



Desvelando secretos hormonales: una revisión del hipotiroidismo en el embarazo a través de casos clínicos

Unveiling Hormonal Secrets: a review of hypothyroidism in pregnancy through clinical cases

Revelando segredos hormonais uma revisão do hipotireoidismo na gravidez através de casos Clínicos



Andrés Felipe García Ramos¹, Claudia Monsalve Arango², José Fernando Botero Arango³, Natalia Aristizábal Henao⁴, Nathalia Buitrago Gómez⁵, William Fernando Cabarcas López⁶.

DATOS DE AUTORES

1. Clínica Imbanaco. Departamento de Endocrinología. Cali; Colombia. Universidad del Valle. Departamento de medicina interna; Cali; Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4358-3894>.
2. Clínica las Américas AUNA. Departamento de Endocrinología. Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín; Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2739-3380>.
3. IPS NEURUM. Departamento de Endocrinología. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín; Colombia ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7478-6048>.
4. Clínica las Américas AUNA. Departamento de Endocrinología. Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín; Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1795-3142>.
5. Clínica de Occidente. Departamento de Endocrinología. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín; Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7466-9645>
6. IPS NEURUM. Departamento de Epidemiología. Grupo de investigación en riesgo cardiovascular, renal y metabólico (COL0239921). Medellín; Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9533-6791>. Correo de contacto: william2196@gmail.com.

Recibido: 2024-02-16 Aceptado: 2024-09-25

 DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v81.n4.44304>

 <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

©Universidad Nacional de Córdoba



Desvelando secretos hormonales: una revisión del hipotiroidismo en el embarazo a través de casos clínicos

CONCEPTOS CLAVE:

Qué se sabe sobre el tema.

El hipotiroidismo gestacional es una condición que afecta a un porcentaje significativo de mujeres embarazadas y puede tener consecuencias adversas tanto para la madre como para el feto. Se sabe que el periodo temprano de gestación es crítico en términos de diagnóstico y manejo, ya que el hipotiroidismo no tratado puede aumentar el riesgo de aborto espontáneo, parto prematuro, preeclampsia y desarrollo neurológico deficiente en el feto. Además, estudios recientes sugieren que incluso formas subclínicas de hipotiroidismo pueden tener impactos negativos en el embarazo. Por lo tanto, el reconocimiento temprano y el tratamiento adecuado de esta condición son fundamentales para garantizar resultados favorables tanto para la madre como para el bebé.

Qué aporta este trabajo.

Este trabajo, basado en dos casos clínicos, ofrece una perspectiva clara y detallada sobre el hipotiroidismo gestacional, permitiendo una comprensión más precisa de sus implicaciones en la salud materno-fetal. A través del análisis y la explicación de estos casos, se destaca cómo el hipotiroidismo no tratado puede afectar negativamente tanto a la madre como al feto durante el embarazo. Además, se proporcionan recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento temprano, subrayando la importancia de una atención adecuada para lograr resultados favorables en la gestación. Este enfoque basado en la evidencia clínica brinda a los profesionales de la salud herramientas prácticas para mejorar la detección y el manejo de esta condición en la práctica médica.

Divulgación

Este trabajo sobre el hipotiroidismo en el embarazo nos cuenta dos historias reales de mujeres que enfrentaron este problema durante su gestación. A través de estos casos, se explica cómo el hipotiroidismo puede afectar tanto a la mamá como al bebé y por qué es tan importante detectarlo y tratarlo a tiempo. También nos dan consejos prácticos sobre cómo los médicos pueden identificar y tratar este problema para asegurar que las mamás y los bebés estén saludables durante el embarazo. Es como una guía para los médicos, pero también para cualquier mujer que esté esperando un bebé y quiera saber más sobre este tema.



Desvelando secretos hormonales: una revisión del hipotiroidismo en el embarazo a través de casos clínicos

Resumen

Palabras clave:

embarazo complicado por enfermedad; hipotiroidismo gestacional; diagnóstico en atención primaria; estrategias de atención a la salud.

Antecedentes: La disfunción tiroidea durante la gestación impacta negativamente a la mujer y su descendencia, siendo el periodo temprano de gestación crítico para posibles repercusiones. Establecer estrategias de atención previas y durante la concepción es crucial para resultados favorables en el embarazo. **Objetivo:** Esta revisión es recopilar la evidencia científica más reciente para orientar el abordaje diagnóstico y terapéutico basado en casos clínicos, incluyendo la descripción de la fisiología tiroidea durante el embarazo y estrategias de identificación de pacientes de alto riesgo para tratamiento. **Método:** Esta revisión bibliográfica combinó términos DeCs y MeSH de la pregunta PICOT, abarcando el periodo entre 2015 y 2022 en 5 bases de datos. Se incluyeron artículos en inglés y español que respondieran a la pregunta PICOT y contribuyeran a la explicación de dos reportes de caso. **Resultados:** Se recolectaron 1452 artículos, los cuales posterior a una eliminación por duplicidad en primera instancia y posterior filtración según criterios de inclusión y exclusión realizada por 2 revisores de manera ciega se obtuvieron 32 artículos los cuales fueron incluidos en esta revisión. **Conclusiones:** el hipotiroidismo manifiesto se relaciona con desenlaces negativos materno-fetales y su tratamiento mejora estas complicaciones. Sin embargo, en estados limítrofes como hipotiroidismo subclínico, hipotiroxinemia aislada y autoinmunidad tiroidea, la incertidumbre sobre el impacto del tratamiento persiste debido a la escasez de ensayos controlados. Se subraya la importancia de que todos los médicos estén familiarizados con esta condición durante la gestación.



Unveiling Hormonal Secrets: a review of hypothyroidism in pregnancy through clinical cases

Abstract

Keywords:

pregnancy complications
hypothyroidism,
gestational
primary health
care diagnosis
health care
strategies.

Background: Thyroid dysfunction during pregnancy negatively impacts both the woman and her offspring, with the early gestational period being critical for potential repercussions. Establishing pre-conception and during-conception care strategies is crucial for favorable pregnancy outcomes. **Objective:** This review aims to compile the most recent scientific evidence to guide diagnostic and therapeutic approaches based on clinical cases, including a description of thyroid physiology during pregnancy and strategies for identifying high-risk patients for treatment. **Method:** This bibliographic review combined DeCS and MeSH terms from the PICOT question, spanning the period from 2015 to 2022 across 5 databases. Articles in both English and Spanish were included if they addressed the PICOT question and contributed to the explanation of two case reports. **Results:** A total of 1452 articles were collected, which, following an initial elimination of duplicates and subsequent blind review based on inclusion and exclusion criteria by two reviewers, resulted in 32 articles included in this review. **Conclusions:** Overt hypothyroidism is associated with adverse maternal-fetal outcomes, and its treatment improves these complications. However, in borderline conditions such as subclinical hypothyroidism, isolated hypothyroxinemia, and thyroid autoimmune conditions, uncertainty about the treatment's impact persists due to a scarcity of controlled trials. Emphasizing the importance of all physicians being familiar with this condition during gestation.



Revelando segredos hormonais uma revisão do hipotireoidismo na gravidez através de casos Clínicos

Resumo

Palavras-chave:

gravidez complicada por doença; hipotireoidismo gestacional; diagnóstico na atenção primária; estratégias de atenção à saúde.

Antecedentes: A disfunção tireoidiana durante a gestação impacta negativamente a mulher e sua descendência, sendo o período inicial da gestação crítico para possíveis repercussões. Estabelecer estratégias de atenção prévia e durante a concepção é crucial para resultados favoráveis na gravidez. **Objetivo:** Esta revisão tem como objetivo reunir as evidências científicas mais recentes para orientar a abordagem diagnóstica e terapêutica baseada em casos clínicos, incluindo a descrição da fisiologia tireoidiana durante a gravidez e estratégias de identificação de pacientes de alto risco para tratamento. **Método:** Esta revisão bibliográfica combinou termos DeCs e MeSH da pergunta PICOT, abrangendo o período entre 2015 e 2022 em 5 bases de dados. Foram incluídos artigos em inglês e espanhol que respondessem à pergunta PICOT e contribuíssem para a explicação de dois relatos de casos. **Resultados:** Foram coletados 1452 artigos, os quais, após uma eliminação por duplicidade em primeira instância e posterior filtragem de acordo com critérios de inclusão e exclusão realizada por 2 revisores de maneira cega, resultaram em 32 artigos incluídos nesta revisão. **Conclusões:** O hipotireoidismo manifesto está relacionado a desfechos negativos materno-fetais e seu tratamento melhora essas complicações. No entanto, em estados limítrofes como hipotireoidismo subclínico, hipotireoidismo isolado e autoimunidade tireoidiana, a incerteza sobre o impacto do tratamento persiste devido à escassez de ensaios controlados. É enfatizada a importância de que todos os médicos estejam familiarizados com essa condição durante a gestação.



Introducción

Los trastornos tiroideos son comunes en mujeres en edad reproductiva, afectando al 4% de los embarazos (0.5% hipotiroidismo manifiesto, 3.5% subclínico)⁽¹⁾. El hipotiroidismo manifiesto aumenta el riesgo de resultados adversos en el embarazo, como abortos espontáneos y déficit cognitivo en la descendencia ⁽²⁾. La función tiroidea fetal inicia a las 10-12 semanas, pero madura a las 18-20 semanas⁽³⁾. Las hormonas tiroideas son esenciales para el

crecimiento fetal y el desarrollo cerebral. Durante esta fase temprana, la producción fetal no es suficiente, dependiendo el feto de la hormona tiroidea materna a través de la placenta. Por lo cual la disfunción tiroidea materna en este periodo crítico puede tener repercusiones a largo plazo, afectando negativamente el embarazo y el desarrollo neurológico del hijo^(4,5)

Materiales y Métodos

Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en cinco bases de datos (PubMed, Ovid, Web of Science, Biblioteca Virtual en Salud y Cochrane) desde 2015 hasta 2022, con la finalidad de recopilar la evidencia más reciente sobre hipotiroidismo durante el

embarazo. Las estrategias de búsqueda emplearon términos DeCS y MeSH relacionados con la pregunta PICOT (ver Tabla 1).

Tabla N° 1: términos DeCS y MeSH relacionados con la pregunta PICOT

Pregunta PICOT	Pregunta	DeCS	MeSH
P (Población)	Mujeres embarazadas con hipotiroidismo independientemente de la causa	Hipotiroidismo Gestacional	Gestational Hypothyroidism
I (Intervención)	Estrategias de atención previas y durante la concepción	Estrategias de Atención a la Salud	Health Care Strategies
C (Comparación)	No aplica (abordaje diagnóstico y terapéutico estándar)	No aplica	No aplica
O (Resultado)	Desenlaces materno-fetales en casos de hipotiroidismo	Embarazo Complicado por Enfermedad	Pregnancy Complications, Diseases
T (Tiempo)	Período entre 2015 y 2022	No aplica	No aplica



Se incluyeron artículos en inglés y español que abordaran el diagnóstico, tratamiento y desenlaces materno-fetales asociados con esta patología. Los estudios fueron tamizados en el software RAYYAN, realizando una primera revisión de duplicidad y luego una evaluación ciega por dos revisores que

aplicaron criterios de inclusión y exclusión; además que pudieran dar respuesta a los casos clínicos planteados en esta revisión los cuales se incluyeron previa firma del consentimiento informado de los pacientes y siguiendo las normas de la declaración de Helsinki de 1975.

Resultados

En una búsqueda inicial, se recopilaron 1452 artículos, de los cuales se eliminaron 745 duplicados. Luego 707 artículos fueron evaluados ciegamente aplicando criterios de inclusión y exclusión para seleccionar los estudios que respondieran a la pregunta PICOT y contribuyeran a

la explicación de dos casos clínicos. Finalmente se incluyeron 32 artículos que cumplían con los criterios, estableciendo así la base para la revisión que presenta dos casos clínicos bajo la metodología basada en problemas (MBP).

Discusión y/o Conclusión

Caso Clínico 1.

La paciente, una mujer de 28 años, se encuentra en la octava semana de embarazo, con antecedentes familiares de enfermedad tiroidea en su madre. Aunque clínicamente eutiroides, su examen físico revela una tiroides palpable sin lesiones nodulares y una hormona estimulante de tiroides (TSH) tamizada de 4.8 *mUI/L*. Abordaremos distintas preguntas relacionadas con este caso:

1. ¿Era necesario solicitar cribado de TSH en esta paciente?

El debate sobre la tamización universal de la función tiroidea en el embarazo involucra a endocrinólogos y obstetras⁽⁶⁾. Se cuestiona la utilidad del cribado debido a la detección frecuente de hipotiroidismo subclínico con beneficios de manejo inciertos y a las dificultades en la interpretación de las pruebas a lo largo del embarazo⁽⁷⁾. Las recomendaciones de las sociedades de endocrinólogos son divergentes, por lo cual se sugiere evaluar la TSH en el primer trimestre para mujeres con antecedentes, síntomas sugestivos o factores de riesgo, según la guía de la Asociación Americana de Tiroides (ATA)⁽⁸⁾ (ver Tabla 2).



Tabla N°2. Factores de riesgo para disfunción tiroidea

Factor de Riesgo	Descripción
Antecedente de disfunción tiroidea	Historial previo de problemas en la función tiroidea.
Síntomas o signos de disfunción tiroidea	Manifestaciones clínicas como fatiga, aumento o pérdida de peso, cambios en la piel o cabello, etc.
Presencia de bocio	Agrandamiento anormal de la glándula tiroides.
Positividad conocida para anticuerpos tiroideos	Resultados positivos en pruebas de anticuerpos específicos para la tiroides.
Edad >30 años	Mayor riesgo asociado con el envejecimiento.
Antecedentes de Diabetes Mellitus Tipo 1 u otras enfermedades autoinmunes	Relación con trastornos autoinmunes.
Antecedentes de radiación en la cabeza o el cuello o cirugía tiroidea previa	Exposición pasada a radiación o intervenciones quirúrgicas en la tiroides.
Antecedentes familiares de enfermedad tiroidea autoinmune o disfunción tiroidea	Historial familiar de trastornos tiroideos.
Presencia de obesidad mórbida (definida como IMC ≥ 40 kg/m ²)	Obesidad severa como un factor de riesgo adicional.
Uso de amiodarona, litio o administración de agentes de contraste intravenoso en los últimos 3 meses	Medicamentos y exposiciones que pueden afectar la función tiroidea.
Dos o más embarazos previos	Mayor número de embarazos como factor de riesgo.
Antecedentes de pérdida de embarazo, parto prematuro o infertilidad	Problemas reproductivos como indicadores de disfunción tiroidea.
Residir en un área de deficiencia de yodo de moderada a severa	Ubicación geográfica como un factor de riesgo relacionado con el yodo.

2. ¿Cuáles son los cambios fisiológicos de la función tiroidea durante el embarazo?

El embarazo desencadena ajustes fundamentales en el metabolismo tiroideo para satisfacer las demandas específicas de cada trimestre e incluyen:

Estimulación por hCG (Gonadotropina Coriónica Humana): En el primer trimestre, la

hCG, también conocida como la hormona de la gestación, comparte similitudes estructurales con la TSH. Este parecido permite que la hCG actúe de manera similar a la TSH, resultando en una leve inhibición del eje hipofisario-tiroideo⁽⁹⁾. Además, esta interacción promueve el agrandamiento fisiológico de la glándula tiroidea y un aumento en la síntesis de hormonas tiroideas, dependiendo de la



disponibilidad de yodo en la dieta, lo cual conlleva a una disminución fisiológica de la TSH⁽¹⁰⁾.

Globulinas Transportadoras: proximadamente a partir de la semana 6 de gestación, hay un aumento significativo en la globulina transportadora de tiroxina (TBG). Este incremento se debe principalmente a la estimulación hepática por parte de los estrógenos, resultando en una mayor síntesis de TBG. Este evento coincide con una disminución en los niveles séricos de albúmina, alterando el transporte de las hormonas tiroideas⁽¹¹⁾.

Modificaciones en las Hormonas a Nivel Periférico: Se observa un aumento en la actividad de las desyodasas, especialmente la tipo 3, a nivel placentario. La desyodasa tipo 3 convierte la T4 en T3 reversa, una forma inactiva de la hormona tiroidea, y transforma la T3 en T2. Estas

adaptaciones tienen como objetivo proteger al feto de posibles efectos adversos debido a niveles excesivos de hormonas tiroideas⁽¹¹⁾.

Metabolismo del Yodo: Durante el embarazo, se experimenta un aumento en los requerimientos de yodo, por lo que se requiere una ingesta adicional de 50 y 100 mcg. al día⁽¹²⁾; esto relacionado con la mayor producción de hormonas tiroideas debido al aumento del 50% en la demanda y el ascenso de la depuración renal de yodo de 30-50% secundario al aumento del volumen sanguíneo⁽¹³⁾. La nutrición de yodo de la población sigue siendo muy variable, e incluso en países con estado de yodo suficiente, algunas mujeres embarazadas no alcanzan la ingesta diaria mínima recomendada de yodo de 250 mcg por día⁽¹⁴⁾. Sin embargo, en la población colombiana existe un exceso significativo en la ingesta y niveles de yodo^(15,16) (Ver figura 1).

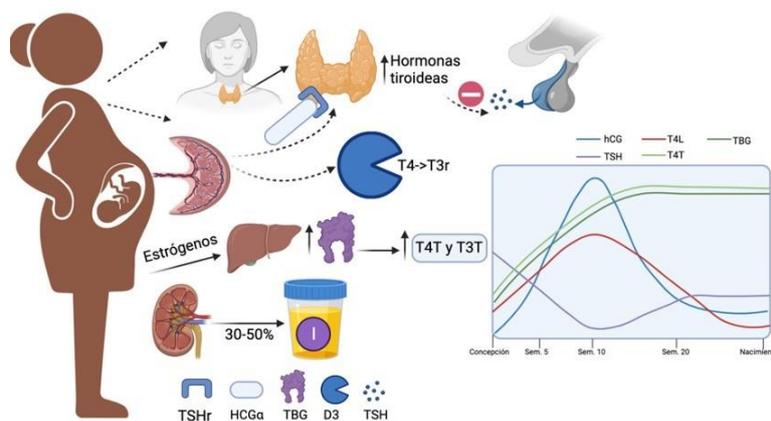


Figura N° 1. Cambios fisiológicos durante el embarazo.

Convenciones: TSHr: receptor de TSH, HCG α : gonadotropina coriónica humana alfa, TBG: globulina transportadora de tiroxina, D3: desyodasa tipo 3, T4L: tiroxina libre, T4T: tiroxina total, TSH: hormona estimulante de tiroides, T3r: T3 reversa.

3. ¿Qué exámenes solicitaría para el diagnóstico?

Durante el embarazo, la TSH es el marcador principal para evaluar la disfunción tiroidea, diferenciando el hipotiroidismo manifiesto (TSH



elevada y T4 libre baja) del subclínico (TSH elevada y T4 libre normal)^(17,18). La interpretación de las pruebas debe considerar los cambios trimestrales fisiológicos, usando valores específicos por trimestre. El aumento de hormonas tiroideas se debe a la estimulación por hCG, reduciendo la TSH en aproximadamente 0.5 mIU/L en comparación con no embarazadas, excepto en mujeres con Anticuerpos anti peroxidasa tiroidea (AntiTPO)⁽¹⁹⁾. Las guías internacionales sugieren valores específicos por ensayo y trimestre de mujeres sin enfermedad tiroidea y AntiTPO negativos. En ausencia de datos poblacionales, se recomienda un límite superior de 4.0 mIU/L para la TSH⁽²⁰⁾.

Durante el embarazo, los niveles elevados de estrógenos aumentan la producción hepática de TBG, la principal transportadora de hormonas tiroideas, elevando las concentraciones totales de T4 y T3 y disminuyendo las hormonas libres⁽²¹⁾. Esto puede afectar los inmunoensayos indirectos de T4 libre, ya que pueden confundirse con la TBG causando resultados falsamente bajos en el segundo y tercer trimestre⁽²¹⁾. Entre las semanas 7 y 16 de gestación, los rangos de referencia para T4 y T3 totales un 5 % por semana en comparación con mujeres no embarazadas, debido al incremento fisiológico de los niveles de TBG. Después de la semana 16, se puede usar el 150 % del límite superior de los rangos de referencia de mujeres no embarazadas para los niveles totales de T4 y T3⁽¹⁸⁾.

El índice de T4 libre puede ser más preciso que los inmunoanálisis indirectos cuando la TBG está aumentada, como durante el embarazo⁽²¹⁾. La cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem es el patrón oro para medir los niveles de T4 libre, pero es cara y requiere mucho tiempo. Los nuevos ensayos para evaluar las hormonas tiroideas libres pueden ser más fiables, pero se necesitan

valores de referencia para el embarazo y cada trimestre para un uso fiable⁽²²⁾.

4. ¿Cuál es el diagnóstico más probable de la paciente del caso #1?

El diagnóstico de hipotiroidismo durante el embarazo se complica debido a que los signos y síntomas son inespecíficos y pueden confundirse con los síntomas normales del embarazo⁽²³⁾. Las directrices, incluyendo las guías de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (ES), la European Thyroid Association (ETA) y el Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG), establecen intervalos de referencia específicos para las pruebas de función tiroidea en mujeres embarazadas⁽²⁴⁾ (ver Tabla 3). Sin embargo la ATA y el ACOG sugieren ajustar el valor de referencia inferior para la TSH a 0,4 mUI/L y el valor de referencia superior a 0,5 mUI/L. El hipotiroidismo clínico se diagnostica con niveles elevados de TSH y bajos de T4L, mientras que el hipotiroidismo subclínico se caracteriza por TSH elevada y T4L normal⁽²⁴⁾. La hipotiroxinemia aislada, con TSH normal y T4L bajo, es más común en áreas con deficiencia de yodo, con una prevalencia del 1,3% al 4,3%⁽²⁵⁾.

Tabla N°3: Rangos de referencia TSH

Trimestre	Rango de referencia
primer trimestre	0.1 a 2.5 mUI/L
segundo trimestre	0.2 a 3.0 mUI/L
tercer trimestre	0.3 a 3.0 mUI/L (ETA establece como límite superior 3.5 mUI/L)



5. ¿Trataría a este paciente?

Se recomienda tratar el hipotiroidismo manifiesto en mujeres embarazadas con levotiroxina (LT4), ya que esta condición tiene impactos negativos en los desenlaces obstétricos e infantiles. Las diferentes sociedades científicas concuerdan en que se debe realizar un reemplazo de hormona tiroidea una vez se identifique esta condición, la cual, debe realizarse con T4 y no con T3 ya que esta última no atraviesa la placenta^(8,26-28).

A pesar de la evidencia que destaca los impactos negativos del hipotiroidismo subclínico y la hipotiroxinemia materna en los resultados obstétricos e infantiles, aún no está claro si la suplementación con hormona tiroidea mejora estos desenlaces. En un ensayo clínico iraní con 366 mujeres con hipotiroidismo subclínico (TSH 2.5 a 10.0 mIU/L) y anti TPO negativos, la suplementación de LT4 en la semana 12 de gestación no redujo el riesgo general de parto prematuro. Sin embargo, en análisis por subgrupos, hubo una disminución estadísticamente significativa en pacientes con TSH entre 4.0 y 10.0, sugiriendo beneficios en este grupo específico^(29,30).

Los efectos de la suplementación de LT4 en el neurodesarrollo infantil a través del estudio de tamización antenatal controlada (CATS) en el Reino Unido e Italia son menos claros. El ensayo incluyó gestantes con hipotiroidismo subclínico o hipotiroxinemia, asignándolas a recibir LT4 150 mcg al día o placebo⁽³¹⁾. A los 3 años, no hubo diferencia en el coeficiente intelectual entre los niños de mujeres tratadas (390) y no tratadas (404). El seguimiento a los 9.5 años no mostró beneficios⁽³²⁾. El inicio de la LT4 a las 13 semanas de gestación, la dosis probablemente elevada (150 mcg/día) y el inicio tardío podrían haber influido,

considerando la importancia del primer trimestre para el neurodesarrollo fetal⁽³²⁾.

La ATA sugiere una aproximación escalonada para el tratamiento del hipotiroidismo durante el embarazo, considerando la elevación de la TSH y la presencia de anticuerpos anti-TPO⁽⁸⁾. Se recomienda LT4 para hipotiroidismo subclínico (TSH > 4.0 mIU/L) con anticuerpos anti-TPO positivos o en presencia de TSH > 10 mIU/L independientemente de los anti-TPO. No se recomienda rutinariamente LT4 para TSH 4-10 mIU/L en anti-TPO negativos o TSH 2.5-4.0 mIU/L en anti-TPO positivos. Las metas de TSH al iniciar el tratamiento son <2.5 mIU/L^(8,20). Debido a cambios metabólicos durante la gestación, las mujeres tratadas con LT4 pueden necesitar un aumento del 25%-50% en sus dosis habituales⁽⁸⁾.

En mujeres tratadas con LT4 durante el embarazo, se recomienda monitorear los niveles séricos de TSH cada 4 semanas hasta la mitad de la gestación y luego al menos una vez alrededor de las 30 semanas. Para pacientes nuevas con hipotiroidismo manifiesto, la dosis típica de inicio de LT4 (1.6 mcg/kg/día) debe aumentarse aproximadamente un 30% (2.1 mcg/kg/día). En mujeres con hipotiroidismo subclínico, la dosis inicial debe ser menor (1.35 mcg/kg/día) para evitar el sobretratamiento y posibles riesgos asociados^(8,20).

6. Hipotiroidismo subclínico y autoinmunidad tiroidea?

Los trastornos tiroideos limítrofes, como el hipotiroidismo subclínico e hipotiroxinemia aislada, generan debates debido a la discordancia en la evidencia actual. Múltiples estudios observacionales no han encontrado asociaciones con resultados obstétricos, pero revisiones sistemáticas más recientes han identificado riesgos significativos⁽³³⁾.



Un metanálisis concluyó que el hipotiroidismo subclínico aumenta el riesgo de pérdida del embarazo (RR: 2,01; IC del 95 %: 1,66-2,44), desprendimiento de placenta (RR: 2,14; IC del 95 %: 1,23-3,70), ruptura prematura de membranas (RR: 1,43; IC 95 %: 1,04-1,95) y muerte neonatal (RR: 2,58; IC 95 %: 1,41-4,73) en comparación con mujeres sin disfunción tiroidea⁽³⁴⁾. Otra revisión sistemática evidenció que las pacientes con hipotiroidismo subclínico tenían un riesgo dos veces mayor de parto prematuro frente a mujeres gestantes eutiroides (RR: 2,00; IC del 95 %: 1,42-2,82)⁽³⁵⁾. La discordancia entre estos estudios puede deberse a diferencias en los valores de corte de TSH y la variabilidad en el momento de la gestación para la evaluación de la TSH, pero cada vez hay más evidencia que respalda las asociaciones del hipotiroidismo subclínico con abortos espontáneos y partos prematuros^(36,37).

Los efectos de la hipotiroxinemia materna en los resultados del embarazo siguen siendo poco claros^(15,21). Han et. al⁽²⁵⁾ realizaron una revisión sistemática y metanálisis que evaluó resultados adversos del embarazo y neonatales en mujeres con hipotiroxinemia comparado con gestaciones eutiroides, encontraron que la hipotiroxinemia se asoció con mayor riesgo de parto pretérmino, ruptura prematura de membranas, diabetes gestacional, macrosomía y sufrimiento fetal^(25,38).

Caso clínico #2

Paciente de 28 años con antecedente de hipotiroidismo posttiroidectomía hace 7 años, secundario a bocio nodular benigno, en manejo con

levotiroxina 100 mcg/día, quien consulta porque se realizó prueba de embarazo positiva <4 semanas, encontrando nivel de TSH de 2, eutiroides sin otro tratamiento.

1. ¿cuál es la estrategia de manejo para esta paciente?

Las mujeres con hipotiroidismo deben planificar el embarazo para prevenir complicaciones, con una meta de TSH <2.5 mUI/L para satisfacer los aumentos hormonales. Se aconseja realizar pruebas preconceptionales o al confirmar el embarazo, ajustando la dosis de LT4 en un 30%⁽³⁹⁾. El tratamiento adecuado del hipotiroidismo manifiesto en el periodo preconceptional mejora la fertilidad y previene riesgos gestacionales. El tratamiento subóptimo en las primeras etapas aumenta el riesgo de aborto espontáneo. En mujeres con hipotiroidismo subclínico, no está claro si iniciar LT4 durante la concepción, pero valores de TSH >2.5 mIU/L se asocian con riesgos de aborto y parto prematuro^(29,40).

En mujeres que buscan reproducción asistida, estudios muestran que el tratamiento con LT4 en aquellas con TSH >4.5 mIU/L antes de iniciar la terapia mejora las tasas de nacidos vivos^(41,42). La Sociedad Americana de Medicina Reproductiva recomienda LT4 para hipotiroidismo subclínico (TSH >4.0 mIU/L) antes de la reproducción asistida. Sin embargo la evidencia es limitada para TSH entre 2.5 y 4 mIU/L, y su impacto en tasas de embarazo y aborto espontáneo no está claro^(27,43).

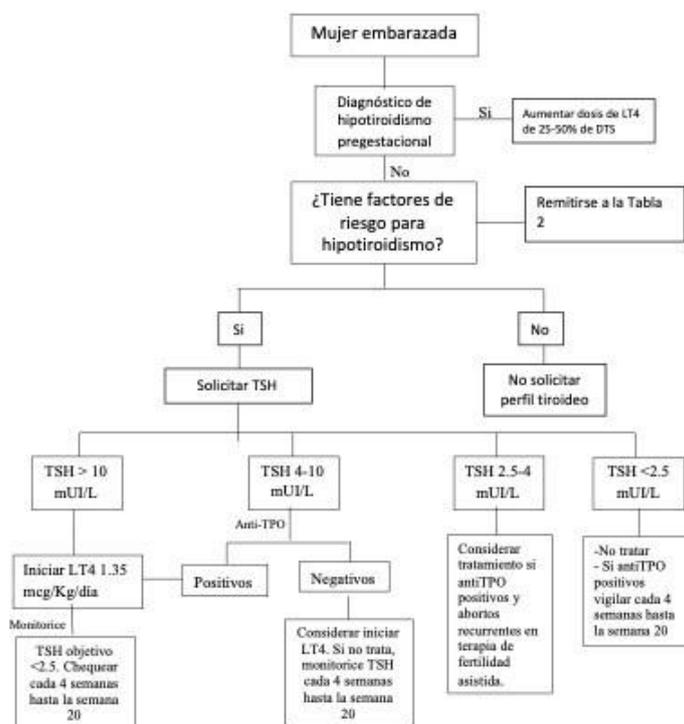


Figura N° 2. Flujograma de manejo de paciente embarazada con alteración de perfil tiroideo en Colombia. mU/L: Milli Unidades Internacionales por Litro - mcg/kg/día: Microgramos por Kilogramo por Día - antiTPO: Anticuerpos contra la Peroxidasa Tiroidea - TSH: Hormona Estimulante de la Tiroides - LT4: Levotiroxina – DTS: Dosis Total Semanal.

2. ¿Cuáles son los desenlaces del hipotiroidismo clínico no tratado?

En 1988, Le Davis et. al⁽⁴⁴⁾, publicaron una serie de casos de 16 gestantes con hipotiroidismo manifiesto, mostrando complicaciones maternas como anemia (31%), preeclampsia (44%), desprendimiento de placenta (19%), hemorragia posparto (19%), e insuficiencia cardíaca. La morbimortalidad perinatal incluyó desprendimiento de placenta, bajo peso al nacer (31%), y muerte fetal (12%). Años después, Leung et. al⁽⁴⁵⁾ describieron complicaciones similares en 23 mujeres con hipotiroidismo manifiesto. Un metanálisis reciente

(2021) de 6 estudios informó mayor riesgo de parto prematuro (OR 1,19; IC del 95% 1,12-1,26)⁽⁴⁶⁾. De igual forma una cohorte china (2021) de 41647 embarazos, el hipotiroidismo manifiesto se asoció con riesgo de preeclampsia grave (OR 2,59; IC del 95% 1,05-6,37)⁽⁴⁷⁾. Además un estudio emblemático de 1999 reveló que los hijos de madres con hipotiroidismo manifiesto sin tratamiento tenían un coeficiente intelectual promedio siete puntos inferior a los hijos de madres sin disfunción tiroidea⁽⁴⁸⁾.

En la evaluación postparto, las mujeres con hipotiroidismo preexistente que aumentaron la dosis de LT4 durante la gestación pueden reducir la dosis al nivel preconcepcional al dar a luz, con



seguimiento de TSH a las 6 semanas⁽⁴⁹⁾. En casos de hipotiroidismo subclínico tratado durante la gestación, se puede considerar la interrupción al dar a luz, seguida de control de TSH a las 6-8 semanas después de suspender el tratamiento. Sin embargo se ha descrito que hasta el 39% de las mujeres pueden

persistir hipotiroideas después del parto, relacionándose esto con la presencia anticuerpos anti-TPO positivos y un mayor riesgo de hipotiroidismo permanente⁽⁵⁰⁾.

Bibliografía

1. Dong AC, Stagnaro-Green A. Differences in Diagnostic Criteria Mask the True Prevalence of Thyroid Disease in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2019 Feb;29(2):278-289. doi: 10.1089/thy.2018.0475.
2. Levie D, Korevaar TIM, Bath SC, Murcia M, Dineva M, Llop S, Espada M, van Herwaarden AE, de Rijke YB, Ibarluzea JM, Sunyer J, Tiemeier H, Rayman MP, Guxens M, Peeters RP. Association of Maternal Iodine Status With Child IQ: A Meta-Analysis of Individual Participant Data. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Dec 1;104(12):5957-5967. doi: 10.1210/jc.2018-02559.
3. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med*. 1994 Oct 20;331(16):1072-8. doi: 10.1056/NEJM199410203311608.
4. Moog NK, Entringer S, Heim C, Wadhwa PD, Kathmann N, Buss C. Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development. *Neuroscience*. 2017 Feb 7;342:68-100. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.09.070.
5. Stagnaro-Green A. Approach to the patient with postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Feb;97(2):334-42. doi: 10.1210/jc.2011-2576
6. Taylor PN, Zouras S, Min T, Nagarahaj K, Lazarus JH, Okosieme O. Thyroid Screening in Early Pregnancy: Pros and Cons. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Oct 25;9:626. doi: 10.3389/fendo.2018.00626.
7. Stagnaro-Green A, Dong A, Stephenson MD. Universal screening for thyroid disease during pregnancy should be performed. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jul;34(4):101320. doi: 10.1016/j.beem.2019.101320.
8. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017 Mar;27(3):315-389. doi: 10.1089/thy.2016.0457. Erratum in: *Thyroid*. 2017 Sep;27(9):1212. doi: 10.1089/thy.2016.0457.correx.
9. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev*. 1997 Jun;18(3):404-33. doi: 10.1210/edrv.18.3.0300.
10. Salmeen KE, Block-Kurbisch IJ. Thyroid Physiology During Pregnancy, Postpartum, and Lactation. In: Kovacs VB, Deal CL. Editors.



- Maternal-Fetal and Neonatal Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. Academic Press; 2019 p. 53–60. doi: 10.1016/B978-0-12-814823-5.00004-0.
11. Okosieme OE, Khan I, Taylor PN. Preconception management of thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 Sep;89(3):269-279. doi: 10.1111/cen.13731
 12. Moleti M, Trimarchi F, Vermiglio F. Thyroid physiology in pregnancy. *Endocr Pract*. 2014 Jun;20(6):589-96. doi: 10.4158/EP13341.RA.
 13. Glinoe D. The importance of iodine nutrition during pregnancy. *Public Health Nutr*. 2007 Dec;10(12A):1542-6. doi: 10.1017/S1368980007360886.
 14. Pearce EN. What do we know about iodine supplementation in pregnancy? *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Sep;94(9):3188-90. doi: 10.1210/jc.2009-1512.
 15. Lee SY, Pearce EN. Assessment and treatment of thyroid disorders in pregnancy and the postpartum period. *Nat Rev Endocrinol*. 2022 Mar;18(3):158-171. doi: 10.1038/s41574-021-00604-z.
 16. Taylor PN, Vaidya B. Iodine supplementation in pregnancy - is it time? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 Jul;85(1):10-4. doi: 10.1111/cen.13065.
 17. Vargas-Uricoechea H, Pinzón-Fernández MV, Bastidas-Sánchez BE, Jojoa-Tobar E, Ramírez-Bejarano LE, Murillo-Palacios J. Iodine Status in the Colombian Population and the Impact of Universal Salt Iodization: A Double-Edged Sword? *J Nutr Metab*. 2019 Apr 1;2019:6239243. doi: 10.1155/2019/6239243.
 18. Weeke J, Dybkjaer L, Granlie K, Eskjaer Jensen S, Kjaerulff E, Laurberg P, Magnusson B. A longitudinal study of serum TSH, and total and free iodothyronines during normal pregnancy. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1982 Dec;101(4):531-7. doi: 10.1530/acta.0.1010531.
 19. Glinoe D, de Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, van Steirteghem A, Kinthaert J, Lejeune B. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990 Aug;71(2):276-87. doi: 10.1210/jcem-71-2-276.
 20. The American College of Obstetricians and Gynecologists. *Thyroid Disease in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 223*. *Obstet Gynecol*. 2020, 135 (6), e261–e274 DOI:10.1097/aog.0000000000003893.
 21. Lee RH, Spencer CA, Mestman JH, Miller EA, Petrovic I, Braverman LE, Goodwin TM. Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Mar;200(3):260.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2008.10.042.
 22. Hales C, Taylor PN, Channon S, McEwan K, Thapar A, Langley K, Muller I, Draman MS, Dayan C, Gregory JW, Okosieme O, Lazarus JH, Rees DA, Ludgate M. Controlled Antenatal Thyroid Screening II: Effect of Treating Maternal Suboptimal Thyroid Function on Child Behavior. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Mar 1;105(3):dgz098. doi: 10.1210/clinem/dgz098.
 23. Pop VJ, Ormindean V, Mocan A, Meems M, Broeren M, Denollet JK, Wiersinga WM, Bunevicius A. Maternal cognitive function during pregnancy in relation to hypo- and hyperthyroxinemia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019 Dec;91(6):824-833. doi: 10.1111/cen.14107.
 24. Tsakiridis I, Giouleka S, Kourtis A, Mamopoulos A, Athanasiadis A, Dagklis T. Thyroid Disease in Pregnancy: A Descriptive Review of Guidelines. *Obstet Gynecol Surv*. 2022 Jan;77(1):45-62. doi: 10.1097/OGX.0000000000000960.
 25. Han Y, Gao X, Wang X, Zhang C, Gong B, Peng B, Li J, Liu A, Shan Z. A Systematic Review and Meta-Analysis Examining the Risk of Adverse Pregnancy and Neonatal Outcomes in Women with Isolated Hypothyroxinemia in Pregnancy.



- Thyroid. 2023 May;33(5):603-614. doi: 10.1089/thy.2022.0600.
26. Thyroid Disease in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 223. *Obstet Gynecol.* 2020 Jun;135(6):e261-e274. doi: 10.1097/AOG.0000000000003893.
27. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. *Fertil Steril.* 2015 Sep;104(3):545-53. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.028.
28. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J.* 2014 Jun;3(2):76-94. doi: 10.1159/000362597.
29. Yang Y, Guo T, Fu J, Kuang J, Wang Y, Zhang Y, Zhang H, He Y, Peng Z, Wang Q, Shen H, Zhang Y, Yan D, Ma X, Guan H. Preconception Thyrotropin Levels and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Chinese Women Aged 20 to 49 Years. *JAMA Netw Open.* 2021 Apr 1;4(4):e215723. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.5723.
30. Taylor PN, Minassian C, Rehman A, Iqbal A, Draman MS, Hamilton W, Dunlop D, Robinson A, Vaidya B, Lazarus JH, Thomas S, Dayan CM, Okosieme OE. TSH levels and risk of miscarriage in women on long-term levothyroxine: a community-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Oct;99(10):3895-902. doi: 10.1210/jc.2014-1954.
31. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradice R, Maina A, Rees R, Chiusano E, John R, Guaraldo V, George LM, Perona M, Dall'Amico D, Parkes AB, Joomun M, Wald NJ. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med.* 2012 Feb 9;366(6):493-501. doi: 10.1056/NEJMoa1106104. Erratum in: *N Engl J Med.* 2012 Apr 26;366(17):1650.
32. Hales C, Taylor PN, Channon S, Paradice R, McEwan K, Zhang L, Gyedu M, Bakhsh A, Okosieme O, Muller I, Draman MS, Gregory JW, Dayan C, Lazarus JH, Rees DA, Ludgate M. Controlled Antenatal Thyroid Screening II: Effect of Treating Maternal Suboptimal Thyroid Function on Child Cognition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Apr 1;103(4):1583-1591. doi: 10.1210/jc.2017-02378.
33. de Escobar GM, Obregón MJ, del Rey FE. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun;18(2):225-48. doi: 10.1016/j.beem.2004.03.012.
34. Maraka S, Ospina NM, O'Keefe DT, Espinosa De Ycaza AE, Gionfriddo MR, Erwin PJ, Coddington CC 3rd, Stan MN, Murad MH, Montori VM. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid.* 2016 Apr;26(4):580-90. doi: 10.1089/thy.2015.0418.
35. Consortium on Thyroid and Pregnancy—Study Group on Preterm Birth; Korevaar TIM, Derakhshan A, Taylor PN, Meima M, Chen L, Bliddal S, Carty DM, Meems M, Vaidya B, Shields B, Ghafoor F, Popova PV, Mosso L, Oken E, Suvanto E, Hisada A, Yoshinaga J, Brown SJ, Bassols J, Auvinen J, Bramer WM, López-Bermejo A, Dayan C, Boucai L, Vafeiadi M, Grineva EN, Tkachuck AS, Pop VJM, Vrijkotte TG, Guxens M, Chatzi L, Sunyer J, Jiménez-Zabala A, Riaño I, Murcia M, Lu X, Mukhtar S, Delles C, Feldt-Rasmussen U, Nelson SM, Alexander EK, Chaker L, Männistö T, Walsh JP, Pearce EN, Steegers EAP, Peeters RP. Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity With Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-



- analysis. *JAMA*. 2019 Aug 20;322(7):632-641. doi: 10.1001/jama.2019.10931. Erratum in: *JAMA*. 2019 Nov 5;322(17):1718. doi: 10.1001/jama.2019.16269.
36. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y, Hirtz DG, Reddy UM, Wapner RJ, Thorp JM Jr, Saade G, Tita AT, Rouse DJ, Sibai B, Iams JD, Mercer BM, Tolosa J, Caritis SN, VanDorsten JP; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. *N Engl J Med*. 2017 Mar 2;376(9):815-825. doi: 10.1056/NEJMoa1606205.
37. Männistö T, Vääräsmäki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, Bloigu A, Järvelin MR, Suvanto-Luukkonen E. Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Mar;94(3):772-9. doi: 10.1210/jc.2008-1520.
38. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, Luthy D, Gross S, Bianchi DW, D'Alton ME. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2008 Jul;112(1):85-92. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181788dd7.
39. Velasco I, Vila L, Goya M, Oleaga A, de la Calle M, Santamaria FJ. Executive summary of the SEEN (Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición [Spanish Society of Endocrinology and Nutrition])-SEGO (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia [Spanish Society of Gynaecology and Obstetrics]) consensus document on the management of thyroid dysfunction during pregnancy. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2023 Mar;70 Suppl 1:38-50. doi: 10.1016/j.endien.2022.11.008.
40. Chen S, Zhou X, Zhu H, Yang H, Gong F, Wang L, Zhang M, Jiang Y, Yan C, Li J, Wang Q, Zhang S, Pan H. Preconception TSH and pregnancy outcomes: a population-based cohort study in 184 611 women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 Jun;86(6):816-824. doi: 10.1111/cen.13329.
41. Abdel Rahman AH, Aly Abbassy H, Abbassy AA. Improved in vitro fertilization outcomes after treatment of subclinical hypothyroidism in infertile women. *Endocr Pract*. 2010 Sep-Oct;16(5):792-7. doi: 10.4158/EP09365.OR. Erratum in: *Endocr Pract*. 2011 May-Jun;17(3):526.
42. Kim CH, Ahn JW, Kang SP, Kim SH, Chae HD, Kang BM. Effect of levothyroxine treatment on in vitro fertilization and pregnancy outcome in infertile women with subclinical hypothyroidism undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2011 Apr;95(5):1650-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.12.004.
43. Lemieux P, Yamamoto JM, Nerenberg KA, Metcalfe A, Chin A, Khurana R, Donovan LE. Thyroid Laboratory Testing and Management in Women on Thyroid Replacement Before Pregnancy and Associated Pregnancy Outcomes. *Thyroid*. 2021 May;31(5):841-849. doi: 10.1089/thy.2020.0609.
44. Davis LE, Leveno KJ, Cunningham FG. Hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1988 Jul;72(1):108-12.
45. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol*. 1993 Mar;81(3):349-53.
46. Sheehan PM, Nankervis A, Araujo Júnior E, Da Silva Costa F. Maternal Thyroid Disease and Preterm Birth: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015



Nov;100(11):4325-31. doi: 10.1210/jc.2015-3074./

47. Wang J, Gong XH, Peng T, Wu JN. Association of Thyroid Function During Pregnancy With the Risk of Pre-eclampsia and Gestational Diabetes Mellitus. *Endocr Pract.* 2021 Aug;27(8):819-825. doi: 10.1016/j.eprac.2021.03.014.

48. Levie D, Korevaar TIM, Bath SC, Dalmau-Bueno A, Murcia M, Espada M, Dineva M, Ibarluzea JM, Sunyer J, Tiemeier H, Rebagliato M, Rayman MP, Peeters RP, Guxens M. Thyroid Function in Early Pregnancy, Child IQ, and Autistic Traits: A Meta-Analysis of Individual Participant Data. *J Clin*

Endocrinol Metab. 2018 Aug 1;103(8):2967-2979.

49. Pearce EN. Management of Hypothyroidism and Hypothyroxinemia During Pregnancy. *Endocr Pract.* 2022 Jul;28(7):711-718. doi: 10.1016/j.eprac.2022.05.004.

50. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2004 Jul 15;351(3):241-9. doi: 10.1056/NEJMoa040079.

Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad del trabajo es exclusivamente de quienes colaboraron en la elaboración del mismo.

Conflicto de interés:

Ninguno.

Fuentes de apoyo:

La presente investigación no contó con fuentes de financiación.

Originalidad:

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio de difusión científica en forma completa ni parcialmente.

Cesión de derechos:

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, ceden los derechos de autor a la Universidad Nacional de Córdoba para publicar en la Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba y realizar las traducciones necesarias al idioma inglés.

Contribución de los autores:

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, han trabajado en la concepción del diseño, recolección de la información y elaboración del manuscrito, haciéndose públicamente responsables de su contenido y aprobando su versión final.