

CASOS CLÍNICOS EN **Hipotiroidismo**

**HIPOTIROIDISMO
E INFERTILIDAD**

**HIPOTIROIDISMO DURANTE
EL EMBARAZO**

Dr. Alejandro Sosa



AUTOR Y COAUTOR(ES)

Autor

Alejandro Sosa Caballero

Médico general egresado de la Universidad Veracruzana
Endocrinólogo por la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)
Certificación por el Consejo Mexicano de Endocrinología
Profesor adjunto de Endocrinología de la UNAM
Adscrito al Departamento de Endocrinología, Centro Médico La Raza (IMSS)
Expresidente del Consejo Mexicano de Endocrinología
Expresidente de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología
Expresidente de la Asociación de Posgraduados en Endocrinología
Socio Fundador del Colegio de Endocrinólogos de México AC

Coautores

Alex Alfonso Hernández Ríos

Médico General egresado de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)
Residente de Endocrinología en Centro Médico La Raza (IMSS)
Socio de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología
Profesor del Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina UNAM

Alicia Gabriela Valeriano Reyes

Médico general egresada de la Universidad Regional del Sureste
Residente de Endocrinología en Centro Médico La Raza (IMSS)
Socio de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología

Liliana Hernández Lara

Médico general egresada del Instituto Politécnico Nacional
Médico especialista en Endocrinología y Biología de la Reproducción Humana por la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)
Adscrito al Departamento de Endocrinología del Centro Médico Nacional La Raza (IMSS) Profesor ayudante del curso de Posgrado de Endocrinología del Centro Médico Nacional La Raza (IMSS)

CASOS CLÍNICOS EN **1** Hipotiroidismo



Casos Clínicos en Hipotiroidismo

Derechos reservados © 2023 Intersistemas, S.A. de C.V.

Todos los derechos reservados. Esta publicación está protegida por los derechos de autor. Ninguna parte de la misma puede reproducirse, almacenarse en ningún sistema de recuperación, inventado o por inventarse, ni transmitirse de ninguna forma ni por ningún medio, electrónico o mecánico, incluidas fotocopias, sin autorización escrita del editor.

ISBN de obra completa: 978-607-572-091-3

Una edición de:



Intersistemas, S.A. de C.V.

Aguilar y Seijas 75
Lomas de Chapultepec
11000, Ciudad de México
Tel. (5255) 5520 2073
intersistemas@intersistemas.com.mx
www.intersistemas.com.mx

Advertencia

Debido a los rápidos avances en las ciencias médicas, el diagnóstico, el tratamiento, el tipo de fármaco, la dosis, etc., deben verificarse en forma individual. El (los) autor(es) y los editores no se responsabilizan de ningún efecto adverso derivado de la aplicación de los conceptos vertidos en esta publicación, la cual queda a criterio exclusivo del lector.



Reproducir esta obra en cualquier formato es ilegal. Infórmate en:
info@cempro.org.mx

Cuidado de la Edición: Dra. Dulce María González Quiroz

Jefe de Diseño: LDG Edgar Romero Escobar

Diseño y formación: LDG Marcela Solís Mendoza

Gerente de Producción y Control de Calidad: Mtra. Valeria Cervantes García



HIPOTIROIDISMO E INFERTILIDAD

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades tiroideas están presentes en todas las poblaciones del mundo, su prevalencia varía según la distribución geográfica, edad y sexo. El hipotiroidismo es la enfermedad endocrinológica más común y su prevalencia a nivel mundial es del 4 al 5%. Las mujeres en edad reproductiva son afectadas frecuentemente por hipotiroidismo manifiesto o subclínico; la prevalencia de hipotiroidismo manifiesto es del 2 al 4% en este grupo mientras que el hipotiroidismo subclínico afecta del 5 a 7% de estas mujeres. De las diferentes causas de hipotiroidismo, la tiroiditis crónica autoinmune (tiroiditis de Hashimoto) es la más frecuente en mujeres jóvenes.¹⁻³

En estudios realizados *in vitro*, se ha demostrado la presencia de abundantes receptores de hormonas tiroideas en el aparato reproductivo femenino, principalmente en las células de la granulosa, los ovocitos y el líquido folicular, sin embargo, también se han evidenciado en el estroma del endometrio, la musculatura lisa y estriada de la vagina, entre otros órganos; por lo tanto, se considera que las hormonas tiroideas son fundamentales en el funcionamiento gonadal femenino.⁴

Las consecuencias del hipotiroidismo en la salud sexual femenina son variables, este puede condicionar hiperprolactinemia, alteraciones del patrón menstrual, ciclos anovulatorios, infertilidad, parto pretérmino, preeclampsia y mortalidad perinatal.^{1,2,5,6} Estas comorbilidades pueden ser revertidas con la restauración de la función tiroidea, por lo que la detección temprana y el tratamiento oportuno le brinda a la madre y a su descendencia la reducción de la morbilidad y mortalidad.⁵

Uno de los mecanismos por los cuales las hormonas tiroideas modifican la función ovárica se explica por la interacción que tienen con la hormona folículo estimulante (FSH). Se ha evidenciado previamente, que las variaciones en las concentraciones de hormonas tiroideas regulan los efectos estimulatorios de la FSH actuando de forma sinérgica para estimular la diferenciación de las células de la granulosa, con el objetivo de conseguir el desarrollo normal del folículo y la formación del cuerpo lúteo.^{1,5} En las mujeres con hipotiroidismo manifiesto, se encuentran disminuidas las concentraciones de testosterona y estradiol total, así como un aumento de



sus fracciones libres debido a la disminución en su aclaramiento, aumento de aromatización a nivel periférico y disminución en la globulina transportadora de hormonas sexuales.⁷

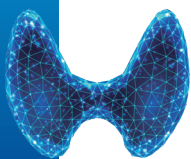
La infertilidad es una enfermedad caracterizada por la imposibilidad de lograr un embarazo clínico después de doce meses de relaciones sexuales regulares y sin un método de anticoncepción. La prevalencia fluctúa entre el 8 al 12% de las parejas en edad reproductiva.⁸ Existen factores femeninos y masculinos que impiden a una pareja lograr la fertilidad. Las enfermedades tiroideas, que no son diagnosticadas o que son tratadas de forma inadecuada, pueden desencadenar problemas de infertilidad o subfertilidad, es por ello que se requiere una función tiroidea óptima para mejorar el pronóstico reproductivo. Aún se desconoce la prevalencia exacta de infertilidad en mujeres con trastornos tiroideos, esto es debido a que los datos que se reportan en la literatura son obtenidos en centros de fertilidad, lo que resulta en un sesgo de la información. Otros factores que modifican la prevalencia de la patología tiroidea, entre los países, es el estado de suficiencia de yodo y los criterios que se emplean para establecer el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico.⁹

La enfermedad tiroidea autoinmune se caracteriza por la presencia de anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (AcTPO) y anticuerpos contra la tiroglobulina (AcTG) en concentraciones elevadas, lo que predispone al desarrollo de disfunción tiroidea; este estado de autoinmunidad se ha relacionado con infertilidad, pérdidas gestacionales recurrentes y un ambiente materno-fetal desfavorable. Las causas posibles por las cuales la autoinmunidad tiroidea se asocia a estos eventos adversos son: insuficiencia tiroidea sutil, el efecto directo de los AcTPO hacia la placenta y un ambiente inflamatorio desfavorable para el feto.

El riesgo de aborto aumenta de dos a tres veces en mujeres con AcTPO positivos en comparación con mujeres con AcTPO negativos. Debido a esta asociación, las guías recomiendan evaluar la función tiroidea y la presencia de AcTPO en mujeres con infertilidad.^{1,2,6,10,11}

La autoinmunidad tiroidea y el hipotiroidismo subclínico también se han asociado a una disminución de la reserva ovárica (hormona antimülleriana (AMH) ≤ 0.5 a 1.1 ng/mL, FSH ≥ 10 UI/L, FSH/LH ≥ 3.6); esta información se basa en lo observado en mujeres con baja reserva ovárica y una mayor positividad de AcTPO (22.7%) en comparación con mujeres con reserva ovárica normal. La AMH participa en el reclutamiento de folículos primordiales y folículos dominantes, mientras que el hipotiroidismo induce la supresión de la secreción de esta hormona, lo cual condiciona las alteraciones en la función ovárica.^{12,13}

4



En México, Arce S. y colaboradores realizaron un estudio en 1,496 mujeres con infertilidad con el objetivo de establecer la prevalencia de hipotiroidismo subclínico utilizando dos puntos de corte distintos para TSH (grupo 1: TSH \geq 2.5 mUI/L; grupo 2: TSH \geq 4.1 mUI/L). Con base en estos datos el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico en el grupo 1 fue de 40.7% (IC 95%, 38.3 a 43.3) mientras que en el grupo 2 la prevalencia fue del 14.7% (IC 95%, 12.7 a 16.5), con diferencia estadística significativa entre los grupos ($P = 0.0001$). Cuando se evaluó la presencia de AcTPO y AcTg no hubo diferencia entre grupos ($P > 0.05$), con lo que los autores concluyeron que un punto de corte de TSH \geq 2.5 mUI/mL incrementa tres veces más el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico.³

HISTORIA CLÍNICA

Femenino de 29 años, empleada de oficina, sedentaria, con los siguientes antecedentes de importancia para el padecimiento actual: familia materna con carga genética para diabetes mellitus tipo 2, obesidad, enfermedad cardiovascular no especificada (refiere episodios de angina), familia paterna con carga genética para enfermedades tiroideas. Menarca: 11 años, ciclos irregulares (se presentan cada 60 a 90 días), duración de 7 a 10 días, cantidad abundante, con dismenorrea, MPF: ninguno, gesta 0, abortos 0, FUM: hace 2 meses.

Es importante realizar un interrogatorio dirigido sobre los antecedentes de afección tiroidea, como ya se mencionó en los apartados de “Hipotiroidismo primario y subclínico”, además de investigar sobre la salud sexual y reproductiva, con el objetivo de identificar factores de riesgo para abortos espontáneos en el primer trimestre, partos pretérmino e infertilidad.

SÍNTOMAS

Niega síntomas característicos de hipofunción tiroidea. La paciente tiene deseo de embarazo, actualmente con pareja estable desde hace más de 2 años, con relaciones sexuales regulares (más de 3 veces por semana), sin método de planificación familiar desde hace 18 meses; reitera la irregularidad de su patrón menstrual.

La disfunción tiroidea conlleva a alteraciones en el ciclo menstrual en el 25 al 60% de las mujeres en edad reproductiva. El hipotiroidismo se asocia, específicamente, a oligomenorrea en el 18% (ciclo menstrual que dura más de 35 días), amenorrea en el 6% y a la presencia de menorragia (sangrado menstrual abundante) hasta en el 40%; solo el 22% de las mujeres continuará con patrón menstrual normal.¹



En las mujeres con hipotiroidismo subclínico, la incidencia de aborto en el primer trimestre es del 6 al 20%, este porcentaje es superior cuando se compara con la población general (2.2%).^{1,2,9}

EXPLORACIÓN

La paciente tiene una constitución endomórfica, normocéfalo, sin fascias características, cuello con acantosis nigricans grado II, presenta acrocordones e hiperpigmentación en pliegues axilares, tiroides palpable sin crecimientos intratiroides. A la exploración de glándulas mamarias, sin salida de secreción, abdomen semigloboso por panículo adiposo, extremidades sin edema, la piel se observa seca y áspera.

Somatometría: peso: 76 kg, talla: 1.62 m, IMC 27.9 kg/m², perímetro abdominal 104 cm.

Al momento de explorar se deben buscar intencionadamente las características clínicas de hipotiroidismo, ya mencionadas en el apartado de "Hipotiroidismo primario", además se deben identificar otros datos clínicos que orienten hacia posibles patologías asociadas como son: resistencia a la insulina, síndrome de ovarios poliquísticos y obesidad.

Sospecha diagnóstica

- Resistencia a la insulina
- Sobrepeso
- Infertilidad primaria

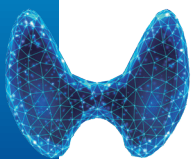
La ATA (American Thyroid Association) en 2017, la ES (Endocrine Society) en 2014 y la ASRM (American Society for Reproductive Medicine) en 2015, recomiendan la valoración de función tiroidea en pacientes con infertilidad y en aquellas mujeres en asesoramiento preconcepcional que tengan factores de riesgo, en búsqueda principalmente de hipotiroidismo subclínico.^{3,6,7,14}

En mujeres con infertilidad, la valoración debe incluir la cuantificación de las concentraciones de TSH, así como de AcTPO para evaluar el estado de autoinmunidad. Si se obtiene un valor de TSH \geq 2.5 mUI/L se deben cuantificar las concentraciones de AcTPO, esto es fundamental para la elección de pacientes que se beneficiarán del inicio de tratamiento con levotiroxina.^{11,15}

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Laboratorios: glucosa 111 mg/dL, CTOG 75 g: glucosa basal 97 mg/dL, glucosa a los 120 min 130 mg/dL, hemoglobina glicada 5.3%, creatinina 0.79 mg/dL, ácido úrico 6.4 mg/dL, colesterol 175 mg/dL, triglicéridos 172 mg/dL, C-HDL 40

6



mg/dL, C-LDL 101 mg/dL, calcio 9 mmol/L, sodio 143 mEq/L, potasio 3.9 mEq/L, hemoglobina 12.3 g/dL, hematocrito 37%, plaquetas 293 000, leucocitos 6 700, TSH 6.2 (0.4 a 4.2 mUI/L), T4L 1.01 (0.64 a 1.34 ng/dL), T3T 134 ng/dL, prolactina 67 ng/mL, FSH 4.2 UI/L, LH 5.3 UI/L, estradiol 48 pg/mL, AcTPO 202 UI/mL (≤ 5.61).

ESTUDIOS DE IMAGEN

USG pélvico: útero y anexos sin alteraciones, se reportan características normales.
Interpretación: glucosa alterada en ayuno, hipotiroidismo subclínico con AcTPO positivo e hiperprolactinemia secundaria.

La prevalencia de hiperprolactinemia en mujeres con hipotiroidismo es de aproximadamente 20.4%, siendo mayor en el hipotiroidismo manifiesto que en el subclínico. Fisiológicamente la presencia de T3 y T4 inhibe la liberación de prolactina; este mecanismo se encuentra alterado en el hipotiroidismo debido a que las hormonas tiroideas están disminuidas. La otra vía implicada es el efecto que ejerce la TRH (hormona liberadora de tiotropina) sobre la producción y liberación de prolactina. Se ha demostrado que el incremento en la concentración de TRH desencadena hipertrofia e hiperplasia en las células tiotropas, lo que aumenta el mRNA en estas células para la síntesis de prolactina. La hiperprolactinemia también causa supresión directa de la liberación de GnRH (hormona liberadora de gonadotropina) y, como consecuencia, reduce la pulsatilidad de LH y FSH. Otro factor implicado para la hiperprolactinemia en los pacientes hipotiroideos es la disminución del aclaramiento de la prolactina.¹

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Síndrome de ovario poliquístico.
- Endometriosis.

Las causas de infertilidad por factor femenino son múltiples y se dividen por posible origen en: causas neuroendocrinas (síndrome de ovarios poliquísticos), obstructivas y estructurales, infecciosas y de causa desconocida.⁹

DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

- Infertilidad primaria.
- Hipotiroidismo subclínico.
- Hiperprolactinemia secundaria
- Sobrepeso
- Resistencia a la insulina



PLAN TERAPÉUTICO

- Iniciar tratamiento con levotiroxina a dosis de 50 mcg cada 24 horas
- Cambios en estilo de vida (dieta y actividad física)
- Reducción de peso
- Revaloración en 3 meses con química sanguínea, perfil de lípidos y perfil tiroideo

El tratamiento sustitutivo con levotiroxina disminuye el riesgo de aborto en 4 a 11.1% y se puede lograr que el 76.6% de las mujeres tenga un embarazo exitoso cuando son sustituidas en forma adecuada.¹

En mujeres que se someten a técnicas de reproducción asistida, el tratamiento con levotiroxina mejora los resultados clínicos en quienes se identificó hipotiroidismo subclínico y enfermedad tiroidea autoinmune.³

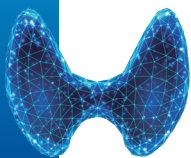
El tratamiento preconcepcional con levotiroxina, en las mujeres con hipotiroidismo, se debe ajustar para mantener concentraciones de TSH por debajo de límite de referencia (≤ 2.5 mUI/L), y en caso de confirmar o sospechar la presencia de embarazo se debe incrementar la dosis de levotiroxina del 20 a 30%.¹³

Algunos estudios sobre los beneficios de dar tratamiento con levotiroxina son:

- **TABLET:** demostró que el tratamiento con levotiroxina antes y durante el embarazo, en mujeres con autoinmunidad tiroidea (AcTPO positivos), no mejoró la tasa de nacidos vivos; esto refuerza la idea de que la patogenia implicada en la pérdida de embarazo en mujeres con autoinmunidad tiroidea es un ambiente inmunitario hostil.¹⁴
- **POSTAL:** evaluó el impacto del tratamiento con levotiroxina en pacientes eutiroideas con AcTPO positivos bajo procedimientos de fertilización *in vitro*. En los resultados obtenidos se observó una disminución de la tasa de aborto espontáneo del 50% aproximadamente.¹⁶
- En un estudio realizado por Maraka y colaboradores, el tratamiento con levotiroxina redujo 55% el riesgo de abortos en pacientes con TSH de 4.1 a 10 mUI/L, mientras que en pacientes con TSH entre 2.5 a 4 mUI/L no hubo beneficio en la reducción del riesgo de abortos.¹¹

Las indicaciones para iniciar tratamiento con levotiroxina se pueden resumir de la siguiente manera:

8



- En las mujeres eutiroideas, con presencia de autoinmunidad, se recomienda iniciar con dosis bajas la terapia sustitutiva.¹¹
- El tratamiento con levotiroxina debe iniciarse en hipotiroidismo subclínico y manifiesto en mujeres con infertilidad para lograr una TSH ≤ 2.5 mUI/L antes de la concepción, principalmente en mujeres con historial de abortos espontáneos o partos pretermino.^{12,17,18}
- Mujeres con TSH ≥ 4 mUI/L deben iniciar tratamiento con dosis baja de levotiroxina (25 a 50 mcg/día) si se trata de un hipotiroidismo subclínico, ya que esto ayuda a prevenir la progresión a hipotiroidismo manifiesto.^{3,7,19}
- Se recomienda iniciar levotiroxina en el primer trimestre, cuando la TSH ≥ 2.5 mUI/L.⁶
- Las guías de la Endocrine Society y la American Thyroid Association 2017 recomiendan iniciar tratamiento con levotiroxina en pacientes con TSH ≥ 2.5 mUI/L y AcTPO positivos.^{6,10,14,20}
- La guía de la American Thyroid Association 2017, recomienda iniciar levotiroxina en aquellas mujeres con TSH entre 4 a 10 mUI/L y no iniciar levotiroxina en aquellas con TSH entre 2.5 a 4 mUI/L.
- En las mujeres que se someten a técnicas de reproducción asistida se debe iniciar la suplementación de levotiroxina para lograr concentraciones de TSH ≤ 2.5 mUI/L. Iniciar tratamiento, cuando se diagnostica hipotiroidismo subclínico (el cual se define en este contexto como TSH ≥ 2.5 mUI/L), mejora las tasas de implantación y las tasas de nacidos vivos.^{9,10,14,21}
- Como tratamiento adyuvante, se recomienda suplementar la dieta con una dosis diaria de yodo potásico de 150 hasta 250 mcg en áreas con deficiencia severa de yodo.^{13,14}

DISCUSIÓN

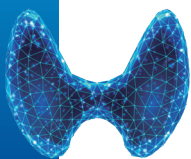
La disfunción tiroidea es una causa de infertilidad, por lo que se debe buscar intencionadamente la presencia de hipotiroidismo (manifiesto o subclínico) o de autoinmunidad tiroidea. El objetivo de iniciar la suplementación con levotiroxina es restaurar la función y favorecer el desarrollo de un embarazo exitoso, disminuyendo la tasa de abortos espontáneos y partos pretérmino, entre otras comorbilidades maternas y fetales. La adecuada suplementación de hormonas tiroideas a su vez evitará las alteraciones de otros ejes hormonales (prolactina, GnRH, hormona antimülleriana), que son factores que contribuyen a la disminución de la fertilidad femenina.



REFERENCIAS

1. Koyyada A, Orsu P. Role of hypothyroidism and associated pathways in pregnancy and infertility: Clinical insights. *Tzu Chi Med J.* 2020;32(4):312-7.
2. Allam MM, El-Zawawy HT, Barakat SS, Ahmed SM, Saleh RNM. A hidden cause of infertility in hypothyroid patients. *Clin Case Reports.* 2020;8(2):374-8.
3. Arce-Sánchez L, Vitale SG, Flores-Robles CM, Godines-Enriquez MS, Noventa M, Urquia-Figueroa CM, et al. Effect of the cut-off level for thyroid-stimulating hormone on the prevalence of subclinical hypothyroidism among infertile Mexican women. *Diagnostics.* 2021;11(3):1-10.
4. Carosa E, Lenzi A, Jannini EA. Thyroid hormone receptors and ligands, tissue distribution and sexual behavior [Internet]. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;467:49-59. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.11.006>
5. Korevaar TIM, Mínguez-Alarcón L, Messerlian C, De Poortere RA, Williams PL, Broeren MA, et al. Association of Thyroid Function and Autoimmunity with Ovarian Reserve in Women Seeking Infertility Care. *Thyroid.* 2018;28(10):1349-58.
6. Dhillon-Smith RK, Tobias A, Smith PP, Middleton LJ, Sunner KK, Baker K, et al. The Prevalence of Thyroid Dysfunction and Autoimmunity in Women with History of Miscarriage or Subfertility. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(8):2667-77.
7. Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, Minziori G, Unuane D, Weghofer A. 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction. *Eur Thyroid J.* 2021;9(6):281-95.
8. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem.* 2018;62:2-10.
9. Poppe KG. Thyroid and female infertility: More questions than answers? *Eur J Endocrinol.* 2021;184(4):R123-35.
10. Inagaki Y, Takeshima K, Nishi M, Ariyasu H, Doi A, Kurimoto C, et al. The influence of thyroid autoimmunity on pregnancy outcome in infertile women: A prospective study. *Endocr J.* 2020;67(8):859-68.
11. Dosiou C. Thyroid and Fertility: Recent Advances. *Thyroid.* 2020;30(4):479-86.
12. Wadhwa L, Marghret KM, Arora S. Evaluation of Reproductive Outcome in Infertile Hypothyroid Women on Thyroxine Therapy. *J Hum Reprod Sci.* 2020;13(4):272-6.
13. Kuroda M, Kuroda K, Segawa T, Noh JY, Yoshihara A, Ito K, et al. Levothyroxine supplementation improves serum anti-Müllerian hormone levels in infertile patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44(4):739-46.
14. Țarnă M, Cima LN, Panaiteșcu AM, Martin CS, Sîrbu AE, Barbu CG, et al. Preconception Counseling in Patients with Hypothyroidism and/or Thyroid Autoimmunity. *Med.* 2022;58(8):1-14.
15. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017;27(3):315-89.
16. Wu J, Zhao YJ, Wang M, Tang MQ, Liu YF. Correlation Analysis Between Ovarian Reserve and Thyroid Hormone Levels in Infertile Women of Reproductive Age. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:1-7.
17. 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;3(2):76-94.
18. Pfeifer S, Butts S, Dumesic D, Fossum G, Goldberg J, Gracia C, et al. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: A guideline [Internet]. *Fertil Steril.* 2015;104(3):545-53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.05.028>
19. Tańska K, Gietka-Czernel M, Glinicki P, Kozakowski J. Thyroid autoimmunity and its negative impact on female fertility and maternal pregnancy outcomes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;13:1-11.
20. Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK, Cheed V, Baker K, Farrell-Carver S, et al. Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception. *N Engl J Med.* 2019;380(14):1316-25.
21. Myneni R, Chawla H V, Grewal AS, Vivekanandan G, Ndakotsu A, Abubacker AP, et al. Thyroxine Replacement for Subfertile Females With Subclinical Hypothyroidism and Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review. *Cureus.* 2021;13(8).

10



AUTOR Y COAUTOR(ES)

Autor

Alejandro Sosa Caballero

Médico general egresado de la Universidad Veracruzana
Endocrinólogo por la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)
Certificación por el Consejo Mexicano de Endocrinología
Profesor adjunto de Endocrinología de la UNAM
Adscrito al Departamento de Endocrinología, Centro Médico La Raza (IMSS)
Expresidente del Consejo Mexicano de Endocrinología
Expresidente de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología
Expresidente de la Asociación de Posgraduados en Endocrinología
Socio Fundador del Colegio de Endocrinólogos de México AC

Coautores

Alex Alfonso Hernández Ríos

Médico General egresado de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)
Residente de Endocrinología en Centro Médico La Raza (IMSS)
Socio de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología
Profesor del Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina UNAM

Alicia Gabriela Valeriano Reyes

Médico general egresada de la Universidad Regional del Sureste
Residente de Endocrinología en Centro Médico La Raza (IMSS)
Socio de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología

Liliana Hernández Lara

Médico general egresada del Instituto Politécnico Nacional
Médico especialista en Endocrinología y Biología de la Reproducción Humana por
la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)
Adscrito al Departamento de Endocrinología del Centro Médico Nacional La Raza
(IMSS) Profesor ayudante del curso de Posgrado de Endocrinología del Centro Mé-
dico Nacional La Raza (IMSS)

11

CASOS CLÍNICOS EN

Hipotiroidismo



HIPOTIROIDISMO DURANTE EL EMBARAZO

INTRODUCCIÓN

La función tiroidea en las mujeres durante la gestación se modifica, esto es debido a que la glándula debe satisfacer las demandas maternas y fetales durante este periodo. Los principales cambios que se han descrito son: aumento en la globulina fijadora de tiroxina (TBG) y la estimulación del receptor de tirotropina (TSHr) por la gonadotropina coriónica humana (hCG).¹ Durante el embarazo, los estrógenos aumentan la producción de la TBG al doble, además de favorecer su sialilación, lo que resulta en una disminución de su aclaramiento. El exceso de TBG conduce a un incremento de hasta el 50% en las concentraciones séricas de T4 y T3 total en la primera mitad del embarazo, pero no de las fracciones libres, logrando la estabilidad de la función tiroidea hasta la semana 20 de gestación.²

El segundo cambio implicado, es el incremento de la fracción β de la hCG durante las primeras etapas del embarazo, la cual, debido a su similitud estructural con la TSH, puede unirse a su receptor estimulando a la glándula y disminuyendo las concentraciones de TSH, e incluso puede aumentar la concentración de T4.

El entendimiento de estos cambios fisiológicos ha conducido a la modificación de los puntos de corte para la concentración de TSH en las mujeres gestantes y se han ajustado a valores de referencia más bajos que lo determinado para la población general.³ Los puntos de corte de TSH se han establecido con base en las observaciones de estudios poblacionales y se ajustan de acuerdo al trimestre de la gestación. Se ha consensado que la concentración de TSH se debe mantener durante el primer trimestre en un rango de 0.1 a 2.5 mU/L, en el segundo trimestre de 0.2 a 3 mU/L y en el tercer trimestre de 0.3 a 3 mU/L.⁴

Las hormonas tiroideas maternas son críticas para el crecimiento y desarrollo fetal durante el primer trimestre de la gestación, esto es debido a que la tiroides fetal no tiene función propia. Durante la semana décima a la doceava de gestación la tiroides del feto es capaz de concentrar yodo, sintetizar yodotironinas y hay presencia de TSH fetal, sin embargo, la síntesis hormonal está disminuida. A partir de la semana 18 a 20 de gestación es cuando la secreción tiroidea fetal aumenta en forma gradual.⁵

13

CASOS CLÍNICOS EN
Hipotiroidismo



Las causas por las cuales las mujeres embarazadas pueden desarrollar hipotiroidismo son múltiples, la entidad más común es la tiroiditis crónica autoinmune (tiroiditis de Hashimoto). La deficiencia de yodo en sí misma se asocia con hipotiroidismo y bocio en zonas geográficas específicas, como la montaña. Otras causas son ablación previa con yodo radioactivo, extirpación quirúrgica de la tiroides total o parcial, trastornos de la hipófisis o el hipotálamo (mismas que ya se han descrito en el fascículo de "Hipotiroidismo primario y central").

El hipotiroidismo en mujeres embarazadas se asocia con un mayor riesgo de complicaciones maternas y fetales, tales como enfermedad hipertensiva del embarazo, preeclampsia, desprendimiento prematuro de placenta, parto prematuro, peso bajo al nacer, incremento en la tasa de partos por vía abdominal, hemorragia posparto, morbilidad y mortalidad perinatal, así como deterioro neuropsicológico y cognitivo en el niño.^{6,7}

14

HISTORIA CLÍNICA

La información básica se refiere a los antecedentes de las causas ya comentadas.

Mujer con embarazo de 11.6 semanas de gestación, quien se encuentra hospitalizada en medicina materno fetal por amenaza de aborto remitida. Tiene antecedente de hipotiroidismo primario, lo que motivó a la cuantificación de hormonas tiroideas.

ANTECEDENTES

Femenino de 32 años, contadora, sedentaria, con los siguientes antecedentes de importancia para el padecimiento actual: familia materna con carga genética para hipotiroidismo (madre y cuatro tías maternas), familia paterna con carga genética para diabetes tipo 2.

CRÓNICO DEGENERATIVAS

Hipotiroidismo primario diagnosticado a los 25 años, tratamiento actual con levotiroxina 100 mcg cada 24 horas (1.01 mcg/kg/día) en ayuno con adecuada técnica de consumo; último ajuste de dosis hace dos meses por médico particular. Previamente con uso de levotiroxina 150 mcg lunes, miércoles y viernes, resto de días con 100 µg cada 24 horas (1.2 mcg/kg/día). No cuenta con reporte de estudios de laboratorio realizados, con los cuales se tomó la decisión de ajustar levotiroxina.



Menarca a los 13 años, ciclos regulares que se presentan cada 30 días con duración de 3 a 5 días. G2, PO, CO, A1. MPF: ninguno. Cursa con embarazo de 11.6 semanas.

SÍNTOMAS

Paciente se refiere asintomática al momento de la evaluación.

El rango de síntomas clínicos del hipotiroidismo durante el embarazo es similar a los que ocurren en mujeres no embarazadas y puede incluir fatiga, intolerancia al frío, estreñimiento y aumento de peso. Algunas mujeres son asintomáticas y pueden confundir la sintomatología asociando las molestias al embarazo (para revisar más sobre sintomatología asociada a hipotiroidismo revisar el fascículo de "Hipotiroidismo primario manifiesto").

EXPLORACIÓN

Las manifestaciones asociadas al hipotiroidismo son:

Neuromuscular: somnolencia, bradilalia, bradipsiquia, alteración de la memoria, disminución de la relajación de los reflejos de estiramiento muscular y mialgias. Metabolismo: aumento de peso.

Dermatológico: piel seca, caída de cabello.⁸

EXPLORACIÓN FÍSICA

Signos vitales: TA 115/70 mm Hg, FC 90/minuto, temperatura 36 °C, FR 18/ minuto, oximetría de pulso 96%, talla 1.65 m, peso pregestacional 94 Kg, IMC pregestacional 34.5 kg/m², peso actual 99 Kg.

Paciente despierta, orientada, cooperadora, sin datos de focalización neurológica. Piel y mucosas con buen estado de hidratación y coloración. Cuello cilíndrico, con acantosis nigricans, tráquea central y móvil, glándula tiroidea palpable, no adenomegalias. Tórax con precordio rítmico, ruidos cardíacos de adecuada frecuencia e intensidad, no se auscultan fenómenos agregados. Campos pulmonares con murmullo vesicular presente, no se integra síndrome pleuropulmonar. Abdomen globoso a expensas de pániculo adiposo no doloroso a la palpación. Extremidades íntegras, sin edema de miembros pélvicos, pulsos presentes, sincrónicos, llenado capilar inmediato.

15

CASOS CLÍNICOS EN
Hipotiroidismo



SOSPECHA DIAGNÓSTICA

- *Hipotiroidismo primario*
- *Obesidad grado I*
- *Embarazo de 11.6 SDG*
- *Amenaza de aborto remitida*

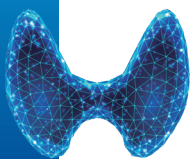
¿A QUIÉN SOLICITAR TSH EN EL EMBARAZO?

La evidencia para respaldar la detección universal de TSH en el primer trimestre es insuficiente, las guías de enfermedad tiroidea y embarazo^{4,9,10} recomiendan realizar tamizaje en cualquiera de los siguientes escenarios:

- Residir en un área con una insuficiencia moderada a grave de yodo.
- Presentar síntomas de hipotiroidismo.
- Tener antecedentes familiares o personales de enfermedad tiroidea.
- Haber sido diagnosticado anteriormente con la presencia de anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (AcTPO).
- Tener bocio, edad ≥ 30 años o diabetes mellitus tipo 1.
- Haber recibido radiación en la cabeza y/o cuello.
- Tener antecedente de abortos espontáneos recurrentes, partos prematuros o embarazos múltiples (dos o más), obesidad grado III (índice de masa corporal [IMC] ≥ 40 kg/m²).
- Haberse sometido previamente a cirugía de tiroides.
- Estar tomando amiodarona, litio o haber recibido recientemente agentes de contraste radiológicos yodados.

El diagnóstico de hipotiroidismo primario manifiesto durante el embarazo se basa en el hallazgo de una concentración sérica elevada de TSH utilizando los rangos de referencia específicos de la población y del trimestre para mujeres embarazadas, así como una disminución en la concentración de T4 libre. Para las mujeres cuya concentración de TSH se encuentra por encima del límite superior de la normalidad correspondiente al trimestre del embarazo (o por encima de 4.0 mU/L en ausencia de rangos de referencia específicos del trimestre), se procede a realizar la cuantificación de T4 libre (o T4 total en caso de que no se disponga de un rango de referencia específico del trimestre para T4 libre o si los valores de T4 libre son inconsistentes con las concentraciones de TSH). Así mismo, se debe seguir la recomendación de la American Thyroid Association (ATA) para la realización de AcTPO en mujeres embarazadas cuyas concentraciones de TSH sean ≥ 2.5 mU/L para considerar el tratamiento.⁴ El hipotiroidismo subclínico

16



se define por una concentración elevada en sangre de TSH específica del trimestre y una concentración normal de T4 libre. En el caso de mujeres embarazadas con hipotiroidismo central la concentración de TSH será variable, por lo que el parámetro de vigilancia será mantener la T4 libre de la media a la parte superior normal.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Laboratorios: TSH 12.34 mUI/L (rango de referencia para trimestre de embarazo 0.1 a 2.5 mUI/L), T4 libre 0.86 (rango de referencia del laboratorio 0.64 a 1.34 ng/dL), glucosa 65 mg/dL, creatinina 0.52 mg/dL.

Interpretación: hipotiroidismo primario infrasustituido.

ANTICUERPOS ANTIPEROXIDASA TIROIDEA EN EL EMBARAZO (TPO)

Estudios realizados previamente, han reportado que existe un mayor peligro de experimentar complicaciones negativas en el embarazo en mujeres que presentan concentraciones elevadas de AcTPO. Las mujeres sin trastorno tiroideo previo, que poseen AcTPO positivos, corren un riesgo significativo de sufrir hipotiroidismo subclínico en el primer trimestre y tiroiditis en el periodo posparto. Un estudio realizado por Prummel y colaboradores, reveló que cerca del 20% de las mujeres, con resultados positivos en el examen de anticuerpos TPO, desarrollaron hipotiroidismo subclínico hacia el final del embarazo si no recibían tratamiento.¹¹

Se ha notificado que las mujeres sin trastorno tiroideo y que presentan AcTPO elevados, tienen mayor riesgo de sufrir pérdida fetal, parto prematuro, mortalidad perinatal y tener recién nacidos grandes para su edad gestacional.¹²⁻¹⁴

En las mujeres que no tienen trastornos tiroideos, que poseen AcTPO positivos y se someten a fertilización *in vitro* (FIV), se han reportado mayores tasas de aborto espontáneo. En un análisis de cuatro estudios observacionales, en los que se incluyó a 1,098 mujeres sometidas a FIV, se encontró que las mujeres eutiroideas con anticuerpos TPO positivos tenían el doble de riesgo de aborto espontáneo que las mujeres sin estos anticuerpos RR = 1.99 (IC 95%, 1.42 a 2.78).¹⁵

Actualmente, se sigue debatiendo sobre el beneficio del tratamiento con hormona tiroidea para las mujeres con AcTPO que no tienen hipotiroidismo manifiesto. Un metaanálisis que comparó a mujeres con anticuerpos

17

CASOS CLÍNICOS EN
Hipotiroidismo



positivos que recibieron tratamiento con levotiroxina durante o antes del embarazo con aquellas que no fueron tratadas, no encontró diferencias en las tasas de embarazo logrado, aborto espontáneo, parto prematuro o nacidos vivos.¹⁶ La American Thyroid Association (ATA) no pudo recomendar o rechazar el uso de la terapia con levotiroxina en mujeres embarazadas sin trastornos tiroideos y con anticuerpos TPO positivos, debido a la falta de evidencia; sin embargo, se recomendó la vigilancia del desarrollo de hipotiroidismo.⁴ En mujeres que han experimentado pérdida del embarazo en el pasado, sí se puede considerar el tratamiento con levotiroxina.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los síntomas pueden pasarse por alto o atribuirse al embarazo, ya que algunos de los síntomas del hipotiroidismo son similares a los del embarazo.

DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

- Hipotiroidismo primario infrasustituido
- Obesidad grado II
- Embarazo de 11.6 SDG
- Amenaza de aborto remitida

PLAN TERAPÉUTICO

Femenino de la cuarta década de la vida, quien cursa con embarazo de 11.6 semanas de gestación e hipotiroidismo primario con TSH fuera de metas para el primer trimestre de gestación. Se le realizó ajuste de dosis y se calculó a 1.6 mcg/kg/día, lo que resulta en 150 mcg de levotiroxina cada 24 horas. Debido a que la paciente cursa con obesidad grado II y tiene un incremento de 5 kg de peso, se envía a valoración por nutrición; en este escenario el incremento de peso permitido es de 5 a 9 kg durante todo el embarazo.

RECOMENDACIONES

- Levotiroxina 150 μ g vía oral cada 24 horas, tomar en ayuno, con agua simple y dejar pasar 1 hora para el consumo de alimentos y/o medicamentos.
- En caso de consumir sulfato ferroso u omeprazol, se recomienda esperar 4 horas después de haber ingerido la levotiroxina.
- Envío a nutrición.
- Realizar nuevo perfil tiroideo en 4 a 6 semanas.

18



El tratamiento recomendado para corregir el hipotiroidismo durante el embarazo es la levotiroxina sintética (LT4), la cual se utiliza de la misma forma que en pacientes no embarazadas. El objetivo del reemplazo es restaurar a la normalidad la función tiroidea lo más pronto posible. La dosis de reemplazo de levotiroxina, en mujeres embarazadas, varía dependiendo de la concentración de TSH y T4 libre. Si la TSH es mayor a 4 mUI/L (o está por encima del límite superior específico del trimestre y de la población) y la T4 libre está baja, se recomienda una dosis completa de reemplazo (aproximadamente 1.6 mcg/kg de peso corporal por día). Si la TSH es mayor a 4 mUI/L, pero la T4 libre es normal, se recomienda una dosis intermedia (aproximadamente 1 mcg/kg por día). Si la TSH se encuentra en el rango de 2.6 a 4 mUI/L y se ha decidido tratar a mujeres eutiroideas con ActPO positivos, se sugiere una dosis baja (típicamente 50 mcg diarios). Es importante tomar la levotiroxina en ayunas, con agua simple e idealmente una hora antes del desayuno.^{4,9,10}

Después de comenzar la terapia con T4, es importante que la paciente sea revisada y se cuantifique la TSH en un plazo de cuatro semanas. El objetivo del tratamiento es mantener la TSH en la mitad inferior del rango de referencia específico del trimestre (los cuales se mencionaron en la introducción de este fascículo). Si este rango no está disponible, se puede tener como objetivo una TSH de menos de 2.5 mU/L. Si la TSH continúa siendo mayor que el rango normal específico del trimestre, la dosis de T4 puede aumentarse entre 12 y 25 mcg/día. Es necesario cuantificar la TSH cada cuatro semanas durante la primera mitad del embarazo ya que a menudo es necesario ajustar la dosis. Durante la segunda mitad del embarazo, se puede controlar la TSH con menos frecuencia (al menos una vez cada trimestre) siempre y cuando la dosis no se modifique.^{4,9,10} Es importante evitar la sobredosificación con T4 ya que esto se ha relacionado con un aumento en el parto prematuro OR = 2.14 (IC 95%, 1.51 a 2.78).¹⁷

Después del parto, no siempre es necesario continuar con la levotiroxina, especialmente en aquellas mujeres que recibieron tratamiento por hipotiroidismo subclínico con ActPO positivos o eutiroidismo con dichos anticuerpos presentes. El estudio realizado por Shields y colaboradores, reportó que el 75% de las mujeres con hipotiroidismo subclínico (los ActPO fueron encontrados en 27 de las 520 mujeres durante el embarazo (5.2%), de ellas el 44% tuvo hipotiroidismo subclínico después del embarazo) durante el embarazo tenían una función tiroidea normal cinco años después del parto.¹⁸

CASOS CLÍNICOS EN 19

Hipotiroidismo



DISCUSIÓN

Durante el embarazo, las concentraciones de las hormonas tiroideas pueden verse afectadas por los cambios fisiológicos del mismo. Es importante tratar a las mujeres embarazadas con hipotiroidismo para prevenir las posibles complicaciones asociadas con esta enfermedad. El hipotiroidismo en el embarazo se caracteriza por un aumento en las concentraciones de TSH y una disminución en los valores de T4 libre (que cae por debajo del rango de referencia normal para mujeres embarazadas). En estos casos, se debe proporcionar tratamiento adecuado. Sin embargo, todavía existe controversia en cuanto al tratamiento del hipotiroidismo subclínico en el embarazo, así como cuando solo existe la presencia de AcTPO positivos.

20



REFERENCIAS

1. Glinoe D. The Regulation of Thyroid Function in Pregnancy: Pathways of Endocrine Adaptation from Physiology to Pathology [Internet]. Disponible en: <https://academic.oup.com/edrv/article/18/3/404/2530787>.
2. Ain KB, Mori Y, Refetoff S. Reduced Clearance Rate of Thyroxine-Binding Globulin (TBG) with Increased Sialylation: A Mechanism for Estrogen-Induced Elevation of Serum TBG Concentration*. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1987;65.
3. Soledad H. Trastornos tiroideos en el embarazo. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2013;24(5):761-7.
4. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315-89.
5. Epstein Franklin. Maternal and fetal thyroid function. *The New England journal of medicine*. 1994;1072-6.
6. Willoughby KA, McAndrews MP, Rovet JF. Effects of maternal hypothyroidism on offspring hippocampus and memory. *Thyroid*. 2014;24(3):576-84.
7. Lafranchi SH, Haddow JE, Hollowell JG. Is Thyroid Inadequacy During Gestation a Risk Factor for Adverse Pregnancy and Developmental Outcomes? *Thyroid*. 2005;15.
8. Patil N, Rehman A, Jialal I. Hypothyroidism [Internet]. *StatPearls* (2022). PMID: 30137821.
9. Thyroid Disease in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 223. *Obstetrics and gynecology*. 2020;135(6):e261-74.
10. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;97(8):2543-65.
11. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity and miscarriage [Internet]. Disponible en: www.eje.org.
12. Bussen S, Steck T. Thyroid autoantibodies in euthyroid non-pregnant women with recurrent spontaneous abortions. *Human Reproduction*. 1995;10.
13. Männistö T, Vääräsmäki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, et al. Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: A prospective population-based cohort study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009;94(3):772-9.
14. He X, Wang P, Wang Z, He X, Xu D, Wang B. Thyroid antibodies and risk of preterm delivery: A meta-analysis of prospective cohort studies. *European Journal of Endocrinology*. 2012;167:455-64.
15. Toulis KA, Goulis DG, Venetis CA, Kolibianakis EM, Negro R, Tarlatzis BC, et al. Risk of spontaneous miscarriage in euthyroid women with thyroid autoimmunity undergoing IVF: A meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*. 2010;162:643-52.
16. Lau L, Benham JL, Lemieux P, Yamamoto J, Donovan LE. Impact of levothyroxine in women with positive thyroid antibodies on pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*. 2021;11.
17. Lemieux P, Yamamoto JM, Nerenberg KA, Metcalfe A, Chin A, Khurana R, et al. Thyroid Laboratory Testing and Management in Women on Thyroid Replacement before Pregnancy and Associated Pregnancy Outcomes. *Thyroid*. 2021;31(5):841-9.
18. Shields BM, Knight BA, Hill A V., Hattersley AT, Vaidya B. Five-Year follow-Up for women with subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013;98(12).



INSTRUCTIVO PARA OBTENER SU CONSTANCIA

¿Cómo obtener su constancia?

1. Desde su computadora, ingrese al sitio Sistema Interactivo de Evaluación Médica (SIEM®) en la página **<https://evaluacionmedica.com.mx>**
2. Realice su registro completo y revise sus datos, mismos que serán utilizados para generar su constancia con valor curricular. Recuerde sus claves de usuario y contraseña para que cada vez que entre pueda tener acceso con esos datos.
3. Ingrese el código de acceso **HT-2023** para poder obtener su Constancia.
4. Conteste la evaluación correspondiente a cada uno de los tomos. Tiene 3 oportunidades para contestar y requiere de un mínimo de 80% de aprobación total para recibir su Constancia.
5. Deberá dar click en **DESCARGAR CONSTANCIA**.
6. Puede entrar y salir tantas veces sea necesario.
7. Recibirá en su correo electrónico una liga para poder descargar su constancia o bien puede imprimirla desde el sitio en el apartado de certificados.

Este programa con valor académico contiene puntaje para recertificación del especialista por parte del Colegio Mexicano de Medicina Interna de México, A.C.

Si tiene alguna duda para obtener su constancia favor de escribir a soporte@intersistemas.com.mx.

