hCG) concentrations during the late first trimester are associated with fetal growth in a fetal sex-specific manner. *Eur J Epidemiol* 32(2):135–144. <https://doi.org/10.1007/s10654-016-0201-3>
  259. Lu Y, Zhang J, Lu X, Xi W, Li Z (2011) Secular trends of macrosomia in southeast China, 1994-2005. *BMC Public Health* 11:818. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-818>
  260. Fox NS, Stern E, Gupta S, Saltzman DH, Klauser CK, et al (2015) Preterm birth or small for gestational age in a singleton pregnancy and risk of recurrence in a subsequent twin pregnancy. *Obstet Gynecol* 125(4):870–875.  
<https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000741>
  261. Pérez-Rodríguez J, Elorza D (2003) Dificultad respiratoria en el recién nacido. *An Pediatr Contin* 1(2):57–66
  262. Phoojaroenchanachai M, Sriussadaporn S, Peerapatdit T, Vannasaeng S, Nitiyanant W, et al (2001) Effect of maternal hyperthyroidism during late pregnancy on the risk of neonatal low birth weight. *Clin Endocrinol (Oxf)* 54(3):365–370.  
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01224.x>
  263. Redding RA, Douglas WH, Stein M (1972) Thyroid hormone influence upon lung

- surfactant metabolism. *Science* 175(4025):994–996.  
<https://doi.org/10.1126/science.175.4025.994>
264. Osborn DA, Hunt RW (2007) Postnatal thyroid hormones for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane database Syst Rev* (1):CD005946.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD005946.pub2>
265. Carbonell X, Botet F, Figueras J, Riu-Godó A (2001) Prediction of hyperbilirubinaemia in the healthy term newborn. *Acta Paediatr* 90(2):166–170.  
<https://doi.org/10.1080/080352501300049343>
266. Praveena V, Reddy MP, Jaju JB, Sudheer N (2018) THYROID HORMONE LEVELS IN NEONATAL HYPERBILIRUBINEMIA. *J Evol Med Dent Sci* 7(28):3224–3229. <https://doi.org/10.14260/jemds/2018/725>
267. Virtanen M (1988) Manifestations of congenital hypothyroidism during the 1st week of life. *Eur J Pediatr* 147(3):270–274. <https://doi.org/10.1007/BF00442693>
268. Van Steenberghe W, Fevery J, De Vos R, Leyten R, Heirwegh KP, et al (1989) Thyroid hormones and the hepatic handling of bilirubin. I. Effects of hypothyroidism and hyperthyroidism on the hepatic transport of bilirubin mono- and diconjugates in the Wistar rat. *Hepatology* 9(2):314–321. <https://doi.org/10.1002/hep.1840090225>
269. Kempers MJE, van Tijn DA, van Trotsenburg ASP, de Vijlder JJM, Wiedijk BM, et al (2003) Central congenital hypothyroidism due to gestational hyperthyroidism: detection where prevention failed. *J Clin Endocrinol Metab* 88(12):5851–5857. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030665>
270. Mikołajczak A, Borszewska-Kornacka MK, Romejko-Wolniewicz E, Bokinić R (2020) Comparison of the offspring ultrasound thyroid volume in hypothyroid mothers treated with different levothyroxine doses: A cohort study. *Adv Med Sci* 65(2):332–337. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2020.05.004>
271. Ge GM, Leung MTY, Man KKC, Leung WC, Ip P, et al (2020) Maternal Thyroid Dysfunction During Pregnancy and the Risk of Adverse Outcomes in the Offspring: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 105(12). <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa555>
272. Yuan X, Wang J, Gao Y, Wang H, Yu B (2020) Impact of maternal thyroid hormone in late pregnancy on adverse birth outcomes: A retrospective cohort study in China. *Endocr J*. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ20-0377>
273. Wu Y, Wan S, Gu S, Mou Z, Dong L, et al (2020) Gestational weight gain and adverse pregnancy outcomes: a prospective cohort study. *BMJ Open* 10(9):e038187. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-038187>
274. Owens LA, Egan AM, Carmody L, Dunne F (2016) Ten Years of Optimizing Outcomes for Women With Type 1 and Type 2 Diabetes in Pregnancy-The Atlantic DIP Experience. *J Clin Endocrinol Metab* 101(4):1598–1605. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3817>

## 10 Anexo

---

### Anexo A. Valoración del estado hormonal tiroideo

#### 1. Pregestación, última analítica antes de la gestación actual:

- Tiempo transcurrido desde la analítica hasta la FUR (meses)
- Tratamiento activo (LT4/PTU/MTZ) en el momento de la analítica
- TSH (medición de T4 refleja según TSH y si enfermedad hipofisaria)

#### Categorización de la analítica:

##### ➤ **En mujeres tratadas con hormona tiroidea o sin tratamiento farmacológico**

- Hipertiroidismo clínico: TSH  $<0.3$  mUI/l +T4  $\geq 19.1$  pmol/L
- Hipertiroidismo subclínico: TSH  $<0.3$  mUI/l (+T4L 9-19.0 pmol/L)
- En objetivo: TSH  $\geq 0.3$  &  $<5.0$  mUI/L
- Hipotiroidismo subclínico: TSH  $\geq 5.0$  &  $<10$  mUI/l (+T4L 9-19.0 pmol/L)
- Hipotiroidismo clínico:
  - ♦ TSH  $\geq 5.0$  &  $<10$  mUI/l +T4  $<9.0$  pmol/L
  - ♦ TSH  $\geq 10$  mUI/l
- No se puede valorar hipotiroxinemia aislada

##### ➤ **En mujeres con patología hipotálamo-hipofisaria y/o hipertiroidismo en tratamiento antitiroideo**

- la valoración se hizo únicamente a partir de T4L (hipotiroidismo clínico/ en rango /hipertiroidismo clínico)

Para homogeneizar la expresión de los resultados con los de la gestación, el estado hormonal pregestación se resume en dos variables:

- Hipotiroidismo en pregestación: Valoración de la analítica como normal / hipotiroidismo subclínico /hipotiroidismo clínico.
- Hipertiroidismo en pregestación: Valoración de la analítica como normal / hipertiroidismo subclínico /hipertiroidismo clínico.



## 2. Primer trimestre (0+~13+ semanas):

- Tratamiento activo (LT4/PTU/MTZ)
- TSH (medición de T4 refleja según TSH y si enfermedad hipofisaria)

### Categorización de cada analítica puntual:

#### ➤ **En mujeres tratadas con hormona tiroidea o sin tratamiento farmacológico**

- Hipertiroidismo clínico: TSH  $<0.1$  mUI/l +T4L  $\geq 19.1$  pmol/l
- Hipertiroidismo subclínico: TSH  $<0.1$  mUI/l (+T4L 9-19.0 pmol/L)
- En objetivo: TSH  $\geq 0.1$  &  $<4$  mUI/l
- Hipotiroidismo subclínico: TSH  $\geq 4.0$  &  $<10$  mUI/l (+T4L 9-19.0 pmol/l)
- Hipotiroidismo clínico:
  - ♦ TSH  $\geq 4.0$  &  $<10$  mUI/l +T4L  $<9.0$  pmol/L
  - ♦ TSH  $\geq 10$  mUI/l
- No se puede valorar hipotiroxinemia aislada

#### ➤ **En mujeres con patología hipotálamo-hipofisaria y/o hipertiroidismo en tratamiento antitiroideo**

- la valoración se hizo únicamente a partir de T4L (hipotiroidismo clínico/ en rango /hipertiroidismo clínico)

El estado hormonal durante el primer trimestre se resume como:

- Hipotiroidismo en primer trimestre: Valoración como normal / hipotiroidismo subclínico /hipotiroidismo clínico. La valoración es de hipotiroidismo si alguna de las las analíticas del período cumple los criterios; se utiliza la analítica más alterada.
- Hipertiroidismo en primer trimestre: Valoración como normal / hipertiroidismo subclínico /hipertiroidismo clínico. La valoración es de hipertiroidismo si alguna de las analíticas del período cumple los criterios; se utiliza la analítica más alterada.

Las valoraciones de hipo e hipertiroidismo no son excluyentes; una paciente puede presentar los dos estados durante el período.

### 3. Segundo trimestre (14+~27+ semanas):

- Tratamiento activo (LT4/PTU/MTZ)
- TSH (medición de T4 refleja según TSH y si enfermedad hipofisaria)

#### **Categorización de cada analítica puntual:**

##### ➤ ***En mujeres tratadas con hormona tiroidea o sin tratamiento farmacológico***

- Hipertiroidismo clínico: TSH <0.2 mUI/l +T4 ≥19.1 pmol/L
- Hipertiroidismo subclínico: TSH <0.2 mUI/l (+T4L 9-19.0 pmol/L)
- En objetivo: TSH ≥0.2 & <4.5 mUI/l
- Hipotiroidismo subclínico: TSH ≥4.5 & <10 mUI/l (+T4L 9-19.0 pmol/L)
- Hipotiroidismo clínico:
  - ♦ TSH ≥4.5 & <10 mUI/l +T4L <9.0 pmol/L
  - ♦ TSH ≥10 mUI/l
- No se puede valorar hipotiroxinemia aislada

##### ➤ ***En mujeres con patología hipotálamo-hipofisaria y/o hipertiroidismo en tratamiento antitiroideo***

- la valoración se hizo únicamente a partir de T4L (hipotiroidismo clínico/ en rango /hipertiroidismo clínico)

El estado hormonal durante el segundo trimestre se resume como:

- Hipotiroidismo en segundo trimestre: Valoración como normal / hipotiroidismo subclínico /hipotiroidismo clínico. La valoración es de hipotiroidismo si alguna de las las analíticas del período cumple los criterios; se utiliza la analítica más alterada.
- Hipertiroidismo en segundo trimestre: Valoración como normal / hipertiroidismo subclínico /hipertiroidismo clínico. La valoración es de hipertiroidismo si alguna de las analíticas del período cumple los criterios; se utiliza la analítica más alterada.

Las valoraciones de hipo e hipertiroidismo no son excluyentes; una paciente puede presentar los dos estados durante el período.

#### 4. Tercer trimestres (28+ semanas en adelante):

- Tratamiento activo (LT4/PTU/MTZ)
- TSH (medición de T4 refleja según TSH y si enfermedad hipofisaria)

##### **Categorización de cada analítica puntual:**

##### ➤ ***En mujeres tratadas con hormona tiroidea o sin tratamiento farmacológico***

- Hipertiroidismo clínico: TSH <0.3 mUI/l +T4 >=19.1 pmol/L
- Hipertiroidismo subclínico: TSH <0.3 mUI/l (+T4L 9-19.0 pmol/L)
- En objetivo: TSH >=0.3 & <5.0 mUI/L
- Hipotiroidismo subclínico: TSH >=5.0 & <10 mUI/l (+T4L 9-19.0 pmol/L)
- Hipotiroidismo clínico:
  - ♦ TSH >=5.0 & <10 mUI/l +T4 <9.0 pmol/L
  - ♦ TSH >=10 mUI/l
- No se puede valorar hipotiroxinemia aislada

##### ➤ ***En mujeres con patología hipotálamo-hipofisaria y/o hipertiroidismo en tratamiento antitiroideo***

- la valoración se hizo únicamente a partir de T4L (hipotiroidismo clínico/ en rango /hipertiroidismo clínico)

El estado hormonal durante el tercer trimestre se resume como:

- Hipotiroidismo en tercer trimestre: Valoración como normal /hipotiroidismo subclínico /hipotiroidismo clínico. La valoración es de hipotiroidismo si alguna de las las analíticas del período cumple los criterios; se utiliza la analítica más alterada.
- Hipertiroidismo en tercer trimestre: Valoración como normal / hipertiroidismo subclínico /hipertiroidismo clínico. La valoración es de hipertiroidismo si alguna de las analíticas del período cumple los criterios; se utiliza la analítica más alterada.

Las valoraciones de hipo e hipertiroidismo no son excluyentes; una paciente puede presentar los dos estados durante el período.

**5. En algún momento del embarazo:** Presencia de estado de hipo/hipertiroidismo en algún momento o con el estado normal en los tres trimestres

- Hipotiroidismo en algún momento: Valoración como normal /hipotiroidismo subclínico /hipotiroidismo clínico. La valoración es de hipotiroidismo si alguna de las las analíticas del período cumple los criterios; se utiliza la analítica más alterada.
- Hipertiroidismo en algún momento: Valoración como normal /hipertiroidismo subclínico /hipertiroidismo clínico. La valoración es de hipertiroidismo si alguna de las analíticas del período cumple los criterios; se utiliza la analítica más alterada.

Las valoraciones de hipo e hipertiroidismo no son excluyentes; una paciente puede presentar los dos estados durante el período.