



Universidad de Oviedo

Programa de doctorado: Investigación en Medicina

“Prevalencia de disfunción tiroidea en gestantes del Área Sanitaria IV de Asturias”

Marta Diéguez Felechosa



Universidad de Oviedo

Programa de doctorado: Investigación en Medicina

“Prevalencia de disfunción tiroidea en gestantes del Área Sanitaria IV de Asturias”

Marta Diéguez Felechosa



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: PREVALENCIA DE DISFUNCIÓN TIROIDEA EN GESTANTES DEL ÁREA SANITARIA IV DE ASTURIAS	Inglés: PREVALENCIA OF THYROID DYSFUNCTION IN PREGNANT WOMEN IN ASTURIAS HEALTH DISTRICT IV
2.- Autor	
Nombre: MARTA DIEGUEZ FELECHOSA	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: INVESTIGACION EN MEDICINA	
Órgano responsable:	

RESUMEN (en español)

Contexto: La prevalencia de disfunción tiroidea (DT) en el embarazo descrita en la literatura internacional es muy variable, ocurriendo lo mismo en España. El método de cribado de DT en la gestación es motivo de controversia, recomendando las principales sociedades científicas internacionales el cribado selectivo en gestantes con factores de riesgo (FR) de hipotiroidismo. Asimismo, el papel de la edad materna como FR para desarrollar DT en la gestación se ha puesto en entredicho.

Objetivo: El objetivo principal del estudio fue estimar la prevalencia de DT en el primer trimestre de embarazo y analizar su asociación de la edad materna. El objetivo secundario fue describir la distribución de FR de hipotiroidismo entre las gestantes con DT.

Sujetos y métodos: Se realizó un estudio epidemiológico, descriptivo, transversal en un hospital de tercer nivel en colaboración con los Centros de Atención Antenatal. El estudio se desarrolló en el Área Sanitaria IV de Asturias, una región suficientemente yodada del norte de España, entre abril de 2010 y marzo de 2011. Se incluyeron consecutivamente 2509 gestantes, edad media 32 años (DS 5, rango 16-47) en las que se realizó cribado universal de DT en el primer trimestre de embarazo (edad gestacional media 8 semanas, DS 2). Se determinaron los niveles séricos de tirotropina (TSH) y tiroxina libre (T4L) coincidiendo con la primera visita obstétrica, aplicando intervalos de referencia poblacionales específicos de TSH y T4L. En caso de cribado positivo se determinaban también los títulos de anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea (Ac TPO). En el subgrupo de 220 gestantes con cribado positivo valoradas en consulta de Endocrinología, se analizó la presencia de FR de hipotiroidismo según los recogidos en la guía de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) 2011 sobre manejo de la patología tiroidea en el embarazo y postparto.

Resultados: Se identificaron 416 mujeres con cribado positivo (16,6%, Intervalo de



Confianza del 95% (IC 95%) 15,1-18,0). De estas, 47 presentaban hipotiroidismo clínico (1,9%), 90 hipotiroidismo subclínico (3,6%), 23 hipertiroidismo clínico (0,9%), 20 hipertiroidismo subclínico (0,8%) y 236 hipotiroxinemia materna aislada (9,4%). Se detectaron Ac TPO positivos en el 23,5% de las gestantes con DT.

De entre las gestantes con DT, 220 fueron valoradas en consulta de Endocrinología, presentando FR de hipotiroidismo el 83,6%. Los FR más prevalentes fueron la edad ≥ 30 años (70,5%), la historia de abortos previos (24,1%) y la historia familiar de patología tiroidea (20,9%). Sin tener en cuenta la edad, solo el 48,2% de las gestantes con DT presentaba FR.

Aplicando un modelo de regresión logística, la edad materna ≥ 30 años no se asoció con un mayor riesgo de presentar DT global [Odds ratio (OR) = 0,85; IC 95% 0,67-1,08] o hipotiroidismo (OR = 0,72; IC 95% 0,50-1,06).

Conclusiones: Las alteraciones funcionales tiroideas son muy frecuentes en el primer trimestre de embarazo afectando a una de cada seis mujeres residentes en un área suficientemente yodada. La edad materna igual o superior a 30 años no incrementa el riesgo de presentar DT. Si excluimos la edad como FR, solo la mitad de las gestantes con DT presentan algún FR y por tanto son susceptibles de ser detectadas mediante cribado selectivo.

RESUMEN (en Inglés)

Context: There is substantial variability in the prevalence of thyroid dysfunction (TD) in pregnancy. The need for universal thyroid screening remains controversial and the main international societies defend targeted testing only in high-risk pregnant women. The role of maternal age as a risk factor (RF) for hypothyroidism has also been questioned.

Objective: Our main objective was to estimate the prevalence of thyroid dysfunction (TD) during first trimester of pregnancy and to analyze its association with maternal age. The second objective was to describe the distribution of hypothyroidism RF between pregnant women with TD.

Subject and methods: We conducted a cross-sectional study in a referral center in collaboration with the primary care units. The study was carried out in Oviedo Health District, an iodine-sufficient area in Northern Spain from April 2010 to March 2011. The study included 2509 consecutive pregnant women, mean age 32 years (SD 5, range 16-47) who were universally screened for TD in their first trimester (median gestation 8 weeks, SD 2). Thyroid stimulating hormone (TSH) and free T4 (FT4) were analyzed during the first antenatal visit. We applied first trimester-specific population-based TSH and FT4 reference ranges. Antithyropoxidase antibodies (TPO Ab) were analyzed in



women with a positive screening.

The presence of hypothyroidism RF was analyzed in the cohort of 220 women with TD who assisted to the Endocrine clinic. Risk factors were defined based on American Thyroid Association Guidelines for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum 2011.

Results: We identified 416 women with positive TD screening [16.6%, 95% Confidence Interval (95% CI) 15.1-18.0]. Of these, 47 had overt hypothyroidism (1.9%), 90 subclinical hypothyroidism (3.6%), 23 overt hyperthyroidism (0.9%), 20 subclinical hyperthyroidism (0.8%) and 236 had isolated hypothyroxinemia (9.4%). Positive TPO Ab were detected in 23.5% of pregnant women with TD.

Selective screening identifies 83.6% of pregnant women with TD. The most prevalent RF were maternal age ≥ 30 years (70.5%), history of miscarriage (24.1%) and family history of thyroid dysfunction (20.9%). Excluding age factor, only 48.2% of pregnant women in the group had RF.

Applying a logistic regression model, age ≥ 30 years was not associated with a higher risk of TD [Odds ratio (OR) = 0.85, 95% CI 0.67-1.08] or hypothyroidism (OR = 0.72, 95% CI 0.50-1.06).

Conclusions: Thyroid function abnormalities affect one in six pregnant women in an iodine-sufficient population. Maternal age ≥ 30 years does not increase the risk of TD. Excluding maternal age as RF, only half of the women with TD present RF and subsequently would have been detected by selective screening.

SR. DIRECTOR DE DEPARTAMENTO DE MEDICINA.

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO INVESTIGACIÓN EN MEDICINA.

1. AGRADECIMIENTOS

Muchas han sido las personas que de forma directa o indirecta han contribuido en la realización de esta tesis doctoral.

En primer lugar, agradezco a mis directores de tesis, Edelmiro Menéndez y Elías Delgado, la confianza depositada en mí brindándome la oportunidad de desarrollar este trabajo de investigación.

En segundo lugar, quiero expresar mi gratitud a Patricio Suárez, responsable de la parte metodológica y estadística, por haberme guiado a lo largo de todas las etapas de desarrollo de la tesis doctoral.

Quiero destacar el trabajo realizado por los Servicios de Endocrinología y Nutrición, Obstetricia y Ginecología y Bioquímica Clínica del Hospital Universitario Central de Asturias, así como de los Médicos de Atención Primaria y de las siete matronas de los centros de atención prenatal del Área Sanitaria IV de Asturias. Sin el esfuerzo y la dedicación de todos ellos por mejorar la atención de la patología tiroidea en el embarazo, no existiría el modelo de cribado universal que ha supuesto la base de este trabajo.

Asimismo, agradezco a todo el equipo de la Sección de Endocrinología y Nutrición del Hospital de Cabueñes por el ánimo que me han infundido durante estos años y por hacerme disfrutar de cada día de trabajo.

En la esfera personal, agradezco a mis padres su apoyo incondicional en este proyecto así como en todos los que he llevado a cabo en mi vida. A Fran por la ayuda informática y por su infinita paciencia. Y a todos aquellos que se han interesado por la evolución de esta tesis doctoral y me han inspirado para llevarlo a cabo.

En último lugar quiero agradecer a mis compañeros del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Central de Asturias el haberme inculcado la pasión por la Endocrinología y por las cosas bien hechas, que espero que me acompañe siempre.

2. PRÓLOGO

En enero de 2010 se instauró en el Área Sanitaria IV de Asturias el cribado universal de disfunción tiroidea en el embarazo, con objeto de mejorar la atención prestada a la patología tiroidea durante este vital período. Esto fue posible gracias a la elaboración de un protocolo específico, diseñado por un equipo multidisciplinar formado por Endocrinólogos, Obstetras, Matronas, Médicos de Atención Primaria y especialistas en Bioquímica Clínica. Dicho protocolo incluía la identificación y tratamiento precoz de las alteraciones funcionales tiroideas, así como su seguimiento durante el embarazo y el postparto en una consulta especializada de Endocrinología.

La existencia de este programa de cribado universal sentó las bases de un proyecto de investigación de carácter epidemiológico sobre la prevalencia de las alteraciones de la función tiroidea durante el embarazo, que ha culminado con la elaboración de esta tesis doctoral.

3. ABREVIATURAS

OMS: Organización Mundial de la Salud

ICCDD: International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders

ATA: American Thyroid Association

ETA: European Thyroid Association

AACE: American Association of Clinical Endocrinologist

NACB: National Academy of Clinical Biochemistry

SEEN: Sociedad Española de Endocrinología

SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

HUCA: Hospital Universitario Central de Asturias

TSH: Tirotropina

T4L: Tiroxina libre

T3L: Triyodotironina libre

rT3: Triyodotironina reversa

TBG: Globulina transportadora de tiroxina

HCG: Gonadotropina coriónica humana

Ac TPO: Anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea

Ac TSI: Anticuerpos estimulantes de tiroides

DT: Disfunción tiroidea

FR: Factores de riesgo

CE: Consulta de Endocrinología

DS: Desviación estándar

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%

OR: Odds ratio

P2,5: Percentil 2,5

P50: Percentil 50

P97,5: Percentil 97,5

INDICE

1.	AGRADECIMIENTOS	1
2.	PRÓLOGO	2
3.	ABREVIATURAS	3
4.	INTRODUCCION.....	9
4.1	CONSIDERACIONES INICIALES	9
4.2	FISIOLOGIA TIROIDEA MATERNA EN EL EMBARAZO	9
a)	Tiroides y embarazo	9
b)	Adaptación tiroidea materna al embarazo	10
4.3	HISTOFISIOLOGÍA TIROIDEA FETAL	11
a)	Desarrollo embrionario de la glándula tiroides	11
b)	Fisiología tiroidea fetal.....	11
4.4	YODO Y EMBARAZO	12
a)	Epidemiología del déficit de yodo en el mundo.....	12
b)	Metabolismo del yodo en el embarazo. Requerimientos e ingesta recomendada de yodo durante el embarazo.....	13
c)	Implicaciones del déficit de yodo en el embarazo.....	14
4.5	INTERPRETACIÓN DE LAS PRUEBAS DE FUNCIÓN TIROIDEA EN EL EMBARAZO 15	
a)	Introducción	15
b)	Intervalo de referencia de TSH en el embarazo	15
c)	Intervalo de referencia de T4L en el embarazo.....	16
4.6	ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN EL EMBARAZO	16
a)	Hipotiroidismo y embarazo.....	16
b)	Hipertiroidismo y embarazo.....	17
c)	Hipotiroxinemia materna aislada.....	18
4.7	AUTOINMUNIDAD TIROIDEA EN EL EMBARAZO	19
4.8	REPERCUSIONES OBSTÉTRICAS Y NEONATALES DE LA DISFUNCION TIROIDEA EN EL EMBARAZO.....	19
a)	Efecto de los distintos tipos de disfunción tiroidea sobre el embarazo	19
b)	Estudios observacionales.....	21

c)	Estudios de intervención	22
4.9	TRATAMIENTO DE LA DISFUNCION TIROIDEA EN EL EMBARAZO	23
a)	Tratamiento sustitutivo con levotiroxina en el embarazo.....	23
b)	Tratamiento con antitiroideos en el embarazo.....	24
c)	Tratamiento con Selenio en el embarazo	25
4.10	EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ALTERACIONES FUNCIONALES TIROIDEA EN EL EMBARAZO.....	26
a)	Contexto	26
b)	Disfunción tiroidea global y sus subtipos en distintas series	26
4.11	DETECCION DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA EN EL EMBARAZO	27
a)	Estrategia de cribado	27
b)	Test de cribado	28
5.	JUSTIFICACIÓN	29
6.	OBJETIVOS	30
6.1	Objetivo principal.....	30
6.2	Objetivos específicos.....	30
7.	SUJETOS Y MÉTODOS.....	31
7.1	CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL ESTUDIO	31
a)	Diseño del estudio	31
b)	Ámbito del estudio	31
c)	Población y período de estudio	31
d)	Criterios de inclusión	31
e)	Criterios de exclusión.....	32
f)	Variables clínicas estudiadas.....	32
g)	Variables analíticas estudiadas.....	33
7.2	PROTOCOLO DEL ESTUDIO	33
7.3	DETERMINACIONES DE LABORATORIO	35
7.4	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	37
a)	Análisis de datos.....	37
b)	Análisis descriptivo de los datos	37

c)	Análisis de la prevalencia de disfunción tiroidea y sus subtipos.....	37
d)	Análisis de la edad materna.....	37
e)	Análisis de autoinmunidad tiroidea (Ac TPO)	38
f)	Análisis de los factores de riesgo de disfunción tiroidea	38
8.	RESULTADOS	39
8.1	POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	39
a)	Definición de la población de estudio	39
b)	Grupo total y análisis por subgrupos	40
8.2	PREVALENCIA DE DISFUNCIÓN TIROIDEA Y SUS SUBTIPOS	41
a)	Resultados generales del cribado universal.....	41
b)	Normalidad de TSH y T4L.....	42
c)	Resultados de TSH en el cribado	43
d)	Resultados de T4L en el cribado	43
8.3	AUTOINMUNIDAD TIROIDEA EN LAS GESTANTES CON DISFUNCIÓN TIROIDEA	45
a)	Autoinmunidad tiroidea positiva según subtipo de disfunción tiroidea	45
b)	TSH y T4L según categoría de autoinmunidad tiroidea.....	46
c)	Autoinmunidad tiroidea y riesgo de presentar alteraciones funcionales tiroideas	46
8.4	RESULTADOS GENERALES DEL CRIBADO	47
a)	Resumen de resultados del cribado	47
b)	Prevalencia global de disfunción tiroidea y sus subtipos	47
c)	Resultados del cribado aplicando el punto de corte superior de TSH de 2,5 mUI/l	48
8.5	ANALISIS DE EDAD MATERNA COMO FACTOR DE RIESGO DE DISFUNCION TIROIDEA	48
a)	Distribución de la TSH y la T4L en función de la edad materna	48
b)	Correlación de la edad materna con los valores de TSH y T4L en el cribado	49
c)	Prevalencia de autoinmunidad tiroidea positiva por grupos de edad materna	52
d)	Prevalencia de disfunción tiroidea global y sus subtipos por grupos de edad materna	52

e)	Estimación del riesgo de presentar disfunción tiroidea según grupo de edad materna	53
8.6	ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO DE DISFUNCIÓN TIROIDEA EN LAS GESTANTES CON CRIBADO POSITIVO.....	54
a)	Gestantes con cribado positivo valoradas en Endocrinología: filiación y características generales	54
b)	Presencia de factores de riesgo de disfunción tiroidea.....	57
c)	Presencia de factores de riesgo según subtipo de disfunción tiroidea.....	58
d)	Valores de TSH, T4L y Ac TPO en el cribado según categoría de riesgo de disfunción tiroidea.....	58
e)	Análisis de factores de riesgo sin incluir la edad materna.....	59
f)	Odds ratio de los principales factores de riesgo de hipotiroidismo.....	59
8.7	RESUMEN DE FIGURAS, TABLAS Y GRAFICAS	61
a)	Figuras.....	61
b)	Tablas	61
c)	Gráficas	61
9.	LIMITACIONES.....	63
10.	DISCUSIÓN	64
10.1	PREVALENCIA DE DISFUNCIÓN TIROIDEA Y SUS DISTINTOS SUBTIPOS EN LA GESTACIÓN	64
a)	Consideraciones generales	64
b)	Prevalencia de disfunción tiroidea en el embarazo en estudios internacionales.....	64
c)	Prevalencia de disfunción tiroidea en el embarazo en España.....	65
d)	Análisis comparativo de los resultados de prevalencia de disfunción tiroidea.....	66
10.2	AUTOINMUNIDAD TIROIDEA EN GESTANTES CON CRIBADO POSITIVO	69
a)	Análisis comparativo de la prevalencia de Ac TPO en gestantes con disfunción tiroidea	69
b)	Relación entre la presencia de Ac TPO y el riesgo de presentar hipotiroidismo.....	70
10.3	INTERVALOS DE REFERENCIA ESPECIFICOS DE HORMONAS TIROIDEAS EN LA GESTACION.....	70
a)	Obtención de intervalos de hormonas tiroideas en la gestación.....	70

b) Intervalos de referencia de hormonas tiroideas en la gestación en estudios nacionales e internacionales	71
c) Impacto de la aplicación de intervalos específicos de referencia de hormonas tiroideas en la gestación.....	72
10.4 LA EDAD MATERNA COMO FACTOR DE RIESGO DE DISFUNCIÓN TIROIDEA EN LA GESTACION	73
10.5 MÉTODO DE CRIBADO DE DISFUNCIÓN TIROIDEA EN LA GESTACIÓN	75
a) Recomendaciones de las sociedades científicas.....	75
b) Estudios comparativos entre cribado universal y selectivo.....	75
c) Análisis de factores de riesgo de hipotiroidismo entre las gestantes con disfunción tiroidea.....	77
d) Extrapolación de resultados e implicaciones para el cribado.....	78
10.6 CONSIDERACIONES FINALES	80
11. CONCLUSIONES.....	81
12. BIBLIOGRAFIA	83

4. INTRODUCCION

4.1 CONSIDERACIONES INICIALES

El conocimiento de la DT en el embarazo y sus repercusiones obstétricas y neonatales ha aumentado considerablemente en los últimos años. Las publicaciones científicas al respecto se han incrementado exponencialmente suscitando un interés creciente en los profesionales sanitarios. Sin embargo, son muchas las controversias que a día de hoy plantea el manejo de las alteraciones funcionales tiroideas en la gestación, lo que condiciona una gran diversidad en la práctica clínica.

4.2 FISIOLOGIA TIROIDEA MATERNA EN EL EMBARAZO

a) Tiroides y embarazo

La gestación supone una importante sobrecarga funcional para el tiroides materno. En el embarazo normal aumentan los requerimientos de hormona tiroidea para cubrir las necesidades del feto, especialmente en la primera mitad de la gestación. Se requiere por tanto, la integridad estructural y funcional de la glándula tiroidea materna de cara a satisfacer la mayor demanda (Glinenoer 1999) (1). Las causas más frecuentes de disfunción tiroidea en la mujer gestante son el déficit de yodo y la presencia de autoinmunidad tiroidea (Glinenoer 2001, Zimmermann 2007, Abbassi-Ghanavati 2011) (2-4).

En las primeras etapas del embarazo resulta fundamental garantizar un adecuado nivel circulante de hormonas tiroideas siendo el feto es dependiente del aporte transplacentario materno de T4 ya que la producción hormonal por el tiroides fetal no comienza hasta el final del primer trimestre, siendo muy limitada hasta la semana 18-20. Garantizar un adecuado nivel de hormonas

tiroideas durante este período es vital dado su implicación en el desarrollo del sistema nervioso fetal (Fisher 1997) (5).

b) Adaptación tiroidea materna al embarazo

La gestación induce profundos cambios en la glándula tiroidea que se mantienen hasta 6 meses tras parto, momento en el que en condiciones de normalidad la función tiroidea materna retorna al nivel basal. En el primer trimestre de la gestación la glándula tiroidea aumenta de tamaño incrementando en un 50% la producción hormonal en respuesta al estímulo tirotrófico que ejerce la gonadotropina coriónica (HCG) debido a su analogía estructural con la TSH. Este efecto es máximo en la semana 8 coincidiendo con el pico de producción de HCG, momento en el que podemos encontrar la TSH suprimida, para después ascender hasta la semana 12 y posteriormente mantener niveles estables hasta el final de la gestación. Además, la elevación progresiva de los niveles de estrógenos induce un incremento superior al 100% en los niveles de globulina transportadora de tiroxina (TBG). Este efecto es más marcado durante las primeras 20 semanas del embarazo originando un aumento en los niveles totales de T4 de aproximadamente un 50% en la semana 10 que se mantiene hasta el final de la gestación (Glinioer 1994 y 2004) (6,7).

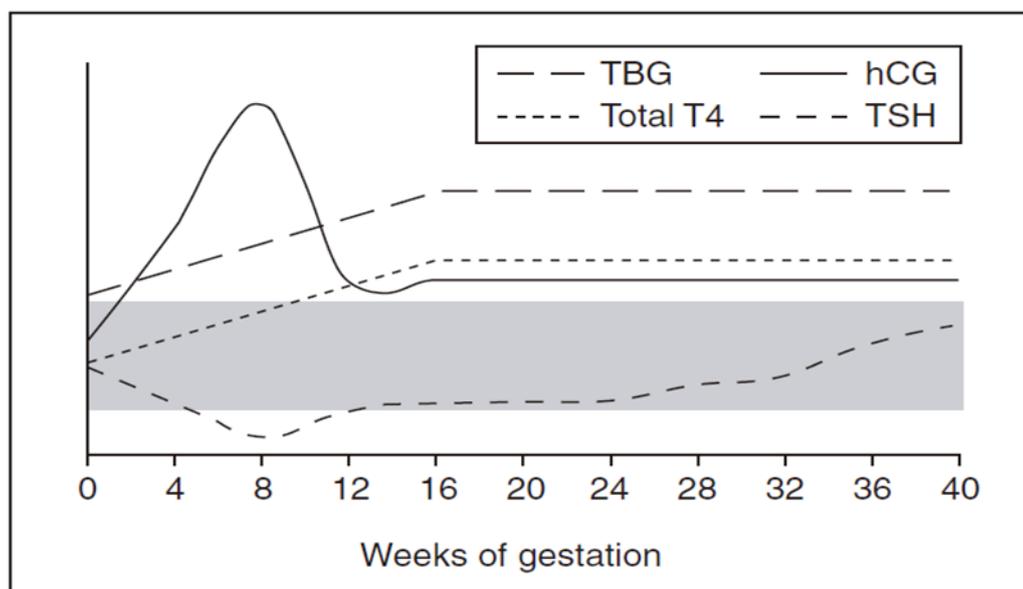


Figura 1. Cambios en la función tiroidea durante el embarazo (Galofré 2007) (8).

4.3 HISTOFISIOLOGÍA TIROIDEA FETAL

a) Desarrollo embrionario de la glándula tiroides

El origen embrionario de la glándula tiroides es una eversión de la faringe anterior que emigra en sentido caudal alcanzando su localización final en la región cervical anterior en la semana 7 de embarazo. Su desarrollo continúa posteriormente hasta la semana 9 pero no es hasta la semana 12 cuando comienza a captar yodo pudiendo detectarse T4 de origen fetal en plasma a partir de la semana 14. El eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo fetal no completa su maduración hasta la semana 20, momento a partir del cual el tiroides fetal recibe la estimulación de la TSH. En la semana 36 el eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo fetal alcanza su madurez momento en el que se alcanzan valores máximos de hormonas tiroideas (Thorpe-Beeston 1991) (9). Los recién nacidos prematuros no experimentan un desarrollo completo del eje tiroideo y consecuentemente sus niveles de T4 son inferiores a los nacidos a término (Fisher 1997) (5).

b) Fisiología tiroidea fetal

Desde estadios muy iniciales de la etapa fetal las hormonas tiroideas juegan un papel determinante en el desarrollo de múltiples estructuras pero especialmente del sistema nervioso central. Dada la ausencia de producción de hormonas tiroideas por el feto en cantidad adecuada hasta estadios finales del embarazo, el paso transplacentario de hormonas tiroideas constituye el principal aporte durante el embarazo (de Escobar 2008) (10). La transferencia materno-fetal de hormonas tiroideas viene condicionada por el nivel existente en sangre materna y la actividad de las desyodasas, especialmente la desyodasa 2 y la desyodasa 3, tanto en la placenta como en los tejidos fetales (sistema nervioso central, la piel, los pulmones y riñón). La actividad de la desyodasa 1 prácticamente no se modifica durante el embarazo. En el cerebro tiene una gran actividad desyodásica tipo 1 para asegurar el aporte de T3, imprescindible para el desarrollo neuronal (Silva 1984) (11). La desyodasa 2 se expresa en la placenta manteniendo la producción local de T3 a partir de la T4 materna. La desyodasa 3 se encuentra muy elevada tanto en la

población presenta una suficiente nutrición de yodo si se cumplen los siguientes criterios: más del 90% de hogares consumen habitualmente sal yodada, menos del 50% de escolares presentan yodurias inferiores a 100 µg/l y menos del 20% yodurias inferiores a 50 µg/l (15).

Las estimaciones realizadas por la OMS muestran que el 38% de la población mundial se encuentra en riesgo de padecer trastornos por déficit de yodo (15). En Europa, actualmente 18 países presentan una nutrición suficiente de yodo y en 14 persiste la deficiencia de yodo. En total, el 64% de los casi 600 millones de personas de esta región viven en países con deficiencia de yodo (Andersson 2012) (16). En España, tras más de 4 décadas de yodo deficiencia, a partir de 2004 la OMS incluye a nuestro país entre los países con una óptima nutrición de yodo (17).

Asturias es desde hace años y tras la implementación de campañas específicas, una región con nutrición suficiente de yodo como han demostrado los estudios de Delgado 2004 (18) y Riestra 2012 (19). En Asturias se han realizado hasta el momento cinco estudios para evaluar el estado de yodación de la región, aplicando en todos ellos la misma metodología. En 1982-83 se realizó el primer estudio sobre nutrición de yodo en Asturias (20), momento en el que se puso en marcha una campaña de salud pública favorecedora del consumo de sal yodada, cuyo uso es a día de hoy, obligatorio en los comedores escolares. En 1986-1987 y en 1992-1993 se realizaron nuevos estudios para evaluar el impacto de las medidas implementadas y reforzarlas. Tras 18 años del programa de salud pública de yodoprofilaxis con sal, en los años 2000-2001, se realizó el cuarto estudio, cuyo objetivo fue, además de evaluar la eficacia del programa, conocer el grado de nutrición de yodo, la prevalencia de bocio y el consumo de sal yodada de los escolares asturianos (Delgado 2004) (18). El último de los estudios se realizó entre 2009-2010 (Riestra 2012) (19), siendo la mediana de excreción urinaria de yodo (EUY) en la población escolar analizada de 180 µg/l, con un porcentaje de niños con EUY <100 µg/l del 16,6%.

b) Metabolismo del yodo en el embarazo. Requerimientos e ingesta recomendada de yodo durante el embarazo

Durante el embarazo se producen importantes cambios en el metabolismo del yodo. Las mujeres embarazadas necesitan aproximadamente un 66% más de yodo que las no embarazadas.

Las necesidades de yodo se incrementan como consecuencia de la mayor producción hormonal, del paso transplacentario de yodo desde la madre al feto y del aumento de la excreción renal de yodo originada por el aumento del gasto cardíaco materno (Glinoeer 2001) (2).

El yodo es un nutriente imprescindible para el correcto desarrollo cerebral del feto y el niño de corta edad. Dado que el contenido de yodo de la mayoría de alimentos de uso cotidiano es bajo y no se incluye en el etiquetado nutricional, es difícil garantizar un adecuado aporte únicamente con la dieta, al menos a nivel poblacional. Garantizar un adecuado aporte de yodo a la madre desde la etapa preconcepcional o precoz en el embarazo previene la aparición de hipotiroxinemia y bocio en la madre además de asegurar un adecuado suministro transplacentario de yodo para la síntesis de hormonas tiroideas por el feto.

Las necesidades diarias recomendadas de yodo en el embarazo y lactancia son de 200-300 $\mu\text{g}/\text{día}$. El incremento en el aporte de yodo debe comenzar en la etapa preconcepcional para garantizar una adecuada reserva tiroidea en el embarazo. Para alcanzar este aporte las diversas sociedades y organismos internacionales recomiendan completar la dieta con un suplemento diario de yoduro potásico. La ATA (21) y la ETA (22) recomiendan la suplementación de las gestantes con 150 μg de yodo al día, la Endocrine Society (23) recomienda 100-200 μg de yodo al día y la OMS (2007) recomienda 250 μg de yodo al día (24).

c) Implicaciones del déficit de yodo en el embarazo

El impacto del déficit poblacional de yodo sobre la gestación se ha documentado en múltiples estudios (Glinoeer 2001 y 2004) (2,7). El déficit de yodo es la principal causa de hipotiroxinemia materna originando asimismo hipotiroidismo y bocio. Asimismo, en la actualidad, el la carencia de yodo supone una de las causas más prevalentes de retraso mental prevenible (Zimmerman 2009) (25).

Varios estudios observacionales han demostrado que el déficit leve-moderado de yodo durante el embarazo se relaciona con la disminución de la capacidad intelectual y del desarrollo motor en el neonato (Pop 1999, Berbel 2009, Henrichs 2010) (26–28).

4.5 INTERPRETACIÓN DE LAS PRUEBAS DE FUNCIÓN TIROIDEA EN EL EMBARAZO

a) Introducción

Conocer la fisiología tiroidea resulta fundamental para poder interpretar correctamente las pruebas de función tiroidea durante el embarazo. Los cambios en el funcionamiento tiroideo materno conllevan una elevación de los niveles de T4 y T3, junto con un descenso de los niveles de TSH que dan lugar a nuevos rangos de normalidad durante el embarazo, distintos para cada trimestre (Brent 1997, Soldin 2004, Stricker 2007) (29–31). Asimismo, la interpretación de los biomarcadores de función tiroidea durante la gestación varía en función de la población a estudio y su estado de yodación. Por tanto, se requiere la aplicación de valores de referencia específicos de dicha etapa y estratificados por trimestres. Idealmente, estos valores serán fijados previamente para cada población de gestantes (suficientemente yodadas y sin autoinmunidad tiroidea) y cada método de determinación analítico empleado (Fan 2013, Feldt-Rasmussen 2011) (32,33).

b) Intervalo de referencia de TSH en el embarazo

La concentración de TSH durante la gestación es fisiológicamente más baja, con un mínimo en el primer trimestre para ir posteriormente aumentando en el segundo y tercer trimestres. Por este motivo, las sociedades científicas internacionales (ATA, Endocrine Society, ETA) han establecido unos valores de referencia de TSH específicos para el embarazo, distintos para cada trimestre: primer trimestre TSH 0,1-2,5 mUI/l, segundo trimestre 0,2-3 mUI/l y tercer trimestre 0,3-3 mUI/l (21–23). Se recomienda aplicar estos valores cuando no se disponga de valores propios para población gestante, en caso de disponer de intervalos poblaciones específicos de TSH, se aplicaran dichos valores.

c) Intervalo de referencia de T4L en el embarazo

En condiciones normales, los niveles de T4 total y T4L son más elevados en la mujer gestante por lo que los rangos utilizados durante este período deben ser distintos a los utilizados en población general.

Al contrario de lo que ocurre con la TSH, no existen valores recomendados de consenso de T4L en el embarazo. La mayoría de los inmunoensayos comerciales utilizados para determinar T4L estiman su valor de manera indirecta, siendo sensibles a las modificaciones en las proteínas plasmáticas (TBG y albúmina) y, por tanto, se vean ampliamente modificados en el embarazo. Esto, sumado a las variaciones específicas de cada método de inmunoensayo y a la falta de consenso en la definición de hipotiroxinemia condiciona una gran variabilidad en los puntos de corte T4L aplicados.

Por lo tanto, y para la adecuada valoración del nivel de T4L en la gestación, es necesario disponer de valores específicos de referencia de T4L para cada método analítico y población gestante (Haddow 2004, Stagnaro-Green 2011, De-Groot 2012, Lazarus 2014) (21–23,34).

4.6 ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN EL EMBARAZO

a) Hipotiroidismo y embarazo

La aparición de hipotiroidismo en el embarazo es frecuente debido a la sobrecarga funcional a la que se expone el tiroides durante este período. La enfermedad tiroidea autoinmune y el déficit de yodo son las dos principales causas de hipotiroidismo en la gestación. Otras causas son la cirugía tiroidea previa, el tratamiento con Litio o Amiodarona así como el tratamiento con radioyodo. Los síntomas de hipotiroidismo son muy inespecíficos (astenia, frialdad, estreñimiento, ganancia ponderal, sequedad de piel y mucosas) siendo muy frecuentes las formas oligosintomáticas.

El hipotiroidismo se caracteriza por la existencia de valores elevados de TSH, con valores bajos de T4L en el caso del hipotiroidismo clínico y valores normales de T4L en el caso del hipotiroidismo subclínico. En base a las alteraciones fisiológicas que acontecen durante el embarazo, el nivel normal de TSH desciende, siendo necesario disponer de rangos específicos de referencia para su correcta interpretación en este período (Stagnaro-Green 2011) (21).

La presencia de hipotiroidismo se asocia con infertilidad y aborto así como a complicaciones obstétricas y neonatales por lo que su identificación y tratamiento precoz en el embarazo es de vital importancia (Glinoeer 2003, Haddow 1999) (35,36).

b) Hipertiroidismo y embarazo

La causa más frecuente de hipertiroidismo en el embarazo es el hipertiroidismo transitorio gestacional originado por los cambios fisiológicos que acontecen durante el mismo, pudiéndose aparecer hasta en el 1-3% de las gestantes (Tan 2002) (37). Su origen es la inhibición fisiológica de la TSH por la HCG, siendo máxima en gestantes con niveles elevados de HCG como aquellas con hiperémesis gravídica, enfermedad trofoblástica o embarazo múltiple en las que se detecta hipertiroidismo gestacional hasta en un 50% de los casos (Goldman 2011) (38). Su curso es transitorio e indolente resolviéndose espontáneamente entre las semanas 14 y 20 de embarazo. En la mayoría de los casos da lugar a hipertiroidismo subclínico con supresión de los niveles de TSH, siendo clínico en un 30-40% de los casos en los que se asocian niveles discretamente elevados de T4L y T3L (Mestman 2012) (39). El hipertiroidismo gestacional no se asocia a la presencia de Ac TSI, bocio ni a otros signos de hipertiroidismo y no origina síntomas. El tratamiento con anti-tiroideos está desaconsejado.

La Enfermedad de Graves-Basedow es la enfermedad tiroidea que con más frecuencia origina hipertiroidismo en el embarazo, con una prevalencia que oscila entre el 0,1 al 1% (0,4% formas clínicas y 0,6% formas subclínicas) (Patil-Sisodia 2010) (40). El curso de la enfermedad de Graves-Basedow durante la gestación es la exacerbación de los síntomas durante el primer trimestre, debido al efecto aditivo de la estimulación de HCG sobre el receptor de TSH, mejoría durante la segunda mitad del embarazo por el efecto inmunomodulador de la gestación siendo

frecuente la recidiva tras el parto (Gargallo 2012) (41). La prevalencia de hipertiroidismo fetal en mujeres con Enfermedad de Graves oscila entre el 1 y el 5% de los casos y se relaciona con mayor morbi-mortalidad fetal. En las gestantes con Enfermedad de Graves pasada o activa se recomienda determinar los títulos de Ac TSI entre la semana 24-28 para detectar las gestaciones con riesgo de hipertiroidismo fetal (Polak 2004, Stagnaro-Green 2011) (21,42).

c) Hipotiroxinemia materna aislada

La entidad de la hipotiroxinemia materna aislada es controvertida no existiendo una definición universalmente aceptada de la misma. Asimismo, su reconocimiento como trastorno funcional tiroideo específico del embarazo no es uniforme. La definición de hipotiroxinemia así como el punto de corte de T4L utilizado para caracterizar la hipotiroxinemia son muy heterogéneos haciendo muy difícil establecer comparaciones directas entre los distintos estudios (Moleti 2009) (43). La definición más aceptada de hipotiroxinemia materna es la existencia de T4L baja (inferior al valor definido por el percentil 2,5, 5 o 10 de la T4L para la población gestante de referencia) coexistiendo con un valor normal de TSH. La ETA 2014 en su guía de manejo de las disfunción tiroidea subclínica en el embarazo, define la hipotiroxinemia aislada como la existencia de un nivel de T4L inferior al percentil 2,5 con respecto a la población de referencia, coexistiendo con un nivel normal de TSH (Lazarus 2014) (22).

En el embarazo normal, la producción de hormonas tiroideas por la madre aumenta para cubrir los requerimientos del feto. Para satisfacer la mayor demanda son imprescindibles tanto la integridad estructural y funcional de la glándula tiroides así como el suministro adecuado de yodo. La transferencia materno-fetal de T4 representa una contribución importante a la economía tiroidea fetal, necesaria para un buen desarrollo del sistema nervioso central del feto durante todo el embarazo pero especialmente en la primera mitad, hasta la semana 12, cuando el tiroides fetal comienza a concentrar yodo y por tanto es capaz de sintetizar hormonas tiroideas (de Escobar 2008) (10).

La presencia de hipotiroxinemia en los estadios precoces de la gestación es inapropiada e indica insuficiencia tiroidea. El riesgo de presentar hipotiroxinemia es mayor a medida que

avanza el embarazo siendo más frecuente en el tercer trimestre (Moleti 2009) (43). Por lo tanto la presencia de hipotiroxinemia precoz en la gestación es un importante marcador de riesgo que indica la existencia de una inadecuada reserva tiroidea.

4.7 AUTOINMUNIDAD TIROIDEA EN EL EMBARAZO

La enfermedad tiroidea autoinmune es muy frecuente en mujeres en edad gestacional. En el embarazo, la prevalencia de Ac TPO positivos oscila entre el 7,9-11,7% (Negro 2006, Lazarus 2005, McElduff 2008) (44–46). La autoinmunidad tiroidea es más frecuente en el primer trimestre de embarazo descendiendo progresivamente en el segundo trimestre y el tercer trimestre (Stricker 2007) (31).

La presencia de Ac TPO incrementa el riesgo de desarrollar hipotiroidismo gestacional, dada la menor reserva tiroidea asociada a la existencia de tiroiditis (Premawardhana 2000) (47). Por el contrario, la presencia de Ac TPO positivos no se asocia con la existencia de hipotiroxinemia (Stricker 2007, Thangaratnam 2011) (31,48). La existencia de Ac TPO positivos en la madre también se asocia a un mayor de riesgo de aparición de disfunción tiroidea postparto (Premawardhana 2000, Negro 2006) (44,47).

En las gestantes con Ac TPO positivos se recomienda monitorizar la función tiroidea a lo largo del embarazo y postparto (Stagnaro-Green 2011, De-Groot 2012, Lazarus 2014) (21–23).

4.8 REPERCUSIONES OBSTÉTRICAS Y NEONATALES DE LA DISFUNCION TIROIDEA EN EL EMBARAZO

a) Efecto de los distintos tipos de disfunción tiroidea sobre el embarazo

En los últimos años, la evidencia sobre el impacto de la DT sobre el bienestar materno-fetal ha aumentado exponencialmente. Las hormonas tiroideas son indispensables para el correcto desarrollo neurológico del feto. El impacto perjudicial del hipotiroidismo materno en el cerebro fetal en desarrollo se conoce desde hace décadas teniendo en el cretinismo congénito su máximo

exponente. Este se caracteriza por retraso del crecimiento, sordera y deterioro neuropsicológico (Cao 1994) (49).

La presencia de hipotiroidismo clínico en la madre ha demostrado aumentar el riesgo de complicaciones obstétricas (hipertensión arterial del embarazo, preeclampsia, desprendimiento de placenta, hemorragia postparto, aborto) y neonatales (bajo peso, prematuridad, alteración en el desarrollo neurológico) (Haddow 1999, Allan 1999, Pop 1999, Abalovich 2007, Lazarus 2005, Casey 2005) (26,36,50–53). En cuanto al hipotiroidismo subclínico, varios estudios han demostrado su asociación con resultados obstétricos y neonatales adversos (Abalovich 2002, Casey 2005, Negro 2006) (44,54,55). El metanálisis de Boogaard 2011 (56) que recoge 43 estudios, analiza las repercusiones obstétricas del hipotiroidismo subclínico precoz en la gestación, encontrando que este se asocia a un mayor riesgo de pre-eclampsia (OR = 1,7) y a una mayor mortalidad perinatal (OR = 2,7).

La hipotiroxinemia materna aislada es un factor de riesgo asociado a retardo en la maduración neuropsicológica del recién nacido. Estudios epidemiológicos y experimentales han puesto de manifiesto que la hipotiroxinemia materna en el primer trimestre de embarazo, principalmente mediada por el déficit de yodo, implica un incremento del riesgo para un pobre desarrollo neuropsicológico del recién nacido (Pop 1999, Henrichs 2010, Ghassabian 2014) (26,57,58).

El hipertiroidismo clínico se asocia a la presencia de complicaciones obstétricas (desprendimiento de placenta, preeclampsia), neonatales (prematuridad) y aborto (Davis 1989) (59). El hipertiroidismo materno puede además ocasionar alteraciones en el feto, como malformaciones congénitas, disminución del crecimiento, taquicardia, bocio, hidropesía e incluso muerte fetal (LeBeau 2006) (60). El hipertiroidismo subclínico, frecuente en el primer trimestre del embarazo en relación con el efecto supresor de la HCG sobre la TSH, es controvertida pero para la mayoría de autores no se asocia con efectos obstétricos adversos. Leung 1993 (61) demostró una mayor frecuencia de hipertensión del embarazo entre las gestantes con hipertiroidismo subclínico. Esto no se confirmó en el estudio de Casey 2005 (55) en el que no se

registró mayor riesgo de complicaciones maternas ni fetales en las gestantes con hipertiroidismo subclínico.

De forma independiente a la función tiroidea, la presencia de Ac TPO positivos se relaciona con un mayor riesgo de parto prematuro, disfunción tiroidea posparto y aborto espontáneo (Bussen 1995, Stagnaro-Green 2004, Negro 2005, Negro 2007, Poppe 2008, Thangaratnam 2011) (48,62–66). En el metanálisis de Boogaard 2011 (56) que incluía 43 estudios, encontró que la presencia de autoinmunidad tiroidea se asociaba con un mayor riesgo de infertilidad (OR = 1,5), aborto (OR = 3,7) y parto pretérmino (OR = 1,9) además de un mayor riesgo de tiroiditis post parto en la madre (OR = 11,5).

b) Estudios observacionales

Haddow en 1999 (36) fue el primer autor que demostró en un estudio prospectivo controlado, la relación entre el hipotiroidismo subclínico en la madre (TSH por encima del percentil 98) y los peores resultados en el desarrollo neurológico del recién nacido medidos por escala de inteligencia.

Pop 1999 (26) demostró que los hijos de las mujeres con hipotiroxinemia en el primer trimestre de embarazo presentaban un retraso significativo del desarrollo neurológico y psicomotor. Asimismo, Henrichs 2010 (28) estudió a más de 3.600 niños y a sus madres demostrando que la presencia de hipotiroxinemia materna aislada se asociaba a retraso cognitivo. Por el contrario, la existencia de valores elevados de TSH en la madre no se relacionó con menores puntuaciones en los test de valoración cognitiva.

Sin embargo estos resultados no se han reproducido en otros estudios como el de Cleary-Goldman en 2008 (67) que tras estudiar a más de 10.000 gestantes con hipotiroidismo subclínico e hipotiroxinemia materna aislada, no encontró ningún resultado adverso en las gestantes con hipofunción tiroidea leve en comparación con las sanas. Asimismo, el estudio de Casey en 2005 (53), retrospectivo, que incluyó a 17.000 mujeres con hipotiroxinemia no mostró resultados neonatales adversos en los recién nacidos de madres con hipotiroxinemia.

c) Estudios de intervención

La asociación entre la insuficiencia tiroidea materna y el aumento de la morbilidad y la mortalidad perinatal se conoce desde hace muchos años, sin embargo los estudios de intervención al respecto son todavía escasos.

En el caso de la enfermedad tiroidea autoinmune, Negro 2006 (64) estudió el efecto del tratamiento con levotiroxina en gestantes eutiroides con títulos positivos de Ac TPO encontrando una reducción relativa del 72% de los partos prematuros en el grupo de tratamiento. Este resultado apoya los obtenidos previamente por Lazarus en 2005 (68) y Abalovich en 2007 (52). Asimismo, Negro 2006 demostró que el tratamiento con levotiroxina lograba disminuir la tasa de abortos espontáneos con una disminución significativa en los niveles de TSH y una reducción en los niveles de Ac TPO en las mujeres que recibieron levotiroxina antes del parto. Los resultados de Negro 2006 apoyan la realización de cribado universal precoz de DT en el embarazo mediante la determinación de TSH y Ac TPO con objeto de identificar y tratar precozmente a las gestantes con autoinmunidad tiroidea positiva de cara a prevenir el parto prematuro y el aborto espontáneo.

El estudio CATS (Controlled Antenatal Thyroid Study) (Lazarus 2013) (69) es el único estudio randomizado controlado con placebo publicado hasta el momento que estudia el efecto del tratamiento sustitutivo con levotiroxina en gestantes con hipotiroidismo subclínico e hipotiroxinemia. Incluyó a más de 20,000 gestantes de Italia y Reino Unido en la que se realizó cribado de DT en la primera visita obstétrica (edad gestacional media en el momento del cribado 12 semanas). En las gestantes con hipotiroidismo e hipotiroxinemia se inició tratamiento con 150 mcg de levotiroxina (edad gestacional media en el momento de inicio del tratamiento 13 semanas). No se encontraron diferencias en las puntuaciones de los test de desarrollo neurológico aplicados a los niños entre el grupo de tratamiento con respecto al grupo control.

4.9 TRATAMIENTO DE LA DISFUNCION TIROIDEA EN EL EMBARAZO

a) Tratamiento sustitutivo con levotiroxina en el embarazo

El tratamiento sustitutivo con levotiroxina del hipotiroidismo clínico durante el embarazo es una práctica consolidada debido al beneficio demostrado en varios estudios sobre el curso del embarazo y el desarrollo neurocognitivo del feto (Haddow 1999, Allan 2000) (36,50). El tratamiento con levotiroxina debe iniciarse precozmente con objeto de normalizar los valores de TSH lo antes posible.

En el caso del hipotiroidismo subclínico y la enfermedad tiroidea autoinmune con eutiroidismo, el tratamiento sustitutivo con levotiroxina es motivo de gran controversia. El tratamiento de la insuficiencia tiroidea subclínica puede ser beneficioso, especialmente en la reducción de efectos obstétricos adversos (reducción de parto prematuro y aborto espontáneo) (Negro 2006) (44) pero la evidencia al respecto es actualmente limitada. Teniendo en cuenta el potencial beneficio y el mínimo riesgo del tratamiento, la Endocrine Society recomienda el tratamiento sustitutivo con levotiroxina en el hipotiroidismo subclínico (De-Groot 2012) (23). Asimismo, la ETA apoya el tratamiento con levotiroxina en las gestantes con hipotiroidismo subclínico y también en aquellas con hipotiroxinemia aislada de diagnóstico en el primer trimestre de embarazo (Lazarus 2014) (22). La ATA por el contrario, recomienda el tratamiento con levotiroxina en las gestantes con hipotiroidismo subclínico que presenten valores de TSH superiores a 10 mUI/l y/o que asocien títulos positivos de Ac TPO (Stagnaro-Green 2011) (21). La SEEN en consenso con la SEGO recomiendan la valoración clínica para a la hora de valorar el inicio de tratamiento con levotiroxina en caso de la existencia de hipotiroidismo subclínico, especialmente si este se asocia a títulos positivos de Ac TPO.

En las mujeres con hipotiroidismo pregestacional a tratamiento con levotiroxina se recomienda incrementar la dosis habitual en un 25-30% en el momento en el que se conozca el embarazo. De forma ideal, el ajuste de la dosis sustitutiva de levotiroxina para mantener un nivel

de TSH inferior a 2,5 mUI/l debe hacerse antes de la concepción (Stagnaro-Green 2011) (21). Debe tenerse en cuenta que las mujeres con hipotiroidismo autoinmune pueden tener una reserva residual, en comparación con las que presentan hipotiroidismo post-radioyodo o tras una tiroidectomía en las que la mayor demanda funcional del embarazo solo puede suplirse de forma exógena.

En toda gestante a tratamiento con levotiroxina deben monitorizarse los niveles de TSH y la T4L a lo largo del embarazo, cada 4 semanas en la primera mitad del embarazo y al menos una vez entre las semanas 26 y 32, titulando la dosis de levotiroxina para mantener dichos niveles dentro de los intervalos de referencia recomendados para cada trimestre de embarazo. Tras el parto, las gestantes a tratamiento previo con levotiroxina deben volver a su dosis habitual. Asimismo, se recomienda realizar un control de TSH 6 semanas postparto (Stagnaro-Green 2011) (21).

El tratamiento de la hipotiroxinemia materna aislada es controvertido. La principal medida a adoptar es garantizar un adecuado aporte de yodo, especialmente en zonas con déficit de yodo. La ausencia de evidencia que avale el potencial efecto beneficioso del tratamiento con levotiroxina sobre el curso del embarazo y sobre el desarrollo neurológico del recién nacido condiciona que el tratamiento con levotiroxina no se recomiende de forma general (Stagnaro-Green 2011) (21). Sin embargo, la ETA en su guía de manejo de la disfunción tiroidea subclínica en el embarazo 2014 (Lazarus 2014) (22) recoge que el tratamiento con levotiroxina puede considerarse en caso de hipotiroxinemia aislada de diagnóstico en el primer trimestre de embarazo, dada su asociación con la disfunción neuropsicológica del recién nacido. En caso de hipotiroxinemia de diagnóstico en el segundo o tercer trimestre, no se recomienda tratamiento con levotiroxina.

b) Tratamiento con antitiroideos en el embarazo

El hipertiroidismo gestacional es una entidad fisiológica del embarazo y no requiere tratamiento, no estando indicado el empleo de fármacos antitiroideos (Goldman 2011) (70,71).

En el tratamiento médico con antitiroideos de la Enfermedad de Graves-Basedow en la gestación, se debe emplear la mínima dosis necesaria para mantener la T4L en el rango alto de la normalidad o moderadamente por encima (Stagnaro-Green 2011) (21). Los tres antitiroideos disponibles (Metimazol, Carbimazol y Propiltiouracilo) atraviesan la placenta y pueden causar hipotiroidismo fetal. El Metimazol y el Carbimazol pueden dar lugar a la aparición en el feto de aplasia cutis, atresia de coanas y atresia esofágica (Bachrach 1984, Yoshihara 2012) (70,71). El fármaco de elección en el primer trimestre de embarazo es el Propiltiouracilo por carecer de efecto teratógeno. En el segundo y tercer trimestres, el Metimazol y el Carbimazol son los antitiroideos de elección tras la documentación en los últimos años de casos de hepatitis tóxica por Propiltiouracilo (Chattaway 2007, Cassina 2012, Yoshihara 2012) (71–73). En las gestantes que precisen antitiroideos se deben monitorizar estrechamente los niveles de TSH y T4L cada 2-6 semanas (Stagnaro-Green) (21).

c) Tratamiento con Selenio en el embarazo

La evidencia disponible sobre el efecto antiinflamatorio del oligoelemento selenio en la enfermedad tiroidea autoinmune ha aumentado considerablemente en los últimos años (Gatner 2002, Duntas 2003) (74,75). El tratamiento con selenio en el embarazo se asocia con la disminución de los títulos de Ac TPO y con la reducción del riesgo de presentar tiroiditis postparto (Negro 2006) (65). Sin embargo, y a la espera del aumento de evidencia al respecto, en el momento actual la suplementación con selenio en el embarazo no está recomendada (Stagnaro-Green 2011) (21).

4.10 EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ALTERACIONES FUNCIONALES TIROIDEA EN EL EMBARAZO

a) Contexto

Las alteraciones funcionales tiroideas y la presencia de enfermedad tiroidea autoinmune son patologías altamente prevalentes en mujeres en edad gestacional (Canaris 2000, Hollowell 2002) (76,77). Sin embargo, frecuentemente son desconocidas dado su carácter oligosintomático. El embarazo es un período de riesgo para desarrollar insuficiencia tiroidea dada la sobrecarga funcional a la que se expone al tiroides. Los trastornos funcionales tiroideos constituyen la segunda endocrinopatía más frecuente del embarazo, después de la diabetes gestacional. En el postparto, son también frecuentes los trastornos tiroideos en relación con la reactivación de la respuesta inmune que acontece en los primeros meses tras el alumbramiento (Glinoeer 1993) (6).

La evidencia disponible sobre la epidemiología de la disfunción tiroidea en el embarazo es heterogénea. Los criterios utilizados en los distintos estudios para definir disfunción tiroidea son muy variables así como los distintos métodos analíticos y rangos de referencia de hormonas tiroideas aplicados. Son pocos los autores que analizan la prevalencia de disfunción tiroidea incluyendo hipotiroidismo, hipertiroidismo e hipotiroxinemia materna aislada. En muchos casos, se incluyen únicamente hipotiroidismo e hipertiroidismo en la definición de disfunción tiroidea. En otros casos, se incluye también la enfermedad tiroidea autoinmune con eutiroidismo como alteración funcional tiroidea del embarazo.

b) Disfunción tiroidea global y sus subtipos en distintas series

Varios autores han estudiado la prevalencia global de disfunción tiroidea incluyendo los tres subtipos (hipotiroidismo, hipertiroidismo e hipotiroxinemia aislada). Wang 2011 (78) realizó un extenso estudio epidemiológico incluyendo 2899 gestantes chinas encontrando una prevalencia global de disfunción tiroidea del 10,2% que se dividía en hipotiroidismo 7,5%, hipertiroidismo 1,8% e hipotiroxinemia aislada 0,9%. Chang 2011 (79) en Boston describió una

prevalencia de DT del 9,4% (hipotiroidismo 6,7%, hipertiroidismo 1,8% e hipotiroxinemia 0,9%) y Vaidya 2007 (80) en el Reino Unido describió una prevalencia de DT del 6,1% (hipotiroidismo 2,6%, hipertiroidismo 1,9% e hipotiroxinemia aislada 1,6%).

En España varios autores han publicado series sobre la prevalencia de la disfunción tiroidea en el primer trimestre de embarazo. García Mayor 1999 (81) en un estudio realizado en Vigo en 691 gestantes encontró una prevalencia de hipotiroidismo del 9,4% y de hipertiroidismo del 6,7%. En el estudio de González Mateo 2011 (82) realizado en Castilla León en 1125 gestantes, la prevalencia de hipotiroidismo fue del 4,7%, la de hipertiroidismo del 3,9% y la de hipotiroxinemia aislada del 1,1%. López Espinosa 2009 (83) estudió a 157 gestantes en Valencia objetivando una prevalencia de hipotiroidismo del 3,2% y del hipertiroidismo del 1,9%. En la extensa serie de Aguayo 2013 (84) que incluyó a 2014 gestantes del País Vasco, la prevalencia de hipotiroidismo fue del 15,3% y de hipertiroidismo del 1%.

4.11 DETECCIÓN DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA EN EL EMBARAZO

a) Estrategia de cribado

Para la identificación de disfunción tiroidea en el embarazo podemos realizar cribado universal en el conjunto de gestantes o cribado selectivo en gestantes de riesgo para desarrollar disfunción tiroidea. Las gestantes de riesgo son aquellas que presentan algún factor de riesgo. Tanto la ATA (21) como la Endocrine Society (23) definen los mismos factores de riesgo entre los que están la edad materna igual o superior a 30 años, la historia personal o familiar de enfermedad tiroidea, la presencia de otras enfermedades autoinmunes o de síntomas de disfunción tiroidea y los antecedentes obstétricos adversos (infertilidad, parto pretérmino o aborto) entre otros. Sin embargo, debemos señalar que estos son factores de riesgo de hipotiroidismo no relacionándose con un mayor riesgo de presentar hipertiroidismo o hipotiroxinemia materna aislada.

El método de cribado de elección para la detección de disfunción tiroidea en el embarazo es motivo de controversia entre la comunidad científica (Vila 2014) (85). Las principales sociedades internacionales, ATA y Endocrine Society, recomiendan el cribado selectivo mediante la búsqueda activa de casos en gestantes de riesgo (21,23). La escasa evidencia sobre el impacto del cribado universal y del tratamiento sustitutivo con levotiroxina en caso de las alteraciones funcionales tiroideas subclínicas en la disminución de complicaciones obstétricas y neonatales condiciona este planteamiento. En España, la SEEN en colaboración con la SEGO recomiendan la realización de cribado sistemático de disfunción tiroidea en el embarazo con objeto de garantizar la adecuada identificación precoz y tratamiento del hipotiroidismo clínico (86). Recientemente, la European Thyroid Association (ETA), en su guía sobre manejo de la disfunción tiroidea subclínica durante el embarazo (22) aunque no establece la recomendación sistemática de cribado, recoge que la mayoría de los autores de la guía apoyan la realización de cribado en base al potencial efecto del tratamiento con levotiroxina en caso de hipotiroidismo clínico y el bajo rendimiento del cribado selectivo.

b) Test de cribado

El test de elección para el cribado de la disfunción tiroidea en el embarazo, recomendado tanto por las sociedades científicas internacionales (ATA, Endocrine Society, ETA) (21–23) como nacionales (SEEN-SEGO) (86), es la determinación de TSH. Para su correcta interpretación deben aplicarse rangos específicos de referencia para población gestante, estratificados por trimestres.

La determinación de T4L no se recomienda de forma sistemática en el cribado de disfunción tiroidea en el embarazo (21–23,86). La ausencia de valores de referencia de consenso de T4L en el embarazo unida a las limitaciones y la variabilidad que presenta su determinación en el embarazo, condicionan esta postura. Asimismo, la determinación de Ac TPO no se incluye en los protocolos de cribado (21–23,86). La determinación de T4L y Ac TPO se recomienda para completar el estudio de función tiroidea en caso de alteración de la TSH (21–23,86).

5. JUSTIFICACIÓN

La evidencia disponible sobre la prevalencia de las alteraciones funcionales tiroideas en el embarazo es muy heterogénea. Estudios recientes realizados en distintos países, muestran tasas de prevalencia elevadas, incluso en áreas suficientemente yodadas.

Existe una gran controversia en cuanto al método de cribado de elección, universal o selectivo, para el despistaje de disfunción tiroidea en el embarazo, no existiendo estudios que comparen ambas estrategias en población española. Asimismo, el test diagnóstico a utilizar y su interpretación en la mujer gestante son también controvertidos. La existencia de todos estos interrogantes hace que en la práctica clínica habitual, el manejo de esta patología en el embarazo sea heterogéneo y a menudo subóptimo.

En España, los datos sobre la epidemiología de la disfunción tiroidea en el embarazo son igualmente heterogéneos. Recientemente la SEEN y la SEGO han desarrollado un consenso en el que defienden la realización de cribado universal de disfunción tiroidea en el embarazo. Para reforzar la implementación de cribado sistemático de las alteraciones funcionales tiroideas en la gestación dentro de los programas de salud de las distintas Comunidades Autónomas de nuestro país, es necesario disponer de datos actualizados sobre la epidemiología de la disfunción tiroidea en el embarazo en España. Asimismo, se necesita conocer la efectividad de la aplicación de los distintos métodos de cribado en nuestro entorno.

De esta necesidad surgió este estudio epidemiológico, en el que se estima la prevalencia de disfunción tiroidea precoz en el embarazo en un Área Sanitaria suficientemente yodada del norte de España, mediante la aplicación de un protocolo específico de cribado universal y utilizando intervalos específicos de referencia de TSH y T4L.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo principal

Estimar la prevalencia de disfunción tiroidea en el primer trimestre de embarazo.

6.2 Objetivos específicos

- Verificar si la edad materna es un factor de riesgo para desarrollar disfunción tiroidea en el embarazo.
- Analizar la prevalencia de autoinmunidad tiroidea en gestantes con disfunción tiroidea.
- Evaluar la efectividad del cribado universal frente a la búsqueda activa de casos en el diagnóstico de disfunción tiroidea en la gestación.

7. SUJETOS Y MÉTODOS

7.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL ESTUDIO

a) Diseño del estudio

- Se realizó un estudio epidemiológico, descriptivo, transversal.
- El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Central de Asturias.

b) Ámbito del estudio

- El estudio se realizó en el Área Sanitaria IV de Asturias, con cabecera en Oviedo.
- Asturias es una región suficientemente yodada como se ha puesto de manifiesto en varios estudios (Delgado 2000, Riestra 2012) (18,19).
- El estudio fue desarrollado por el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Central de Asturias en colaboración con los Servicios de Ginecología y Obstetricia y Servicio de Bioquímica Clínica así como de los siete centros de Atención antenatal de los Centros de Atención Primaria adheridos al hospital.

c) Población y período de estudio

- Gestantes residentes en el Área Sanitaria IV de Asturias en las que se hubiera realizado cribado universal de disfunción tiroidea (determinación de TSH y T4L en el laboratorio del Hospital Universitario Central de Asturias) en el primer trimestre de embarazo (edad gestacional igual o inferior a 13 semanas), entre abril de 2010 y marzo de 2011.

d) Criterios de inclusión

- Gestantes residentes en el Área Sanitaria IV de Asturias.

- Gestación registrada entre abril de 2010 y marzo de 2011.
- Realización de cribado de disfunción tiroidea (determinación de TSH y T4L) en el laboratorio del Hospital Universitario Central de Asturias.
- Edad gestacional en el momento de realización del cribado igual o inferior a 13 semanas.

e) Criterios de exclusión

- Edad materna inferior a 16 años.
- Incumplimiento de los criterios de inclusión.

f) Variables clínicas estudiadas

- En el conjunto de gestantes a estudio:
 - Edad materna.
 - Edad gestacional en el momento de realización de la analítica de cribado.
- En el subgrupo de gestantes con disfunción tiroidea valoradas en consulta de Endocrinología:
 - Presencia de factores de riesgo de disfunción tiroidea según los recogidos en la guía de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) 2011 sobre manejo de la patología tiroidea en el embarazo. Los factores de riesgo estudiados fueron:
 - Edad materna ≥ 30 años
 - Síntomas de disfunción tiroidea
 - Historia de aborto o parto pretérmino
 - Historia de disfunción tiroidea
 - Historia familiar de disfunción tiroidea
 - Historia de radioterapia de cabeza o cuello
 - Infertilidad

- Ac TPO positivos
- Bocio
- Historia de DM tipo 1 u otras enfermedades autoinmunes
- Índice de masa corporal (IMC) ≥ 40 Kg/m²
- Tratamiento con Amiodarona o Litio o exposición reciente a contrastes yodados

g) Variables analíticas estudiadas

- En el conjunto de gestantes a estudio:
 - TSH y T4L (analítica de cribado).
- En el subgrupo de gestantes con cribado positivo:
 - Se determinaron además los títulos de Ac TPO (realizados en la misma muestra de la analítica de cribado).

7.2 PROTOCOLO DEL ESTUDIO

En el estudio se aplicó el protocolo de cribado universal de disfunción tiroidea del Área Sanitaria IV de Asturias.

Desde el laboratorio de Bioquímica Clínica del HUCA se seleccionaron todas las gestantes en las que se hubiera realizado determinación de TSH y T4L (código diagnóstico “gestación”) a lo largo del período de estudio. Entre estas, se seleccionaron 2509 gestantes que cumplían los criterios de inclusión. La recogida de datos se realizó de forma consecutiva y sistemática utilizando formularios específicos en formato electrónico.

En la primera visita obstétrica, coincidiendo con el diagnóstico de embarazo, se solicitaba la analítica de cribado de disfunción tiroidea (determinación de TSH y T4L en plasma venoso). En dicha analítica se utiliza el código gestación señalando las semanas de embarazo calculadas

por fecha de última regla. En los casos de cribado positivo (TSH y/o T4L fuera del rango de referencia) se determinaban de forma automática en la misma muestra los Ac TPO.

Las gestantes con cribado positivo eran derivadas de forma preferente a la consulta de tiroides y embarazo del servicio de Endocrinología del Hospital Universitario Central de Asturias. Además, siguiendo las indicaciones estipuladas en el protocolo, en caso de hipotiroidismo se iniciaba tratamiento sustitutivo con levotiroxina según la siguiente pauta: si el valor de TSH estaba por encima del rango superior de normalidad del primer trimestre del embarazo se inicia tratamiento con levotiroxina, 50 mcg/día si la TSH no superaba 15 mUI/l y con 100 mcg/día si la TSH igualaba o superaba 15 mUI/l. Para el resto de alteraciones se derivaba a Endocrinología sin iniciar tratamiento específico. El médico o matrona que derivaba a la gestante rellenaba un formulario en el que se registraban datos de filiación de la paciente (nombre, número de historia clínica, Centro de Salud de origen), demográficos (fecha de nacimiento), obstétricos (fecha de última regla, semana de gestación y fecha probable de parto), antecedentes de patología tiroidea pregestacional, consumo de sal yodada, tratamiento con suplemento yodado, levotiroxina o fármacos anti-tiroideos (incluyendo dosis y fecha de inicio de los mismos) así como el resultado de la analítica de cribado (TSH y T4L) y la fecha de realización de la misma.

En la primera valoración en la consulta de tiroides y embarazo del Servicio de Endocrinología se completaba la historia clínica registrando la presencia de factores de riesgo de hipotiroidismo según la guía de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) 2011 sobre manejo de la patología tiroidea en el embarazo y postparto. Se recogió información sobre antecedentes personales y familiares de patología tiroidea y autoinmune, antecedentes obstétricos (historia de abortos, partos prematuros, infertilidad), tratamiento con Amiodarona o Litio o exposición reciente a contrastes yodados, historia de radioterapia cervical así como datos de exploración física (presencia de bocio, frecuencia cardíaca, peso, talla, IMC). Además, se solicitaba una analítica de confirmación que incluía determinación de TSH, T4L, fracción libre de triyodotironina (T3L) así como anticuerpos TPO y/o TSI, en función del tipo de alteración funcional tiroidea. En caso de confirmarse disfunción tiroidea se iniciaba o ajustaba el tratamiento específico y se programaba nuevo control analítico en 1 mes. Los siguientes controles analíticos

se realizaban a criterio del Endocrinólogo responsable. En las gestantes que habían presentado disfunción tiroidea se realizaba una valoración de la función tiroidea (determinación de TSH y T4L) entre 2 y 3 meses postparto.

7.3 DETERMINACIONES DE LABORATORIO

Se determinaron los niveles de TSH y T4L en plasma venoso en el conjunto de gestantes incluidas en el estudio. En las gestantes con cribado positivo, en la misma muestra, se determinaron los niveles de Ac TPO.

Todas las determinaciones analíticas se realizaron en el laboratorio del Hospital Universitario Central de Asturias.

Las concentraciones de TSH, T4L y Ac TPO se analizaron usando un quimioinmunoensayo (Modular Analytics E170, Roche). La sensibilidad funcional del ensayo de TSH fue 0,014 mUI/l. Los coeficientes de variación (CV) intraensayo de la TSH, T4L y Ac TPO fueron 1,2%, 1,9%, y 5,5%, respectivamente. Los CV interensayo para los niveles bajo y alto de TSH, T4L y Ac TPO fueron 2,3-1,7%, 2,5-2,8% y 4,1-6,4%, respectivamente. El rango de referencia para los títulos de Ac TPO fue de 34 UI/l (positivo >34 UI/l). Los niveles de referencia de TSH y T4L específicos para el primer trimestre de embarazo facilitados por el fabricante fueron TSH 0,33-4,59 mUI/l y T4L 0,94-1,53 ng/dl (12,05-19,6 pmol/l), calculados en una muestra de 418 gestantes alemanas.

Para la evaluación de los marcadores de función tiroidea se aplicaron valores de referencia poblacionales específicos previamente determinados en un estudio realizado en 2009. En dicho estudio se incluyeron 98 gestantes sanas, en el primer trimestre de embarazo (edad gestacional igual o inferior a 13 semanas) del Área Sanitaria IV de Asturias, suficientemente yodadas y con anticuerpos antitiroideos negativos (Ac TPO y Ac anti-tiroglobulina). Se definieron como normales los valores comprendidos entre los percentiles 2,5 y 97,5.

Los valores de referencia para el primer trimestre de embarazo obtenidos fueron:

- TSH 0,20-4,50 mUI/l.
- T4L 0,99-1,44 ng/dl.

Según los valores de TSH y T4L obtenidos en la analítica de cribado se considerando las siguientes categorías:

- Cribado negativo: TSH entre 0,2 y 4,5 mUI/l y T4L entre 0,99 y 1,44 ng/dl.
- Cribado positivo: TSH <0,20 mUI/l o TSH >4,50 mUI/l o T4L <0,99 ng/dl.
 - Hipotiroidismo clínico: TSH >4,50 mUI/l y T4L <0,99 ng/dl.
 - Hipotiroidismo subclínico: TSH >4,50 mUI/l y T4L entre 0,99 y 1,44 ng/dl.
 - Hipertiroidismo clínico: TSH <0,20 mUI/l y T4L > 1,44 ng/dl.
 - Hipertiroidismo subclínico: TSH <0,20 mUI/l y T4L entre 0,99 y 1,44 ng/dl.
 - Hipotiroidinemia materna aislada: TSH entre 0,2 y 4,5 mUI/l y T4L <0,99 ng/dl.

7.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

a) Análisis de datos

En el análisis estadístico se utilizó inferencia clásica (frecuentista). Se empleó el paquete estadístico Stata/IC (versión 13.1). Los gráficos se realizaron con el paquete estadístico R (87).

Para comprobar la normalidad de la distribución de TSH y T4L se empleó el test de Shapiro-Wilk. Los valores de TSH fueron transformados mediante un logaritmo natural para obtener una variable de distribución normal en el análisis de regresión lineal.

Se consideró estadísticamente significativo un valor $P \leq 0,05$.

b) Análisis descriptivo de los datos

Se realizó un análisis descriptivo de las variables cuantitativas estudiadas calculando medias y medianas como medidas de tendencia central y desviaciones estándar (DS) como medida de dispersión. Para las hormonas tiroideas se calcularon asimismo los percentiles 2,5, 50 y 97,5 como medidas de posición.

c) Análisis de la prevalencia de disfunción tiroidea y sus subtipos

Se realizó una estimación de la prevalencia de disfunción tiroidea global y sus subtipos (hipotiroidismo, hipertiroidismo e hipotiroxinemia aislada). Se definieron los Intervalos de Confianza del 95% (IC 95%).

d) Análisis de la edad materna

La relación entre la edad materna (variable continua) y los valores de TSH y T4L en el cribado se analizaron mediante un modelo de regresión lineal.

Posteriormente se categorizó la edad materna como variable binaria (gestantes <30 años y gestantes ≥ 30 años). Para comparar las medias de TSH y T4L en los dos grupos de edad se utilizó la prueba T de Student (prueba T-Student). Para evaluar la posible influencia de la edad en la prevalencia global de disfunción tiroidea y de cada uno de los tres subtipos de disfunción tiroidea

(hipotiroidismo, hipertiroidismo e hipotiroxinemia), se estimaron regresiones logísticas independiente entre la edad maternal (binaria) y cada uno resultados. Se obtuvieron las odds ratio (OR) de prevalencia para cada una de las disfunciones.

e) Análisis de autoinmunidad tiroidea (Ac TPO)

Se realizó una estimación de la prevalencia de autoinmunidad tiroidea positiva entre las gestantes con disfunción tiroidea definiendo un IC 95%.

Para evaluar la posible influencia de la presencia de Ac TPO en los tres subtipos de disfunción tiroidea (hipotiroidismo, hipertiroidismo e hipotiroxinemia) se estimaron regresiones logísticas independiente entre la presencia o ausencia de Ac TPO (binaria) y cada uno resultados obteniendo las OR para cada una de las disfunciones. Asimismo, se utilizó un modelo de regresión logística para evaluar la presencia de Ac TPO en los dos grupos de edad (gestantes <30 años y gestantes ≥ 30 años).

f) Análisis de los factores de riesgo de disfunción tiroidea

Se estimó la presencia de factores de riesgo de hipotiroidismo en el subgrupo de gestantes valoradas en Consulta de Endocrinología. Posteriormente se consideraron dos categorías de riesgo (gestantes sin factores de riesgo y gestantes con algún factor de riesgo). Para comparar las medias de TSH y T4L en los dos grupos de riesgo se utilizó la prueba T-Student.

Para evaluar la posible influencia de la presencia de factores de riesgo en los tres subtipos de disfunción tiroidea (hipotiroidismo, hipertiroidismo e hipotiroxinemia) se estimaron regresiones logísticas independientes entre la presencia o ausencia de factores de riesgo (binaria) y cada uno resultados obteniendo las OR para cada una de las disfunciones. Mediante un modelo de regresión logística se estimó la asociación de los diferentes factores de riesgo con la presencia de hipotiroidismo.

8. RESULTADOS

8.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO

a) Definición de la población de estudio

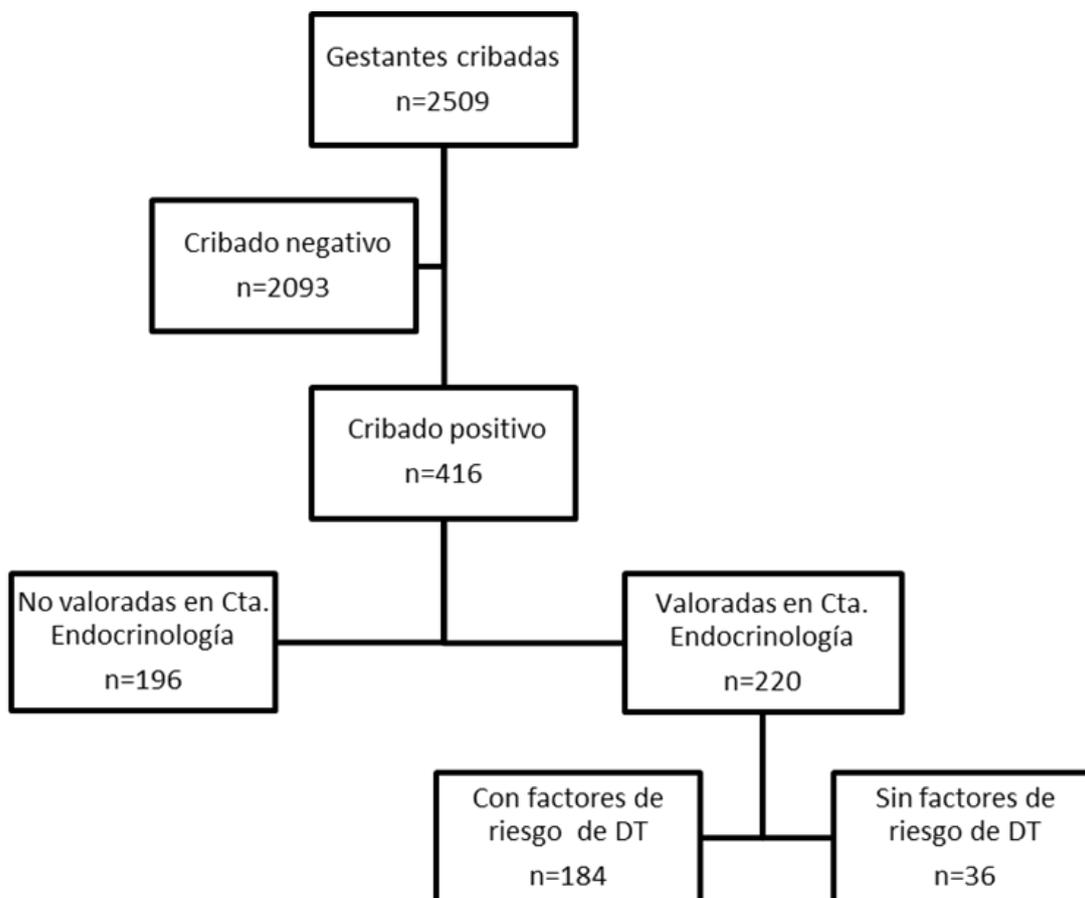
A lo largo de los 12 meses de estudio, se realizó cribado universal de DT en el primer trimestre de embarazo en 2509 gestantes residentes en el Área Sanitaria IV de Asturias en las que se determinaron los niveles de TSH y T4L en un mismo laboratorio de referencia aplicando intervalos específicos de hormonas tiroideas (**Tabla 1**).

Tabla 1. Intervalos de referencia de TSH y T4L para gestantes en el primer trimestre del Área Sanitaria IV de Asturias.

TSH (mUI/l)	T4L (ng/dl)
0,20-4,50	0,99-1,44

El cribado fue positivo en 416 gestantes y negativo en 2093. De las 416 gestantes con cribado positivo para DT, 220 gestantes (53%), fueron valoradas en consulta de Endocrinología (CE). El resto de las gestantes con cribado positivo, 196 gestantes (47%), no fueron valoradas en CE, bien porque no se derivaron desde los centros de atención antenatal o porque no acudieron a la CE. El diagrama de flujo del estudio se resume en la **Figura 1**.

Figura 1. Diagrama de flujo del estudio.



Cta.: Consulta, DT: disfunción tiroidea

b) Grupo total y análisis por subgrupos

En el conjunto total de gestantes sometidas a cribado universal, se estimó la prevalencia global de DT y sus subtipos y se analizó la relación entre la edad materna y el riesgo de presentar DT.

En el subgrupo de gestantes con cribado positivo se estimó la prevalencia de Ac TPO positivos.

En el subgrupo de gestantes con cribado positivo valoradas en CE se estimó la presencia de FR de DT.

8.2 PREVALENCIA DE DISFUNCIÓN TIROIDEA Y SUS SUBTIPOS

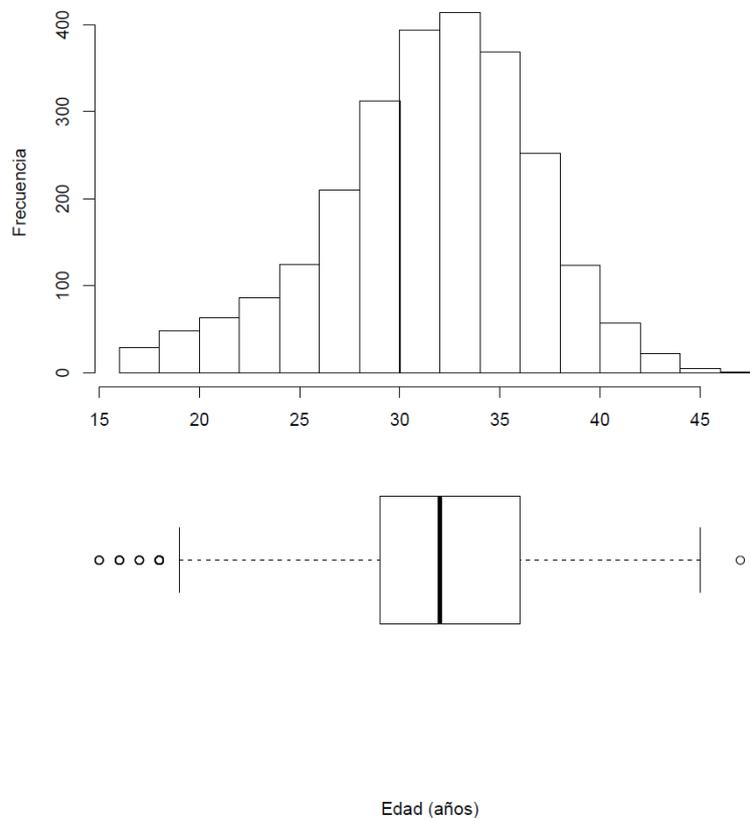
a) Resultados generales del cribado universal

Se realizó cribado universal de DT en el primer trimestre de embarazo en 2509 gestantes en las que se determinaron los niveles de TSH y T4L.

La edad gestacional media en el momento de realización del cribado fue de 8 semanas (DS 2, rango 4-13 semanas).

La edad media de las gestantes fue 32 años (DS 5, rango 16-47). El 72% de las gestantes cribadas tenía 30 años o más. La distribución de la edad materna se muestra en el **Gráfica 1**.

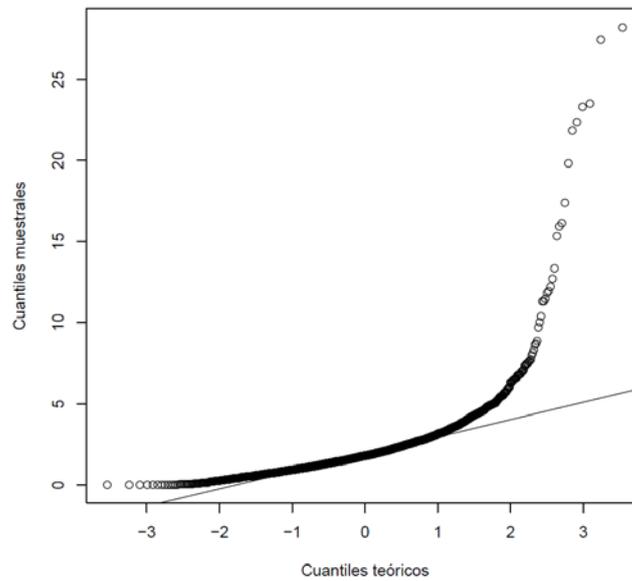
Gráfica 1. Histograma y diagrama de caja de la edad materna.



b) Normalidad de TSH y T4L

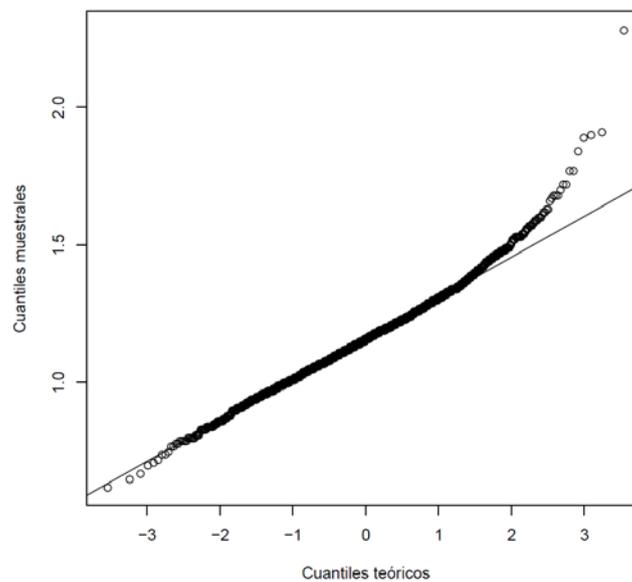
Comprobada la normalidad de la TSH mediante el test de Shapiro-Wilk, la distribución de TSH no sigue una distribución normal ($P < 0,001$).

Gráfica 2. Gráfica Cuantil-cuantil (normal QQ-plot) de TSH.



Comprobada la normalidad de la T4L mediante el test de Shapiro-Wilk, la distribución de T4L no sigue una distribución normal ($P < 0,001$).

Gráfica 3. Gráfica Cuantil-cuantil (normal QQ-plot) para T4L.



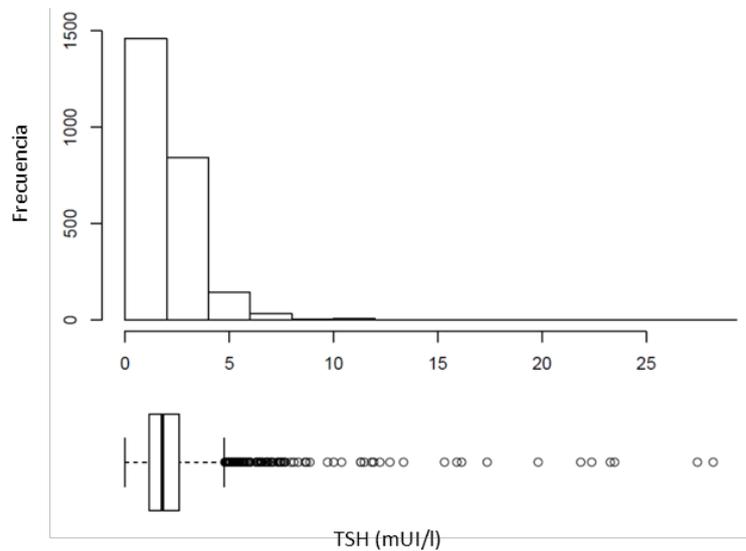
c) Resultados de TSH en el cribado

El valor de la media de TSH en el conjunto de gestantes cribadas fue 2,15 mUI/l (DS 1,91; mínimo 0,01 mUI/l; máximo 28,22 mUI/l).

Entre las gestantes con cribado positivo, el valor de la media de TSH en el cribado fue 3,69 mUI/l (DS 3,84).

Los valores correspondientes a los percentiles 2,5, 50 y 97,5 de la TSH en el conjunto de gestantes cribadas se muestran en la **Tabla 2**.

Gráfica 4. Histograma y diagrama de caja de la TSH en el cribado.



d) Resultados de T4L en el cribado

La media de T4L en el conjunto de gestantes cribadas fue 1,16 ng/dl (DS 0,16; mínimo 0,62 ng/dl, máximo 2,28 ng/dl). Los valores correspondientes a los percentiles 2,5, 50 y 97,5 de la T4L en el conjunto de gestantes cribadas se muestran en la **Tabla 2**.

Entre las gestantes con cribado positivo, la media de T4L fue 1,02 ng/dl (DS 0,21).

Gráfica 5. Histograma y diagrama de caja de la T4L en el cribado.

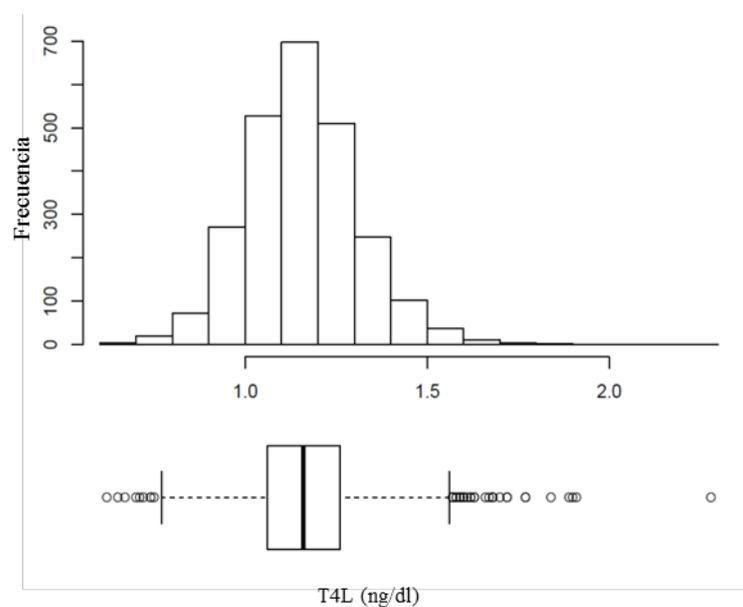


Tabla 2. Distribución de TSH y T4L en el primer trimestre en el conjunto de gestantes cribadas.

	n	TSH (mUI/l)			T4L (ng/dl)		
		p2,5	Mediana	p97,5	p2,5	Mediana	p97,5
Total gestantes cribadas	2509	0,28	1,79	5,91	0,87	1,16	1,49
Gestantes con cribado positivo	416	0,02	2,70	15,68	0,77	0,96	1,64
Gestantes con cribado negativo	2093	0,41	1,72	4,01	1,01	1,19	1,48

p: percentil

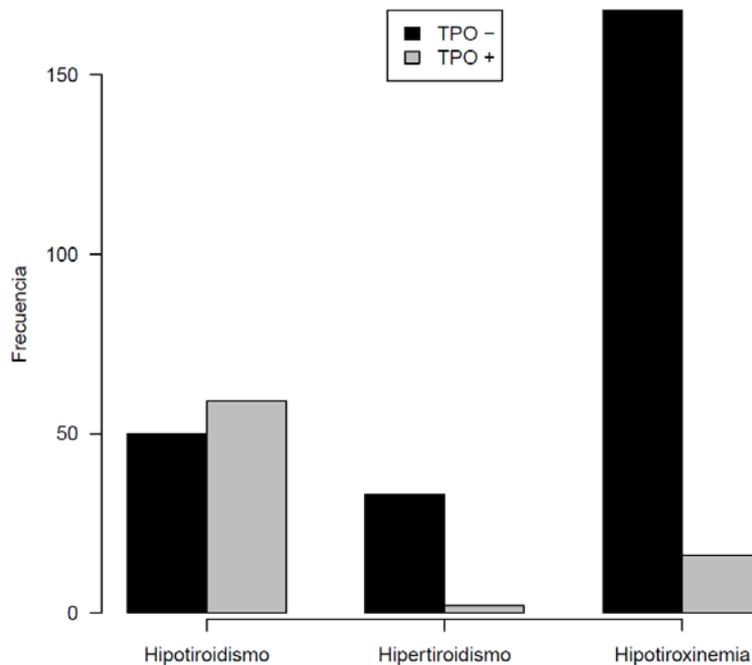
8.3 AUTOINMUNIDAD TIROIDEA EN LAS GESTANTES CON DISFUNCIÓN TIROIDEA

Se determinaron los títulos de Ac TPO en 328 de las 416 gestantes con DT (78,8%) de las cuales 77 (23,5%) presentaron un resultado positivo. En 84 de las 416 gestantes con DT no se determinaron los niveles de Ac TPO por un error en el laboratorio.

a) Autoinmunidad tiroidea positiva según subtipo de disfunción tiroidea

Por subgrupos de DT, se determinaron los títulos de Ac TPO en 109 gestantes con hipotiroidismo, 35 con hipertiroidismo y 184 con hipotiroxinemia. Se detectaron títulos positivos de Ac TPO en 59 gestantes con hipotiroidismo (31 con hipotiroidismo clínico y 28 con hipotiroidismo subclínico), en 2 con hipertiroidismo y en 16 con hipotiroxinemia, porcentaje de autoinmunidad positiva en cada subgrupo 54% (70,5% hipotiroidismo clínico y 43,1% hipotiroidismo subclínico) 6% y 9%, respectivamente, (Chi-cuadrado, $P < 0,01$).

Gráfica 6. Gestantes con Ac TPO positivos según el subtipo de disfunción tiroidea.

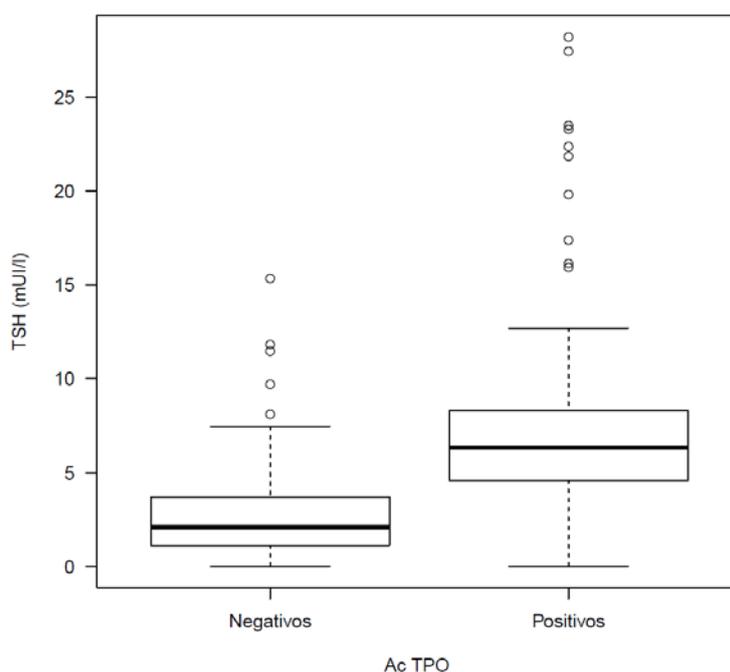


b) TSH y T4L según categoría de autoinmunidad tiroidea

La media de TSH en el grupo con Ac TPO positivos fue 7,80 mUI/l y en el grupo con Ac TPO negativos fue 2,65 mUI/l, (IC 95% de la diferencia de medias – 6,58 a – 3,72; prueba T-Student, $P < 0,001$) (Gráfica 7).

La media de T4L en el grupo con Ac TPO positivos fue 0,99 ng/dl y en el grupo con Ac TPO negativos fue 1,02 ng/dl, (IC 95% de la diferencia de medias – 0,03 a 0,08; prueba T-Student, $P = 0,4$).

Gráfica 7. Distribución de TSH en las gestantes con Ac TPO negativos y positivos.



c) Autoinmunidad tiroidea y riesgo de presentar alteraciones funcionales tiroideas

La presencia de Ac TPO se asoció con un mayor riesgo de presentar TSH elevada (OR = 13,1; IC 95% 6,9-25,5; $P < 0,001$) y con un menor riesgo de presentar TSH suprimida (OR = 0,18; IC 95% 0,02-0,73; $P = 0,01$) sin afectar al riesgo de presentar T4L baja (OR = 0,6; IC 95% 0,4-1,1; $P = 0,1$).

8.4 RESULTADOS GENERALES DEL CRIBADO

a) Resumen de resultados del cribado

Del total de 2059 gestantes cribadas, 416 mujeres presentaron un cribado positivo para DT, correspondiente al 16,6%, incluyendo 137 mujeres (5,5%) con cribado positivo por TSH elevada, 43 (1,7%) con cribado positivo por TSH suprimida y 236 (9,4%) con cribado positivo por T4L baja coincidiendo con TSH normal. Los resultados del cribado se resumen en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Resumen de resultados del cribado universal.

	Número de mujeres (porcentaje)
Total gestantes	2509
Cribado negativo	2093 (83,4%)
Cribado positivo	416 (16,6%)
Hipotiroidismo (TSH >4,50 mUI/l)	137 (5,5%)
Hipotiroidismo clínico (T4L <1,99 ng/dl)	47 (1,9%)
Hipotiroidismo subclínico (T4L ≥0,99 y ≤1,44 ng/dl)	90 (3,6%)
Hipertiroidismo (TSH <0,20 mUI/l)	43 (1,7%)
Hipertiroidismo clínico (T4L >1,44 ng/dl)	23 (0,9%)
Hipertiroidismo subclínico (T4L ≥0,99 y ≤1,44 ng/dl)	20 (0,8%)
Hipotiroidinemia aislada (T4L <0,99 ng/dl, TSH ≥0,20 y ≤4,50 mUI/l)	236 (9,4%)

Intervalos de referencia aplicados de TSH y T4L: TSH 0,20-4,50 mUI/l, T4L 0,99-1,44 ng/dl (12,05-19,6 pmol/litro).

b) Prevalencia global de disfunción tiroidea y sus subtipos

La prevalencia de DT global fue 16,6% (IC 95% 15,1-18,0).

La prevalencia de cada subtipo de DT fue:

- Hipotiroidismo 5,5% (IC 95% 4,6-6,3).
 - Hipotiroidismo clínico 1,9% (IC 95% 1,3-2,4).
 - Hipotiroidismo subclínico 3,6% (IC 95% 2,9-4,3).
- Hipertiroidismo 1,7% (IC 95% 1,2-2,2).
 - Hipertiroidismo clínico 0,9% (IC 95% 0,5-1,3).
 - Hipertiroidismo subclínico 0,8% (IC 95% 0,4-1,1).
- Hipotiroidismo materno aislado 9,4% (IC 95% 8,3-10,5).

c) Resultados del cribado aplicando el punto de corte superior de TSH de 2,5 mUI/l

La aplicación del punto de corte de TSH de 2,5 mUI/l recomendado por las sociedades científicas para la interpretación de la TSH en gestantes en el primer trimestre de embarazo, supondría un incremento considerable en el número de gestantes diagnosticadas de hipotiroidismo. El número de gestantes con hipotiroidismo pasaría de 137 (5,5% del total de gestantes cribadas) a 692 (27,6% del total de gestantes cribadas), cinco veces superior a lo encontrado aplicando un punto de corte de TSH específico para la población y método de laboratorio aplicado.

8.5 ANALISIS DE EDAD MATERNA COMO FACTOR DE RIESGO DE DISFUNCION TIROIDEA

a) Distribución de la TSH y la T4L en función de la edad materna

Para el análisis de la edad materna y su relación con el riesgo de presentar DT en el cribado, se dividió al conjunto de gestantes cribadas en dos grupos, las menores de 30 años (702 gestantes, 38%) y las que tenían 30 años o más (1807 gestantes, 72%).

La media de TSH en el cribado entre las gestantes <30 años fue 2,21 mUI/l (DS 1,9) y entre las gestantes ≥30 años fue 2,13 mUI/l (DS 1,9).

La media de T4L en el cribado entre las gestantes <30 años fue 1,16 ng/dl (DS 0,16) y entre las gestantes ≥30 años fue 1,17 ng/dl (DS 0,16).

Los valores correspondientes a los percentiles 2,5, 50 y 97,5 de la TSH y T4L según grupos de edad materna se resumen en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Distribución de TSH y T4L según grupos de edad materna.

	n	TSH (mUI/l)			T4L (ng/dl)		
		p2,5	Mediana	p97,5	p2,5	Mediana	p97,5
Gestantes <30 años	702	0,32	1,78	6,42	0,85	1,15	1,53
Gestantes ≥30 años	1807	0,27	1,79	5,79	0,87	1,16	1,49

b) Correlación de la edad materna con los valores de TSH y T4L en el cribado

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las medias de TSH y T4L entre el grupo de gestantes <30 años con respecto al grupo de gestantes ≥30 años.

- La media de TSH del grupo de gestantes <30 años fue 2,21 mUI/l y del grupo de gestantes ≥30 años fue 2,13 mUI/l (diferencia de medias 0,08; prueba T-Student; P = 0,32).
- La media de T4L del grupo de gestantes <30 años fue 1,16 ng/dl y del grupo de gestantes ≥30 años fue 1,17 ng/dl, respectivamente (diferencia de medias -0,009; prueba T-Student; P = 0,19).

Los valores de TSH y T4L en el cribado no se asociaron con la edad materna. Utilizando un modelo de regresión lineal, no se encontró asociación entre la edad materna y la TSH en el cribado ni tampoco entre la edad materna y la T4L.

Los modelos de regresión lineal se resumen a continuación:

- Modelo de regresión lineal TSH-edad materna:

$$\text{TSH} = b_0 + b_1 * \text{edad} \rightarrow \text{TSH} = 1,90 + 0,008 * \text{edad}$$

$$R^2 = 0,05\%$$

$$F(1, 2507) = 1,13 (P = 0,29)$$

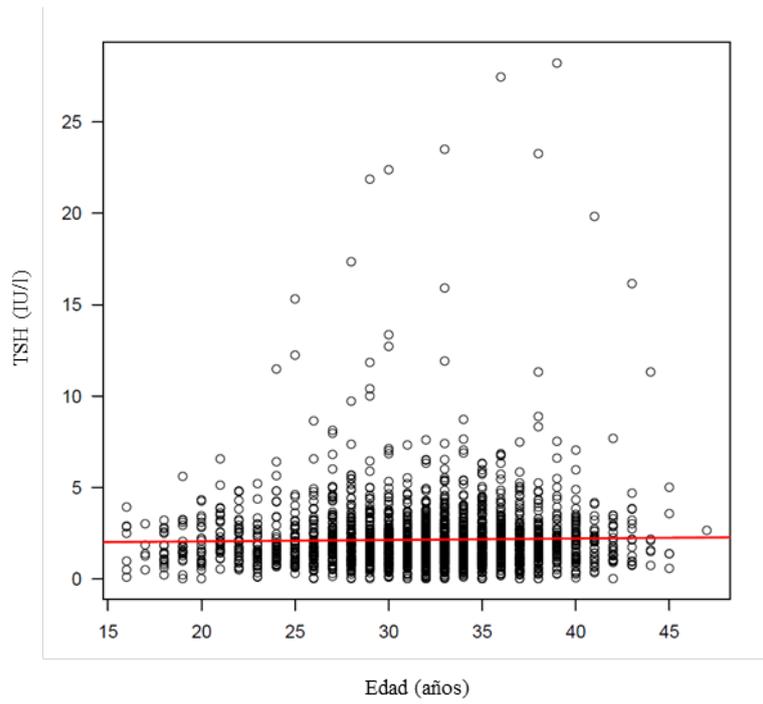
- Modelo de regresión lineal T4L-edad materna:

$$\text{FT4} = b_0 + b_1 * \text{edad} \rightarrow \text{FT4} = 1,13 + 0,0009 * \text{edad}$$

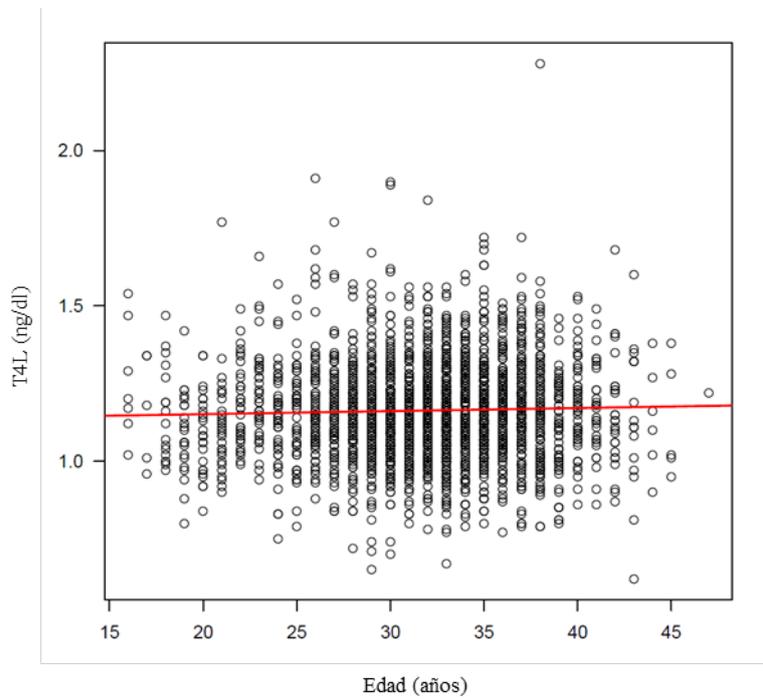
$$R^2 = 0,06\%$$

$$F(1, 2507) = 2,61 (P = 0,11)$$

Gráfica 8. Correlación entre la edad materna y el valor de la TSH en el cribado.



Gráfica 9. Correlación entre la edad materna y el valor de la T4L en el cribado.



c) Prevalencia de autoinmunidad tiroidea positiva por grupos de edad materna

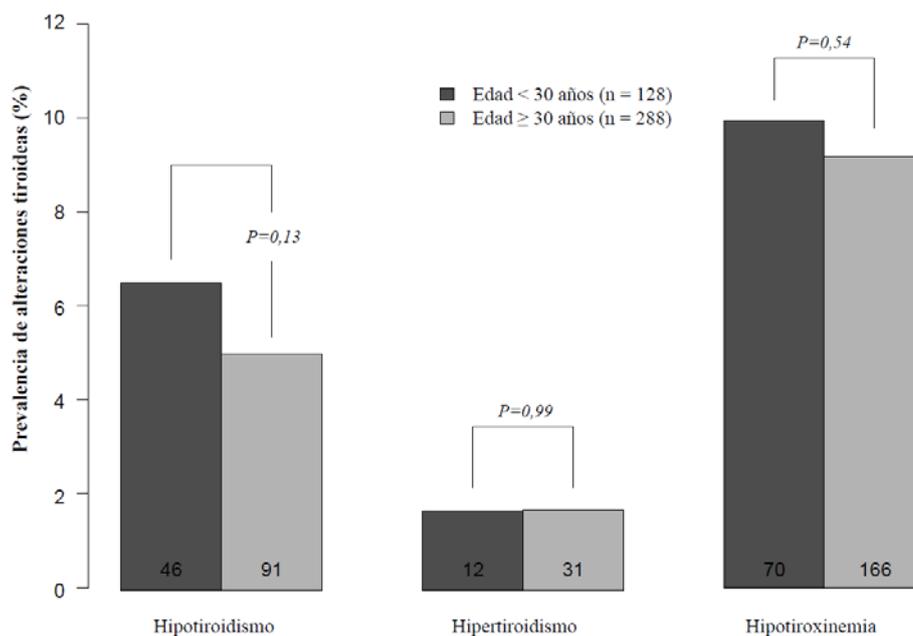
Se determinaron los títulos de Ac TPO en 97 gestantes <30 años y en 235 gestantes \geq 30 años. Presentaron títulos positivos de Ac TPO 17 gestantes en el grupo de edad <30 años (17,5%; IC 95% 9,8-25,2) y 60 gestantes en el grupo de edad \geq 30 años (25,5%; IC 95% 19,9-31,1), no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje de mujeres con autoinmunidad positiva entre ambos grupos de edad (Chi-cuadrado, P = 0,12).

d) Prevalencia de disfunción tiroidea global y sus subtipos por grupos de edad materna

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de DT y sus subtipos entre los dos grupos de edad. La prevalencia de DT en las gestantes <30 años fue 18,2% y en las \geq 30 años fue 15,9% (Chi-cuadrado, P = 0,16).

La prevalencia de hipotiroidismo e hipotiroxinemia en los dos grupos de edad (<30 años y \geq 30 años) fue 6,6 vs. 5% (Chi-cuadrado, P = 0,13) y 9,9 vs. 9,2% (Chi-cuadrado, P = 0,54), respectivamente. La prevalencia de hipotiroxinemia fue 1,7% en los dos grupos de edad.

Gráfica 10. Prevalencia de alteraciones tiroideas por grupos de edad.



e) Estimación del riesgo de presentar disfunción tiroidea según grupo de edad materna

No se encontró evidencia que apoye que la edad materna igual o superior a 30 años incremente el riesgo de presentar un cribado positivo para DT. Aplicando un modelo de regresión logística, la edad materna ≥ 30 años no se asoció con un mayor riesgo de DT global (OR = 0,85; IC 95% 0,67-1,08; P = 0,16), hipotiroidismo (OR = 0,72; IC 95% 0,50-1,06; P = 0,13), hipertiroidismo (OR = 1,04; IC 95% 0,52-2,22; P = 0,99) o hipotiroxinemia (OR = 0,91; IC 95% 0,68-1,24; P = 0,54).

8.6 ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO DE DISFUNCIÓN TIROIDEA EN LAS GESTANTES CON CRIBADO POSITIVO

a) Gestantes con cribado positivo valoradas en Endocrinología: filiación y características generales

La presencia de FR de DT se estimó en el subgrupo de gestantes con cribado positivo valoradas en Consulta de Endocrinología (CE). De las 416 gestantes con cribado positivo para DT, 220 (53%) fueron valoradas en CE. El resto de las gestantes con cribado positivo, 196 gestantes, no fueron valoradas en CE, bien porque no se derivaron desde los centros de atención prenatal o porque no acudieron.

Por subgrupos de DT, fueron valoradas en CE 105 de las 137 gestantes con hipotiroidismo (76,6%), 36 de las 43 gestantes con hipertiroidismo (83,7%) y 79 de las gestantes 236 con hipotiroxinemia materna aislada (33,5%) (**Tabla 5**).

Tabla 5. Gestante con disfunción tiroidea valoradas en consulta de Endocrinología.

	Total gestantes con DT (n, %)	Gestantes con DT valoradas en Endocrinología (n, %)
Hipotiroidismo clínico	47	40 (85,1%)
Hipotiroidismo subclínico	90	65 (72,2%)
Hipertiroidismo clínico	23	18 (78,3%)
Hipertiroidismo subclínico	20	18 (90%)
Hipotiroxinemia aislada	236	79 (33,5%)

En el grupo de gestantes valoradas en CE, la edad media fue 32 años (DS 5, rango 19-42), presentando el 70,5% una edad ≥ 30 años. La edad gestacional media en el momento de

realización del cribado fue de 8 semanas (DS 2, rango 4-13) y en el momento de valoración en la CE de 11 semanas (DS 3, rango 6-21). Las características generales del conjunto de gestantes con DT valoradas en CE se resumen en la **Tabla 6**.

Por subgrupos de DT, 105 mujeres (47,7%) presentaban hipotiroidismo (40 clínico y 65 subclínico), 36 (16,4%) hipertiroidismo (18 clínico y 18 subclínico) y 79 (35,9%) hipotiroxinemia aislada.

Se detectaron títulos positivos de Ac TPO en 59 gestantes con hipotiroidismo (56,2%), en 1 con hipertiroidismo (2,8%) y en 9 con hipotiroxinemia (11,4%). Solo 3 de las 54 gestantes con títulos positivos de Ac TPO y sin diagnóstico de patología tiroidea pregestacional (5,6%), conocían su condición de portadoras de autoinmunidad tiroidea.

En las gestantes con hipertiroidismo valoradas en CE, se determinaron los Ac TSI, presentando únicamente una gestante títulos positivos.

Tabla 6. Características generales del conjunto de gestantes con disfunción tiroidea valoradas en consulta de Endocrinología (n=220).

	n (%)
Etnia	
Caucásica	208 (94,5)
Otras	12 (5,5)
Tabaquismo	19 (8,6)
Historia de embarazos previos	
Ninguno	107 (48,6)
Uno	73 (33,2)
Dos	24 (10,9)
Tres o más	16 (7,3)
Consumo de sal yodada	143 (65)
Consumo de suplementos yodados	193 (87,8)
Gestación tras tratamiento de fertilidad	7 (3,2)
Historia de abortos	48 (21,8)
Historia de parto pretérmino	5 (2,3)
Ac TPO positivos en el cribado	69 (31,4)
Tipo de disfunción tiroidea en el cribado	
Hipotiroidismo	105 (47,7)
Hipertiroidismo	36 (16,4)
Hipotiroxinemia	79 (35,9)

DT: disfunción tiroidea

b) Presencia de factores de riesgo de disfunción tiroidea

Se identificaron FR de DT en 184 gestantes (83,6%), catalogadas como grupo de riesgo, considerando a las 36 restantes de bajo riesgo.

La distribución de los distintos FR se resume en la **Tabla 7**. Los FR más prevalentes fueron la edad ≥ 30 años (70,5%), la historia previa de aborto o parto pretérmino (24,1%) y la presencia de historia familiar de DT (20,9%). Ninguna de las gestantes presentaba historia de tiroidectomía, radioterapia cervical o había recibido tratamiento con Amiodarona o Litio.

El 55,4% de las mujeres presentaba un único FR, el 31% presentaba 2 FR y el 13,6% 3 o más FR.

Tabla 7. Distribución de los factores de riesgo en el conjunto de gestantes con disfunción tiroidea (n=220).

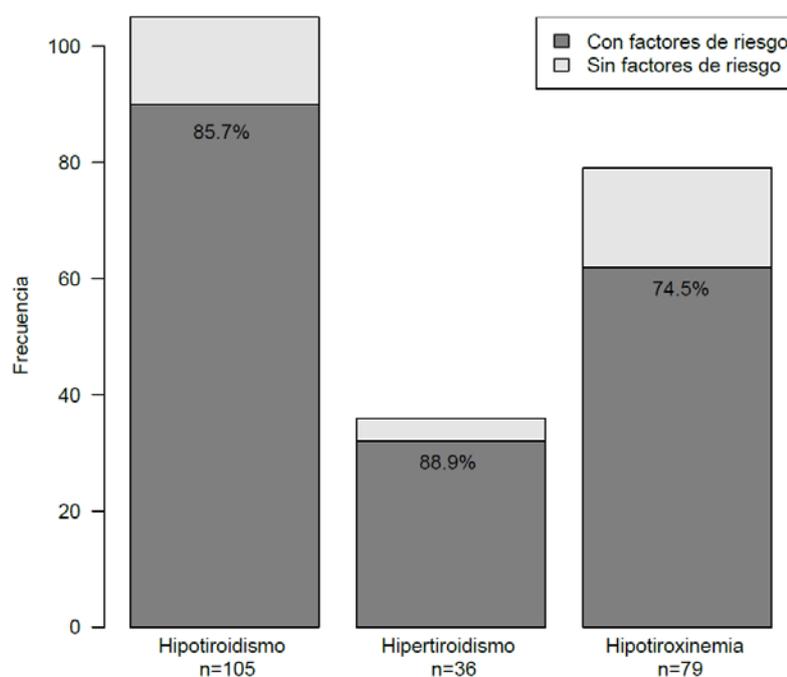
	n	Porcentaje
Edad ≥ 30 años	155	70,5
Historia de aborto o parto pretérmino	53	24,1
Historia familiar de disfunción tiroidea	46	20,9
Historia de disfunción tiroidea	18	8,2
Infertilidad	18	8,2
Ac TPO positivos	3	1,4
Bocio	3	1,4
Otras enfermedades autoinmunes (1)	1	0,5
IMC ≥ 40 Kg/m ²	1	0,5

(1) Enfermedad celíaca (n=1).

c) Presencia de factores de riesgo según subtipo de disfunción tiroidea.

Según el subtipo de DT, se identificaron FR en 90 de las 105 gestantes con hipotiroidismo, 32 de las 36 gestantes con hipertiroidismo y 62 de las 79 gestantes con hipotiroxinemia. El porcentaje de gestantes de riesgo fue similar en los tres subtipos de DT, hipotiroidismo 86% (IC 95% 79,4-92,6), hipertiroidismo 89% (IC 95% 78,8-99,2) e hipotiroxinemia 78% (IC 95% 68,9-88,1), (Chi-cuadrado, $P = 0,27$).

Gráfica 11. Presencia de factores de riesgo según subtipo de disfunción tiroidea.



d) Valores de TSH, T4L y Ac TPO en el cribado según categoría de riesgo de disfunción tiroidea

Las pruebas de función tiroidea obtenidas en ambos grupos de riesgo se resumen en la **Tabla 8**.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las medias de TSH entre las gestantes de riesgo con respecto a las de bajo riesgo (media de TSH 4,88 mUI/l y 4,15 mUI/l

respectivamente; IC 95% de la diferencia de medias -2,11 a 0,65; P = 0,29) ni tampoco en las medias de T4L, entre ambos grupos de riesgo (media de T4L en el grupo de riesgo 1,07 ng/dl y en el grupo de bajo riesgo 1,06 ng/dl; IC 95% de la diferencia de medias - 0,10 a 0,07; P = 0,76).

Presentaron autoinmunidad tiroidea positiva 65 gestantes en el grupo de riesgo y 4 en el de bajo riesgo. El porcentaje de gestantes con Ac TPO positivos fue superior en el grupo de riesgo (35,3% vs. 11,1%, Chi-cuadrado, P <0,01).

Tabla 8. Distribución de TSH, T4L y Ac TPO según categoría de riesgo.

	TSH mUI/L (media y DS)	FT4 ng/dl (media y DS)	Positividad Ac TPO (porcentaje)
Grupo de alto riesgo (n=184)	4,88 (5,2)	1,07 (0,25)	35,3
Grupo de bajo riesgo (n=36)	4,15 (3,5)	1,06 (0,23)	11,1

e) Análisis de factores de riesgo sin incluir la edad materna

Sin tener en cuenta la edad materna como FR, solo 106 gestantes, el 48,2% de las gestantes con DT, se hubieran clasificado como de riesgo.

Por subtipos de DT, presentan FR 61 gestantes con hipotiroidismo (58,1%), 20 gestantes con hipertiroidismo (55,6%) y 25 gestantes con hipotiroxinemia (31,6%).

La TSH en el cribado fue significativamente más elevada entre las gestantes de riesgo (5,6 vs. 3,9%, prueba T-Student, P = 0,02) no habiendo diferencia en las medias de T4L entre ambos grupos de riesgo (1,07 vs. 1,06, prueba T-Student, P = 0,76).

f) Odds ratio de los principales factores de riesgo de hipotiroidismo

La presencia de FR no se asoció con la presencia de hipotiroidismo en las gestantes con cribado positivo valoradas en CE (OR = 1,5, IC 95% 0,7-2,8). Analizados cada uno de los FR de forma independiente, solo la historia previa de disfunción tiroidea se asoció con una mayor presencia de hipotiroidismo en el embarazo (**Tabla 9**).

Tabla 9. Odds ratio (OR) de los principales factores de riesgo de hipotiroidismo.

	OR	IC 95%
Edad \geq 30 años	0,6	0,3-1,1
Historia personal de disfunción tiroidea	6,3	1,7-22,7
Historia familiar de disfunción tiroidea	1,5	0,7-2,9
Historia de aborto o parto pretérmino	1,6	0,8-3,1
Historia de infertilidad	2,5	0,9-7,2

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

8.7 RESUMEN DE FIGURAS, TABLAS Y GRAFICAS

a) Figuras

Figura 1. Diagrama de flujo del estudio.

b) Tablas

Tabla 1. Intervalos de referencia de TSH y T4L para gestantes en el primer trimestre del Área Sanitaria IV de Asturias.

Tabla 2. Distribución de TSH y T4L en el primer trimestre en el conjunto de gestantes cribadas.

Tabla 3. Resumen de resultados del cribado universal.

Tabla 4. Distribución de TSH y T4L según grupos de edad materna.

Tabla 5. Gestante con disfunción tiroidea valoradas en consulta de Endocrinología.

Tabla 6. Características generales del conjunto de gestantes con disfunción tiroidea valoradas en consulta de Endocrinología (n=220).

Tabla 7. Distribución de los factores de riesgo en el conjunto de gestantes con disfunción tiroidea (n=220).

Tabla 8. Distribución de TSH, T4L y Ac TPO según categoría de riesgo.

Tabla 9. Odds ratio (OR) de los principales factores de riesgo de hipotiroidismo.

c) Gráficas

Gráfica 1. Histograma y diagrama de caja de la edad materna.

Gráfica 2. Gráfica Cuantil-cuantil (normal QQ-plot) de TSH.

Gráfica 3. Gráfica Cuantil-cuantil (normal QQ-plot) para T4L.

Gráfica 4. Histograma y diagrama de caja de la TSH en el cribado.

Gráfica 5. Histograma y diagrama de caja de la T4L en el cribado.

Gráfica 6. Gestantes con Ac TPO positivos según el subtipo de disfunción tiroidea.

Gráfica 7. Distribución de TSH en las gestantes con Ac TPO negativos y positivos.

Gráfica 8. Correlación entre la edad materna y el valor de la TSH en el cribado.

Gráfica 9. Gestantes con Ac TPO positivos según subtipo de disfunción tiroidea.

Gráfica 10. Correlación entre la edad materna y el valor de la T4L en el cribado.

Gráfica 11. Prevalencia de alteraciones tiroideas por grupos de edad.

9. LIMITACIONES

Como principal limitación de nuestro estudio, debemos señalar que no se realizó cribado selectivo en la población de gestantes a estudio, si no que como aproximación a dicho método de cribado, se analizó la presencia de factores de riesgo de hipotiroidismo en un subgrupo de gestantes con disfunción tiroidea. Por lo tanto no puede realizar una comparación directa entre ambos métodos de cribado ni tampoco calcular la sensibilidad y la especificidad del cribado selectivo con respecto al cribado universal.

10. DISCUSIÓN

10.1 PREVALENCIA DE DISFUNCIÓN TIROIDEA Y SUS DISTINTOS SUBTIPOS EN LA GESTACIÓN

a) Consideraciones generales

Nuestro estudio evidencia que más del 16% de las gestantes residentes en un área suficientemente yodada, presentan disfunción tiroidea en el primer trimestre de embarazo tras ser sometidas a cribado universal. La hipotiroxinemia materna aislada es el subtipo de disfunción más prevalente, detectado en el 9,4% de las gestantes seguido del hipotiroidismo que afecta al 5,5% y del hipertiroidismo diagnosticado en el 1,8% de las mismas.

La evidencia disponible sobre la prevalencia de las alteraciones funcionales tiroideas en el embarazo es muy heterogénea dada la influencia de factores epidemiológicos, ambientales y analíticos. Existe una gran variabilidad en los distintos estudios siendo difícil realizar una comparación directa entre los mismos. La falta de consenso en cuanto a la definición de disfunción tiroidea en el embarazo, los distintos intervalos de referencia de hormonas tiroideas aplicados y los múltiples métodos de laboratorio empleados en su análisis condicionan esta situación.

b) Prevalencia de disfunción tiroidea en el embarazo en estudios internacionales

Estudios recientes muestran que las alteraciones funcionales tiroideas en el embarazo son más frecuentes de lo que se había descrito previamente (Chang 2011, Blatt 2012, Henrichs 2010) (28,79,88).

En la literatura internacional la prevalencia de hipotiroidismo oscila entre el 2,5-3% (Casey 2005, Negro 2006) (53,65) y el 6,3-7,5% (Wang 2011, Chang 2011, Moreno-Reyes 2013) (78,79,89), alcanzando el 15% en un estudio reciente realizado en los Estados Unidos (Blatt

2012) (88). El hipotiroidismo clínico se detecta en el 0,2-0,5% de las gestantes (Casey 2005, Negro 2006) (55,65) y el subclínico en el 2-3% de las mismas (Casey 2005, Negro 2006) (55,65).

El hipertiroidismo es menos frecuente afectando al 0,4-1,9% de las mujeres en el embarazo (Negro 2010, Vaidya 2007, Wang 2011, Chang 2011) (78–80,90). La enfermedad de Graves-Basedow es poco prevalente en este período diagnosticándose en el 0,1-0,2% de las mujeres (Patil-Sisodia 2010) (40), siendo el hipertiroidismo gestacional la causa más frecuente de hipertiroidismo en el embarazo (Mestman 2012) (39).

Existe una gran variabilidad en la prevalencia de la hipotiroxinemia materna aislada oscilando entre el 1,3% descrito por Casey 2005 (55) en un estudio realizado en gestantes con adecuado estado de yodación en Estados Unidos, al 25% encontrado por Moleti 2009 (43) en gestantes italianas con deficiencia leve de yodo. Henrichs 2010 (28), en un estudio realizado en Holanda con gestantes suficientemente yodadas, encontró que la hipotiroxinemia leve (definida por el valor de T4L inferior al percentil 10) afectaba al 8,5% de las gestantes y la hipotiroxinemia severa (definida por el valor de T4L inferior al percentil 5) afectaba al 4,3% de las mismas, siendo estos resultados significativamente más elevados que los descritos previamente en gestantes con adecuado estado de yodación.

c) Prevalencia de disfunción tiroidea en el embarazo en España

Los datos referentes a la epidemiología de la disfunción tiroidea en la gestación en España son muy variados existiendo múltiples estudios realizados en las distintas comunidades autónomas. Al igual que ocurre en los estudios realizados a nivel internacional, los métodos de laboratorio utilizados y los niveles de hormonas tiroideas aplicados para la valoración de la función tiroidea son muy heterogéneos limitando la comparación entre las series, siendo pocos los estudios que aplican intervalos propios de referencia de hormonas tiroideas específicos para población gestante.

Las prevalencias de los distintos subtipos de disfunción tiroidea en gestantes en el primer trimestre de embarazo en España se resumen a continuación.

La prevalencia de hipotiroidismo es muy variable oscilando entre el 3,2% descrito por López Espinosa 2009 en Valencia (83) hasta el 15,3% encontrado por Aguayo 2013 en el País Vasco (84). Belmonte 2009 y Rebagliato 2010 (91,92) encontraron en sus estudios una prevalencia de hipotiroidismo del 6%. Otros autores describen datos de prevalencia de hipotiroidismo en España comprendidos entre el 9,4 y el 11% (García Mayor 1999, Jaén Díaz 2008, Berbel 2009, Díaz Soto 2014) (27,81,93,94). Solamente en el estudio de Aguayo 2013 se diferencia entre hipotiroidismo clínico y subclínico, detectados en el 13,7% y en el 1,6% de las gestantes respectivamente.

En el caso del hipertiroidismo, la prevalencia oscila entre el 1% descrito por Aguayo 2013 (84) hasta el 3,9% de la serie de González Mateo 2011 (82). En ninguno de estos estudios se diferencia entre hipertiroidismo clínico y subclínico.

La prevalencia de hipotiroxinemia descrita por Belmonte 2009 (91) fue del 1,1% mientras que Berbel 2009 (27) y Rebagliato 2010 (92) describieron prevalencias muy superiores, del 23,9% y el 29,2% respectivamente.

d) Análisis comparativo de los resultados de prevalencia de disfunción tiroidea

La prevalencia estimada de hipotiroidismo en nuestro estudio fue del 5,5% (1,9% hipotiroidismo clínico y 3,6% hipotiroidismo subclínico), aproximándose a la media definida por otros estudios internacionales, con excepción del estudio de Blatt 2012 (88), que define una prevalencia de hipotiroidismo muy superior al resto de estudios. En comparación con los datos publicados en España, la prevalencia de hipotiroidismo estimada en nuestra serie es similar a la descrita por otros autores en distintas regiones de nuestro país (Belmonte 2009, Rebagliato 2010) (91,95).

En el caso del hipertiroidismo, la prevalencia estimada en nuestro estudio fue del 1,7%, siendo superponible a lo descrito en otras series, tratándose mayoritariamente de hipertiroidismos transitorios del embarazo que se resolvieron sin tratamiento.

La hipotiroxinemia materna aislada fue el subtipo de disfunción tiroidea más frecuente, afectando a más del 9% de las gestantes sometidas a cribado universal en el primer trimestre de embarazo. Tomando como referencia otros estudios realizados en zonas con adecuado estado de yodación, la prevalencia de hipotiroxinemia descrita en nuestro estudio es más elevada. En la patogenia de la hipotiroxinemia el déficit de yodo es el principal factor causal pero su etiología no está completamente definida (Moleti 2011) (96). Nuestra población presenta un adecuado estado de yodación como se ha demostrado en varios estudios realizados en Asturias (Delgado, Riestra 2012) (18,19). En el estudio de Menéndez 2014 realizado en Oviedo con gestantes en el primer trimestre de embarazo, se demostró un excelente estatus de yodación (mediana de EUY 197 $\mu\text{g/l}$) (97). En dicho estudio, el porcentaje de gestantes que recibían suplementos yodados era del 47%. En otros estudios realizados a nivel nacional incluyendo gestantes de distintas comunidades autónomas, las gestantes de Asturias presentaban la mayor ingesta de yodo procedente de la dieta, con un 46,6% de mujeres que consumían sal yodada y un 60,6% que consumían suplementos yodados que contenían al menos 100 μg (Rebagliato 2013) (98).

Existen otros factores que pueden afectar a la incidencia de hipotiroxinemia en el embarazo como aquellos relacionados con su definición, con los intervalos de referencia de TSH y T4L aplicados o con el método de laboratorio utilizado en la determinación de T4L. El impacto de cada uno de estos factores en nuestro estudio se ha analizado de forma individual:

- Definición de hipotiroxinemia: en nuestro estudio se definió hipotiroxinemia materna aislada como la presencia de un nivel de T4L inferior al percentil 2,5 para la población gestante de referencia en el primer trimestre de embarazo, coexistente con un valor normal de TSH. Otros autores definen hipotiroxinemia aplicando puntos de corte de T4L más elevados (inferiores a los percentiles 5 o 10), por lo que nuestro criterio es más restrictivo y por lo tanto no sería esperable encontrar prevalencias más elevadas.
- Método analítico para la determinación de T4L: Los cambios fisiológicos que ocurren en el embarazo modifican los valores de las proteínas plasmáticas y entre

ellas la albúmina y las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas. Por este motivo, el empleo en el embarazo de inmunoensayos utilizados habitualmente en la determinación de T4L en la práctica clínica habitual es controvertido. Muchos de estos inmunoensayos han demostrado infraestimar el valor real de la T4L sérica materna durante el embarazo (Anckaert 2010) (99). Según las recomendaciones de la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC), el método laboratorio de referencia o “gold-standard” para la determinación de T4L en el embarazo es la combinación de espectrometría de masas en tándem con la cromatografía líquida con dilución isotópica (LC-MS), utilizado únicamente en investigación (Thienpont 2010) (100). En el estudio realizado por Anckaert 2010 (99) se comparaba la validez en la determinación de T4L en el embarazo de tres inmunoensayos comerciales con la LC-MS. Dos de los tres inmunoensayos, entre los que se encontraba el utilizado en nuestro estudio, mostraron tener una precisión similar al gold-estándar en la determinación de T4L en a lo largo de los tres trimestres de embarazo. Esto apoya la fiabilidad del método analítico aplicado en nuestra serie.

- Intervalos de referencia de hormonas tiroideas aplicados: Otro factor a tener en cuenta a la hora de comparar la tasa de hipotiroxinemia con la de otros estudios es el rango de TSH aplicado. En nuestro estudio, el límite superior del rango de normalidad de la TSH es más alto que el promedio aplicado en otras series lo que conlleva incrementar el porcentaje de gestantes con hipotiroxinemia y consecuentemente a disminuir el de gestantes con hipotiroidismo.

10.2 AUTOINMUNIDAD TIROIDEA EN GESTANTES CON CRIBADO POSITIVO

a) Análisis comparativo de la prevalencia de Ac TPO en gestantes con disfunción tiroidea

La prevalencia de autoinmunidad tiroidea positiva en mujeres en edad fértil oscila entre el 6% y el 20% (Chen 2011) (101), siendo superior en mujeres con historia de infertilidad o abortos alcanzando el 33% (Muller 1999, Bussen 1995, Pratt 1993, Negro 2007) (65,102–104). La prevalencia de autoinmunidad tiroidea positiva en población gestante va desde el 10,7% descrito por Potlukova 2012 (105) al 19,4% encontrado por Stricker 2007 (31), siendo más elevada en el primer trimestre de embarazo y descendiendo progresivamente a medida que este avanza (Stricker 2007) (31).

En cuanto a la prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune en gestantes en España, las cifras oscilan entre el 3,6% definido por García de Gadiana 2010 (106) hasta el 13% descrito por González Mateo 2011 (82) y Jaén Díaz 2008 (93) alcanzando el 14,7% en el estudio de Bocos Terraz 2009 (107).

Entre las gestantes con disfunción tiroidea la prevalencia de Ac TPO positivos descrita por Wang 2011 (78) fue del 29,8%. En la misma serie, por subgrupos de disfunción tiroidea, presentaron Ac TPO positivos el 24,5% de las gestantes con hipotiroidismo (alcanzando el 87,5% entre las gestantes con hipotiroidismo clínico), el 3,7% de las diagnosticadas de hipertiroidismo y ninguna de las que presentaron hipotiroxinemia aislada. En España, en el estudio de Jaén Díaz 2005 (93) entre las gestantes con hipotiroidismo el porcentaje de mujeres con Ac TPO positivos ascendió al 50% mientras que en las que no presentaban disfunción tiroidea fue del 9,7%.

En nuestro estudio, se encontraron títulos positivos de Ac TPO en el 23,5% de las gestantes con cribado positivo para disfunción tiroidea. Estos datos son superponibles a los encontrados en otras series (Wang 2011) (78).

b) Relación entre la presencia de Ac TPO y el riesgo de presentar hipotiroidismo

La presencia de Ac TPO es el principal marcador de riesgo para desarrollar hipotiroidismo en el embarazo.

Wang 2011 (78) demostró que la presencia de Ac TPO incrementaba significativamente el riesgo de presentar hipotiroidismo del 8,1% al 29,7%. En el mismo estudio se demostraba que la presencia de Ac TPO era el principal factor de riesgo para desarrollar hipotiroidismo, por encima de la historia personal de disfunción tiroidea.

En nuestro estudio, la presencia de Ac TPO positivos se asoció de forma significativa a un mayor riesgo de presentar TSH elevada (OR = 13,1) siendo el porcentaje de gestantes con autoinmunidad tiroidea positiva muy superior entre las diagnosticadas de hipotiroidismo, 54%, con respecto a las que presentaban otros tipos de disfunción tiroidea, alcanzando el 70,5% entre las gestantes con hipotiroidismo clínico.

10.3 INTERVALOS DE REFERENCIA ESPECIFICOS DE HORMONAS TIROIDEAS EN LA GESTACION

a) Obtención de intervalos de hormonas tiroideas en la gestación

Dados los múltiples cambios fisiológicos que ocurren durante el embarazo, la interpretación de los biomarcadores de función tiroidea en esta etapa requiere de intervalos de referencia específicos. Idealmente, deberían aplicarse intervalos de referencia propios para cada población y aplicando la metodología propia de cada laboratorio. Según los criterios de la National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) (108) la obtención de intervalos de referencia de hormonas tiroideas en el embarazo debe realizarse a partir de una muestra de gestantes sanas, sin antecedentes personales ni familiares de patología tiroidea, con adecuado estado de yodación y que no presenten autoinmunidad tiroidea (Ac TPO y Ac anti-tiroglobulina negativos).

En caso de no disponer de valores propios de TSH para población gestante, la ATA 2011 (21) recomienda los siguientes: 0,1-2,5 mUI/l en el primer trimestre, 0,2-3 mUI/l en el segundo trimestre y 0,3-3 mUI/l en el tercer trimestre.

En cuanto a los valores de referencia de T4L a aplicar en el embarazo no existe ningún valor recomendado dada la alta variabilidad de la medición de T4L en la gestación como se ha comentado previamente. En los distintos consensos se recomienda la aplicación de intervalos propios de referencia de T4L para cada población y método de laboratorio (Stagnaro-Green 2011, De-Groot 2012, Vila 2014) (21,23,86).

b) Intervalos de referencia de hormonas tiroideas en la gestación en estudios nacionales e internacionales

Varios autores han publicado intervalos propios de referencia de hormonas tiroideas para los tres trimestres de embarazo (Haddow 2004, Stricker 2007, Soldin 2004, Bocos Terraz 2009, Marwaha 2008) (30,31,34,107,109). Estos valores presentan una gran variabilidad, oscilando en el caso del intervalo de TSH para el primer trimestre, entre el 0,08-2,73 mIU/l descrito por Haddow 2004 (34) y el 0,6-5 mIU/l definido por Marwaha 2008 (109). Estos intervalos se calcularon en distintos países, con poblaciones muy diversas y utilizando múltiples métodos de laboratorio, lo que explica su variabilidad.

Los estudios publicados que recogen valores propios de hormonas tiroideas calculados aplicando las recomendaciones de la NACB, son escasos (Marwaha 2008, García de Guadiana 2010, Díaz Soto 204) (94,106,109). Dos de estos estudios se realizaron en España (García de Guadiana 2010, Díaz Soto 2014) (94,106), aplicando el mismo inmunoensayo para la determinación de hormonas tiroideas (Cobas 6000, Roche Diagnostic). En el estudio de García de Guadiana (106) se incluyeron 400 gestantes en el primer trimestre, obteniendo los siguientes intervalos de referencia de TSH y T4L (definidos por los percentiles 2,5 y 97,5): TSH 0,13-3,71 mUI/l y T4L 0,89-1,5 ng/dl. Díaz Soto (94), estudió a 1156 gestantes con edad gestacional media 10 semanas, obteniendo los siguientes intervalos de referencia: TSH 0,27-4,05 mUI/l y T4L 0,94-1,5 ng/dl.

c) Impacto de la aplicación de intervalos específicos de referencia de hormonas tiroideas en la gestación

Diversas sociedades internacionales (ATA, Endocrine Society, NACB) y nacionales (SEEN, SEGO), recomiendan un punto de corte superior de TSH en el primer trimestre de 2,5 mUI/l para el diagnóstico del hipotiroidismo en la gestación (21,23,86,108).

En nuestro estudio se aplicó un punto de corte superior de TSH de 4,5 mUI/l, calculado previamente en una cohorte de gestantes de la población a estudio aplicando los criterios recomendados por la NACB. En los estudios de Marwaha 2008 (109) en India y Fan 2013 (32), utilizando el mismo método de inmunoensayo aplicado en nuestra serie, obtuvieron como límite superior de TSH 5 mUI/l y 5,16 mUI/l respectivamente. En el estudio de Fan se comparaban los niveles de TSH determinados por dos métodos distintos de laboratorio (Roche Elecsys y Abbott Architect) demostrando que el límite superior del intervalo de TSH obtenido con el método de Roche eran más elevados que el obtenido con el método de Abbott (5,6 mUI/l y 4,2 mUI/l respectivamente) cuando se aplicaban a la misma población de gestantes.

La aplicación en nuestra población del punto de corte de TSH de 2,5 mUI/l, recomendado por las sociedades internacionales para definir a las gestantes con hipotiroidismo en el embarazo, conllevaría diagnosticar como hipotiroideas al 27,6% de las gestantes en el primer trimestre de embarazo. Este valor es cinco veces superior al obtenido aplicando un valor específico de TSH para nuestra población y método de laboratorio. Otros estudios realizados en España obtienen resultados similares, de forma que la aplicación de un punto superior de corte de TSH de 2,5 mUI/l supondría incrementar considerablemente el porcentaje de gestantes diagnosticadas de hipotiroidismo, del 11% al 38% (Díaz Soto 2004) (94), del 4,7% al 35% (González Mateo 2011) (82) y del 3,2% al 11,5% (López Espinosa 2009) (83) respectivamente, para las distintas series.

En cuanto a la T4L, la aplicación del punto de corte inferior de T4L utilizado en población general no gestante (0,93 ng/dl) para definir la hipotiroxinemia, conllevaría a disminuir considerablemente la tasa de gestantes diagnosticadas de hipotiroxinemia del 9,4% al 3,9%,

menos de la mitad del porcentaje estimado aplicando valores poblacionales específicos de T4L para el primer trimestre de gestación.

Los datos anteriormente expuestos muestran la importancia de disponer de valores específicos de referencia de hormonas tiroideas para población gestante, idealmente propios de cada población y método de laboratorio para realizar una correcta filiación de las alteraciones funcionales tiroideas en el embarazo, evitando sobrestimar o infraestimar su prevalencia real.

10.4 LA EDAD MATERNA COMO FACTOR DE RIESGO DE DISFUNCIÓN TIROIDEA EN LA GESTACION

La edad maternal igual o superior a 30 años figura entre los factores de riesgo para presentar hipotiroidismo en la gestación recogidos por la ATA (Stagnaro-Green 2011) (21) y la Endocrine Society (De-Groot 2012) (23). La recomendación de incluir la edad como factor de riesgo deriva de la evidencia encontrada en estudios epidemiológicos a gran escala, realizados en población general de Estados Unidos como el Colorado study (Canaris 2000) (76) y el NHANES III (Hollowell 2002) (77). En dichos estudios se puso de manifiesto que la prevalencia de hipotiroidismo y de autoinmunidad tiroidea positiva, aumentaban con la edad, especialmente en mujeres. Estos resultados, obtenidos, como hemos señalado, en población general, se extrapolaron a mujeres gestantes, definiendo la edad como factor de riesgo para el desarrollo de hipotiroidismo en el embarazo.

Sin embargo, actualmente el papel de la edad como marcador de riesgo para presentar disfunción tiroidea en la gestación es controvertido. Los resultados de los estudios realizados en gestantes no encuentran asociación entre la edad materna y el riesgo de presentar alteraciones funcionales tiroideas en el embarazo. El estudio de referencia en este campo, es el realizado por Potlukova 2012 (105). El objetivo principal era analizar el papel de la edad materna como factor de riesgo de disfunción tiroidea. Se analizaron 5223 gestantes checas en el primer trimestre de embarazo, con edades entre 16 y 44 años. No se encontró asociación entre la edad materna y un mayor riesgo de presentar disfunción tiroidea (hipertiroidismo o hipotiroidismo) o autoinmunidad

tiroidea positiva. La prevalencia de hipotiroidismo fue mayor entre las gestantes <30 años (5,8%) que entre las gestantes ≥ 30 años (5,5%), aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística. Asimismo, en los estudios de Vaidya 2007 (80) y Rosario 2011 (110), la edad materna no fue un predictor de hipotiroidismo. Por el contrario, en la serie de Negro 2010 (90) el riesgo de presentar disfunción tiroidea (hipotiroidismo o hipertiroidismo) fue discretamente superior entre las gestantes de mayor edad (OR para cada año adicional por encima de los 29 años 1,05; IC 95% 1,02-1,09). En ninguno de estos trabajos se estudió la asociación entre la edad materna y el riesgo de presentar hipotiroxinemia materna aislada.

Los resultados de nuestro estudio apoyan la evidencia disponible, confirmando que la edad materna no es un factor de riesgo para presentar disfunción tiroidea en el embarazo. La edad igual o superior a 30 años no se asocia con un mayor riesgo de presentar un resultado positivo en el cribado de disfunción tiroidea global ni con un mayor riesgo de presentar ninguno de los tres subtipos de disfunción tiroidea (hipotiroidismo, hipertiroidismo o hipotiroxinemia aislada). Tampoco se encontró asociación entre la edad materna y el valor de la TSH ni la T4L en el cribado. La prevalencia de hipotiroidismo fue superior entre las gestantes <30 años en comparación con las ≥ 30 años, tal como ocurría en el estudio de Potlukova 2012 (105).

En España, como ocurre en otros países de nuestro entorno, el número de gestantes con edad superior a 30 años es elevado, de forma que considerar la edad como factor de riesgo tiene un gran impacto. En nuestra población de estudio, la edad ≥ 30 años es el factor de riesgo más prevalente entre las gestantes con disfunción tiroidea, superando al resto de factores de riesgo juntos.

Por lo tanto, y como otros autores han puesto de manifiesto (Rosario 2012) (111), la inclusión de la edad como factor de riesgo para presentar disfunción tiroidea en el embarazo no está justificado. Esto es de vital importancia en caso de optar por la realización de cribado selectivo de disfunción tiroidea, ya que la inclusión de la edad como factor de riesgo supondría incrementar enormemente el porcentaje de gestantes susceptibles de cribado.

10.5 MÉTODO DE CRIBADO DE DISFUNCIÓN TIROIDEA EN LA GESTACIÓN

a) Recomendaciones de las sociedades científicas

Actualmente existe una gran controversia en cuanto a la implementación sistemática de programas de cribado de disfunción tiroidea en el embarazo. La falta de estudios de intervención randomizados que demuestren el efecto positivo del diagnóstico y tratamiento precoz de la disfunción tiroidea subclínica y la hipotiroxinemia materna, condiciona esta postura. La ATA (21) y la Endocrine Society (23) apoyan la realización de cribado selectivo, basado en la determinación de TSH en gestantes de riesgo para desarrollar disfunción tiroidea. En España, la SEEN en colaboración con la SEGO (86), defienden la realización de cribado sistemático de disfunción tiroidea en el embarazo en base a la correcta identificación y tratamiento precoz del hipotiroidismo clínico. Asimismo, la Endocrine Society (23) puntualiza que en las situaciones en las que la estratificación de riesgo no sea posible o donde las condiciones del medio sean apropiadas, la realización de cribado universal precoz, en la semana 9 o en la primera visita obstétrica, es una posibilidad razonable. La ETA en su guía publicada en 2014 sobre manejo de la disfunción tiroidea subclínica durante el embarazo (66), aunque no establece la recomendación sistemática de cribado, recoge que la mayoría de los autores de la guía, cuatro de seis, apoyan la realización de cribado de disfunción tiroidea, en base al potencia efecto del tratamiento con levotiroxina en caso de hipotiroidismo clínico y el bajo rendimiento del cribado selectivo. Esta guía, recoge la corriente predominante en Europa en los últimos años, en los que muchos los autores han apoyado abiertamente en distintas publicaciones la realización de cribado universal (Vila 2014, Pop 2014, Laurberg 2013, Lazarus 2014, Negro 2014) (22,85,112,113).

b) Estudios comparativos entre cribado universal y selectivo

Las pruebas de cribado deben ser sensibles, es decir, ser capaces de identificar a un elevado porcentaje de sujetos enfermos. Existen varios estudios que comparan el cribado selectivo frente

al universal en la identificación de hipotiroidismo en la gestación, objetivando que el primero no diagnostica correctamente a las gestantes con hipotiroidismo en un porcentaje que oscila entre el 30% y el 87%. Vaidya 2007 (80) en el Reino Unido, comparó ambos métodos de cribado evidenciando que el cribado selectivo no diagnosticaba al 30% de las gestantes con hipotiroidismo. Negro 2010 (90) sometió a cribado selectivo a 2282 gestantes clasificando a 454 (19,9%) como de riesgo para desarrollar disfunción tiroidea en base a la presencia de factores de riesgo siendo el resto de bajo riesgo. Se realizó estudio de función tiroidea en ambos grupos diagnosticando hipotiroidismo en 54 gestantes, 20 en el grupo de alto riesgo (4,4%) y 34 en el grupo de bajo riesgo (1,9%). Por lo tanto, si se hubiera realizado cribado únicamente en las gestantes de riesgo no se hubieran detectado el 63% de las gestantes con hipotiroidismo. En el estudio de Chang 2011 (79) en Boston el porcentaje de gestantes hipotiroideas que no se detectaron mediante cribado selectivo ascendió al 80,4%. En cuanto a otros subtipos de disfunción tiroidea, recientemente, el estudio de Qian 2013 (114) demuestra que el cribado selectivo no identifica al 87% de las gestantes con hipotiroidismo e hipertiroidismo y al 89% de las que presentan hipotiroxinemia. Los resultados obtenidos por Wang 2011 (78) en China son superponibles, encontrando que el 81,6% de las gestantes con hipotiroidismo y 80,4% de las gestantes con hipertiroidismo no son detectadas por el cribado selectivo. Llamativamente, en ninguno de estos estudios se incluye la edad materna como factores de riesgo para seleccionar a las gestantes candidatas a cribado selectivo.

La evidencia derivada de la aplicación de las dos estrategias de cribado en condiciones de práctica clínica habitual es muy limitada. En Europa, la atención de la disfunción tiroidea en el embarazo es muy heterogénea según ha puesto de manifiesto en un estudio que recoge los resultados de una encuesta realizada a miembros de la ETA en el que el 43% de los encuestados reconocieron realizar cribado universal (115). En las gestantes de alto riesgo para desarrollar disfunción tiroidea, como son las gestantes con hipotiroidismo pregestacional, el estudio de Vadiveloo 2013 (116) demostró que la atención de estas era subóptima, presentando el 60% al menos un valor de TSH inapropiadamente elevado para la gestación.

c) Análisis de factores de riesgo de hipotiroidismo entre las gestantes con disfunción tiroidea

Nuestro estudio evidencia que más del 80% de las gestantes con disfunción tiroidea detectada mediante cribado poblacional presenta algún factor de riesgo de hipotiroidismo. Esto implica que en caso de realizarse cribado selectivo, se hubiera identificado a un elevado porcentaje de las gestantes con disfunción tiroidea. Sobre este dato debemos hacer varias puntualizaciones:

- La recogida de factores de riesgo se realizó por Endocrinólogos especializados dentro de un protocolo multidisciplinar de manejo de disfunción tiroidea en el embarazo, lo que podría haber incrementado la efectividad en la identificación de gestantes de riesgo. En caso de realizarse cribado selectivo, la búsqueda activa de casos se realiza habitualmente en los centros de atención antenatal por médicos generales o matronas, de forma que el rendimiento podría ser menor.
- La mayoría de las gestantes con factores de riesgo, más del 55%, presentan un único factor de riesgo, siendo el más prevalente la edad materna igual o superior a 30 años. Como se ha expuesto anteriormente, el papel de la edad materna como factor de riesgo es controvertido no habiéndose constatado en varios estudios incluido el nuestro. Sin tener en cuenta la edad como factor de riesgo, el porcentaje de gestantes de riesgo en nuestra serie desciende marcadamente al 48%. Potlukova 2012 (105) obtuvo resultados similares encontrando tras analizar a un subgrupo de 132 gestantes con hipotiroidismo que la inclusión de la edad en la clasificación de riesgo incrementaba el porcentaje de gestantes de riesgo del 55,3% al 85,6%. Teniendo en cuenta que la edad media de las gestantes de nuestra región, al igual que ocurre en otras regiones de España es muy elevada, la inclusión de la edad como factor de riesgo supone incrementar notablemente el número de mujeres susceptibles de cribado, superando el 70% en nuestra

población. Por tanto la aplicación de un método de cribado selectivo teniendo en cuenta los factores de riesgo descritos por la ATA 2011 (21), supondría cribar a un elevado porcentaje de gestantes resultado poco efectivo. Si por el contrario excluimos la edad como factor de riesgo el número de gestantes susceptibles de cribado descendería considerablemente pero con ello también el porcentaje de gestantes con disfunción tiroidea identificadas.

- La presencia de autoinmunidad tiroidea es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de hipotiroidismo, relacionándose además, de forma independiente, con el desarrollo de complicaciones obstétricas, aborto y tiroiditis postparto (Thangaratnam 2011) (48). En nuestro estudio, la presencia de Ac TPO positivos fue más frecuente en el grupo de gestantes con factores de riesgo. Sin embargo, hay que destacar que solo en el 6% de las gestantes con Ac TPO positivo eran conocedoras de este dato, lo que limita su valor como marcador de riesgo.
- El objetivo del cribado selectivo es la identificación de las gestantes con hipotiroidismo. Por lo tanto no sería válido para la detección de hipertiroidismo e hipotiroxinemia en el embarazo. En nuestro estudio el porcentaje de gestantes de riesgo fue similar en los tres subgrupos de disfunción tiroidea (hipotiroidismo, hipertiroidismo e hipotiroxinemia), lo que apoya una baja especificidad del cribado selectivo para seleccionar a las mujeres con hipotiroidismo.

d) Extrapolación de resultados e implicaciones para el cribado

El objetivo del cribado selectivo de disfunción tiroidea en el embarazo es la identificación de las gestantes con hipotiroidismo sometiendo a cribado únicamente a las gestantes de riesgo.

Negro 2010 (90) y Wang 2011 (78) estimaron el porcentaje de gestantes clasificadas como de riesgo y por tanto susceptibles de cribado selectivo según los descrito de las guía ATA 2011 (21), excluyendo la edad materna, en un 19,9% y 12,7% respectivamente. Esto supone realizar

cribado selectivo en un pequeño porcentaje de las gestantes. Sin embargo, la rentabilidad diagnóstica para identificar hipotiroidismo fue baja en ambos estudios no diagnosticando al 63% y al 81% de las gestantes afectas, respectivamente.

Potlukova 2012 estudió la presencia de factores de riesgo de disfunción tiroidea en un subgrupo de 132 gestantes con hipotiroidismo encontrando que el 55,3% presentaba algún factor de riesgo, porcentaje que ascendía al 85,6% incluyendo la edad materna como factor de riesgo.

En nuestra serie, no conocemos la distribución de todos los factores de riesgo en el total de gestantes, pero si conocemos la distribución del factores de riesgo más prevalente, la edad materna igual o superior a 30 años. Esto nos permite estimar que al menos el 70% del conjunto de gestantes, sería clasificada como población de riesgo y por tanto sería susceptible de cribado selectivo. A esta cifra habría que añadir a las mujeres que presentar otros factores de riesgo como la historia familiar de disfunción tiroidea, la historia personal de bocio, abortos, infertilidad, obesidad o la presencia de enfermedades autoinmunes. Por tanto, la aplicación de cribado selectivo en nuestra población, supondría someter a cribado a un porcentaje muy elevado de gestantes. Si excluimos la edad como factores de riesgo, disminuiría considerablemente el número de mujeres susceptibles de cribado pero solo se hubieran diagnosticado el 48% de las gestantes con disfunción tiroidea y el 58% de las gestantes con hipotiroidismo. Consecuentemente, la aplicación de cribado selectivo en nuestra población no sería una estrategia efectiva.

10.6 CONSIDERACIONES FINALES

La disfunción tiroidea en el embarazo cumple todos los principios para que una enfermedad sea susceptible de cribado: alta prevalencia, baja expresividad clínica, existencia de una prueba de cribado (determinación de TSH) válida, accesible y sencilla así como la disposición de un tratamiento (levotiroxina) seguro, efectivo y barato.

El cribado universal permite la detección y tratamiento precoz de las alteraciones funcionales tiroideas en el embarazo, reduciendo la morbimortalidad materno-fetal asociada al hipotiroidismo clínico, habiendo demostrado además ser coste-efectivo. El cribado selectivo, basado en la identificación de gestantes con factores de riesgo de hipotiroidismo, es una estrategia poco sensible para la detección de hipotiroidismo y que no permite identificar otros subtipos de disfunción tiroidea como la hipotiroxinemia aislada. Su aplicación es heterogénea, estando poco validado en los programas de atención antenatal, no existiendo actualmente evidencia que apoye su coste-efectividad.

La implantación sistemática del cribado de disfunción tiroidea en el embarazo está limitada por la escasa evidencia existente sobre el efecto del diagnóstico y tratamiento precoz de las alteraciones funcionales tiroideas subclínicas (hipotiroidismo subclínico, hipotiroxinemia aislada y presencia de autoinmunidad tiroidea positiva) en la disminución de morbilidad materno-fetal y el desarrollo neurológico del recién nacido. Los estudios clínicos actualmente en desarrollo, tratarán de resolver los múltiples interrogantes que a día de hoy plantea el manejo de la disfunción tiroidea en el embarazo.

Hasta entonces, la realización de cribado universal de disfunción tiroidea mediante la determinación precoz de TSH, aplicando un protocolo multidisciplinar adaptado a cada entorno sanitario y utilizando valores específicos para población gestante, es la estrategia más efectiva para la correcta identificación de las alteraciones funcionales tiroideas en el embarazo. Dada la alta prevalencia de la hipotiroxinemia materna aislada, se puede considerar la determinación adicional de T4L, aplicando asimismo, valores específicos de referencia para cada población gestante.

11. CONCLUSIONES

1. La disfunción tiroidea en el primer trimestre de embarazo en nuestra población con adecuado estado de yodación es frecuente, afectando al 16,6% de las gestantes.
2. La hipotiroxinemia materna aislada es el subtipo de disfunción tiroidea más prevalente detectada en el 9,4% de las gestantes; el hipotiroidismo afecta el 5,5% de las gestantes y el hipertiroidismo al 1,7% de las mismas.
3. El 23,5% de las gestantes con disfunción tiroidea presenta títulos positivos de anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea, porcentaje que asciende al 54% entre las gestantes con hipotiroidismo.
4. La edad materna igual o superior a 30 años no se asocia a un mayor riesgo de presentar disfunción tiroidea precoz en el embarazo.
5. La aplicación de intervalos de referencia específicos de hormonas tiroideas es fundamental para la correcta interpretación de los test bioquímicos de función tiroidea en la gestación.
6. La utilización de un punto de corte de TSH de 2,5 mUI/l para definir el hipotiroidismo no es aplicable a nuestra población gestante, ya que supondría realizar un sobrediagnóstico y consecuentemente a iniciar un tratamiento innecesario.
7. El 83,6% de las gestantes con disfunción tiroidea presenta algún factor de riesgo de hipotiroidismo, siendo el más prevalente la edad igual o superior a 30 años registrado en el 70,5% de las mismas. Sin tener en cuenta la edad como factor de riesgo, solo el 48,2% de las gestantes con disfunción tiroidea presenta factores de riesgo.

8. La aplicación de cribado selectivo de disfunción tiroidea en el embarazo en nuestra población, no sería una estrategia efectiva, ya que en base a la elevada edad media de las mujeres, supondría someter a cribado a un alto porcentaje de gestantes. Excluyendo la edad como factor de riesgo, el rendimiento diagnóstico del cribado selectivo descendería considerablemente.

9. Nuestros resultados apoyan la realización sistemática de cribado precoz de disfunción tiroidea en el embarazo mediante la determinación de TSH y T4L, aplicando valores de referencia poblacionales específicos estratificados por trimestres.

12. BIBLIOGRAFIA

1. Glinoer D. What happens to the normal thyroid during pregnancy? *Thyroid*. 1999;9(7):631-5.
2. Glinoer D. Pregnancy and iodine. *Thyroid*. 2001;11(5):471-81.
3. Zimmermann MB, Burgi H, Hurrell RF. Iron deficiency predicts poor maternal thyroid status during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3436-40.
4. Abbassi-Ghanavati M. Thyroid autoantibodies and pregnancy outcomes. *Clin Obstet Gynecol*. 2011;54(3):499-505.
5. Fisher DA. Fetal thyroid function: diagnosis and management of fetal thyroid disorders. *Clin Obstet Gynecol*. 1997;40(1):16-31.
6. Glinoer D. Maternal thyroid function in pregnancy. *J Endocrinol Invest*. 1993;16(5):374-8.
7. Glinoer D. The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004;18(2):133-52.
8. Carlos Galofré J, Davies TF. Thyroid dysfunction in pregnancy. *Endocrinol Nutr*. 2007;54(10):535-46.
9. Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH, Felton CV, Butler J, McGregor AM. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the fetus. *N Engl J Med*. 1991;324(8):532-6.
10. De Escobar GM, Ares S, Berbel P, Obregón MJ, del Rey FE. The changing role of maternal thyroid hormone in fetal brain development. *Semin Perinatol*. 2008;32(6):380-6.
11. De Silva LV. Enzyme activities and hypothyroidism. *Clin Chem*. 1984;30(11):1890-1.
12. Huang SA, Dorfman DM, Genest DR, Salvatore D, Larsen PR. Type 3 iodothyronine deiodinase is highly expressed in the human uteroplacental unit and in fetal epithelium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(3):1384-8.
13. Galton VA, Martinez E, Hernandez A, St Germain EA, Bates JM, St Germain DL. Pregnant rat uterus expresses high levels of the type 3 iodothyronine deiodinase. *J Clin Invest*. 1999;103(7):979-87.

14. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med.* 1994;331(16):1072-8.
15. World Health Organization, United Nations Children's Fund, and the International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders. Indicators for Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Their Control Programmes: Report of a Joint WHO/UNICEF/ICCIDD Consultation, 3–5 November 1992. Geneva:World Health Organization; 1993. Document WHO/NUT/93.1.
16. Andersson M, Karumbunathan V, Zimmermann MB. Global iodine status in 2011 and trends over the past decade. *J Nutr.* 2012;142(4):744-50.
17. De Benoist B, Andersson M, Egli I, Takkouche B, Allen H, editores. Iodine status worldwide. WHO Global Database on Iodine Deficiency. Geneva: WHO; 2004.
18. Erradicación de los trastornos por deficiencia de yodo en Asturias (España): 18 años de yodoprofilaxis con sal. Delgado E, Díaz-Cadorniga FJ, Tartón T, Bobis ML, Valdés MM, Méndez A. *Endocrinol Nutr.* 2004;51(9):492-6.
19. Situación actual de la nutrición de yodo en Asturias tras 28 años de yodoprofilaxis con sal. M. Riestra Fernández, E. Menéndez Torre, E. Delgado Álvarez, J.C. Fernández Fernández. *Endocrinol Nutr.* 2012; 59 (Espec Cong):117-122.
20. Menéndez Torre E, Díaz Cadorniga FJ, Aranda Regules J, Boix Pallares P, Aller Granda J, Rabal Artal A. Estudio epidemiológico del bocio endémico en la población escolar asturiana. *Endocrinología.* 1987;34:29-34.
21. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2011;21(10):1081-125.
22. 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.

23. 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2543-65.
24. FAO/WHO. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2005.
25. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev.* 2009;30(4):376-408.
26. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;50(2):149-55.
27. Berbel P, Mestre JL, Santamaría A, Palazón I, Franco A, Graells M, et al. 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.* 2009;19(5):511-9.
28. Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, Ghassabian A, Schmidt HG, Visser TJ, et al. Maternal Thyroid Function during Early Pregnancy and Cognitive Functioning in Early Childhood: The Generation R Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4227-34.
29. Brent GA. Maternal thyroid function: interpretation of thyroid function tests in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 1997;40(1):3-15.
30. Soldin OP, Tractenberg RE, Hollowell JG, Jonklaas J, Janicic N, Soldin SJ. Trimester-specific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin, and thyroglobulin concentrations during gestation: trends and associations across trimesters in iodine sufficiency. *Thyroid.* 2004;14(12):1084-90.
31. Stricker R, Echenard M, Eberhart R, Chevaller M-C, Perez V, Quinn FA, et al. Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(4):509-14.
32. Fan J-X, Han M, Tao J, Luo J, Song M-F, Yang S, et al. Reference intervals for common thyroid function tests, during different stages of pregnancy in Chinese women. *Chin Med J (Engl).* 2013;126(14):2710-4.

33. Feldt-Rasmussen U, Bliddal Mortensen A-S, Rasmussen AK, Boas M, Hilsted L, Main K. Challenges in interpretation of thyroid function tests in pregnant women with autoimmune thyroid disease. *J Thyroid Res.* 2011;2011:598712.
34. Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, McClain MR, Pulkkinen AJ. The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. *J Med Screen.* 2004;11(4):170-4.
35. Glinoeer D. Management of hypo- and hyperthyroidism during pregnancy. *Growth Horm IGF Res.* 2003;13 Suppl A:S45-54.
36. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* 1999;341(8):549-55.
37. Tan JYL, Loh KC, Yeo GSH, Chee YC. Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2002;109(6):683-8.
38. Goldman AM, Mestman JH. Transient non-autoimmune hyperthyroidism of early pregnancy. *J Thyroid Res.* 2011;2011:142413.
39. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012;19(5):394-401.
40. Patil-Sisodia K, Mestman JH. Graves hyperthyroidism and pregnancy: a clinical update. *Endocr Pract.* 2010;16(1):118-29.
41. Gargallo Fernández M. Hipertiroidismo y embarazo. *Endocrinol Nutr.* 2013;60(9):535-43.
42. Polak M, Le Gac I, Vuillard E, Guibourdenche J, Leger J, Toubert M-E, et al. Fetal and neonatal thyroid function in relation to maternal Graves' disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18(2):289-302.
43. Moleti M, Lo Presti VP, Mattina F, Mancuso A, De Vivo A, Giorgianni G, et al. Gestational thyroid function abnormalities in conditions of mild iodine deficiency: early screening versus continuous monitoring of maternal thyroid status. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(4):611-7.

44. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(7):2587-91.
45. Lazarus JH, Premawardhana LDKE. Screening for thyroid disease in pregnancy. *J Clin Pathol.* 2005;58(5):449-52.
46. McElduff A, Morris J. Thyroid function tests and thyroid autoantibodies in an unselected population of women undergoing first trimester screening for aneuploidy. *Obstet Gynaecol.* 2008;48(5):478-80.
47. Premawardhana LD, Parkes AB, Ammari F, John R, Darke C, Adams H, et al. Postpartum thyroiditis and long-term thyroid status: prognostic influence of thyroid peroxidase antibodies and ultrasound echogenicity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(1):71-5.
48. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ.* 2011;342(91):d2616-d2616.
49. Cao XY, Jiang XM, Dou ZH, Rakeman MA, Zhang ML, O'Donnell K, et al. Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. *N Engl J Med.* 1994;331(26):1739-44.
50. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen.* 2000;7(3):127-30.
51. Lazarus JH, Premawardhana LDKE. Screening for thyroid disease in pregnancy. *J Clin Pathol.* 2005;58(5):449-52.
52. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoeer D, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8 Suppl):S1-47.
53. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2005;105(2):239-45.

54. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid*. 2002;12(1):63-8.
55. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*. 2005;105(2):239-45.
56. Van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JAM, Goddijn M, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2011;17(5):605-19.
57. Henrichs J, Ghassabian A, Peeters RP, Tiemeier H. Maternal hypothyroxinemia and effects on cognitive functioning in childhood: how and why? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(2):152-62.
58. Ghassabian A, El Marroun H, Peeters RP, Jaddoe VW, Hofman A, Verhulst FC, et al. Downstream effects of maternal hypothyroxinemia in early pregnancy: nonverbal IQ and brain morphology in school-age children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(7):2383-90.
59. Davis LE, Lucas MJ, Hankins GD, Roark ML, Cunningham FG. Thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;160(1):63-70.
60. LeBeau SO, Mandel SJ. Thyroid disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006;35(1):117-36, vii.
61. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol*. 1993;81(3):349-53.
62. Bussen S, Steck T. Thyroid autoantibodies in euthyroid non-pregnant women with recurrent spontaneous abortions. *Hum Reprod Oxf Engl*. 1995;10(11):2938-40.
63. Stagnaro-Green A, Glinioer D. Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004;18(2):167-81.
64. Negro R, Mangieri T, Coppola L, Presicce G, Casavola EC, Gismondi R, et al. Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2005;20(6):1529-33.

65. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(7):2587-91.
66. Poppe K, Velkeniers B, Glinooer D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4(7):394-405.
67. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2008;112(1):85-92.
68. Lazarus JH. Thyroid disorders associated with pregnancy: etiology, diagnosis, and management. *Treat Endocrinol.* 2005;4(1):31-41.
69. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradice R, Maina A, Rees R, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med.* 2012;366(6):493-501.
70. Bachrach LK, Burrow GN. Aplasia cutis congenita and methimazole. *Can Med Assoc J.* 1984;130(10):1264.
71. Yoshihara A, Noh J, Yamaguchi T, Ohye H, Sato S, Sekiya K, et al. Treatment of graves' disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):2396-403.
72. Chattaway JM, Klepser TB. Propylthiouracil versus methimazole in treatment of Graves' disease during pregnancy. *Ann Pharmacother.* 2007;41(6):1018-22.
73. Cassina M, Donà M, Di Gianantonio E, Clementi M. Pharmacologic treatment of hyperthyroidism during pregnancy. *Birt Defects Res.* 2012;94(8):612-9.
74. Gärtner R, Gasnier BCH, Dietrich JW, Krebs B, Angstwurm MWA. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(4):1687-91.
75. Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(4):389-93.

76. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000;160(4):526-34.
77. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):489-99.
78. Wang W, Teng W, Shan Z, Wang S, Li J, Zhu L, et al. The prevalence of thyroid disorders during early pregnancy in China: the benefits of universal screening in the first trimester of pregnancy. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(2):263-8.
79. Chang DLF, Leung AM, Braverman LE, Pearce EN. Thyroid Testing during Pregnancy at an Academic Boston Area Medical Center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(9):E1452-6.
80. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(1):203-7.
81. García-Mayor RV, Cordido F, Valle-Inclán F, Lage M, Tomé MA, Casanueva FF. Prevalence of pregnancy and postpartum thyroid dysfunction in a homogeneous population of Spain. *Gynecol Endocrinol.* 1999;13(4):279-87.
82. González Mateo MC, Fernández Fernández M, Valdazo Revenga V, García Menéndez L, Díez Hernández A, Rodríguez Rodríguez R. [Assessment of iodine nutritional status and thyroxine levels in pregnant women from different geographic areas of the Castile and Leon]. *Endocrinol Nutr.* 2011;58(8):416-21.
83. Lopez-Espinosa M-J, Vizcaino E, Murcia M, Llop S, Espada M, Seco V, et al. Association between thyroid hormone levels and 4,4'-DDE concentrations in pregnant women (Valencia, Spain). *Environ Res.* 2009;109(4):479-85.
84. Aguayo A, Grau G, Vela A, Aniel-Quiroga A, Espada M, Martul P, et al. Urinary iodine and thyroid function in a population of healthy pregnant women in the North of Spain. *J Trace Elem Med Biol.* 2013;27(4):302-6.

85. Vila L, Velasco I, González S, Morales F, Sánchez E, Torrejón S, et al. Controversies in endocrinology: On the need for universal thyroid screening in pregnant women. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(1):R17-30.
86. Vila L, Velasco I, González S, Morales F, Sánchez E, Lailla JM, et al. Detección de la disfunción tiroidea en la población gestante: está justificado el cribado universal. *Endocrinol Nutr*. 2012;59(9):547-60.
87. R Core Team (2014). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
88. Blatt AJ, Nakamoto JM, Kaufman HW. National status of testing for hypothyroidism during pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(3):777-84.
89. Moreno-Reyes R, Glinoeer D, Van Oyen H, Vandevijvere S. High prevalence of thyroid disorders in pregnant women in a mildly iodine-deficient country: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(9):3694-701.
90. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Universal Screening Versus Case Finding for Detection and Treatment of Thyroid Hormonal Dysfunction During Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(4):1699-707.
91. Belmonte S. Hipotiroidismo subclínico en la población gestante del área norte de la provincia de Granada. Prevalencia y consecuencias perinatales (tesis doctoral). Granada: Universidad de Granada; 2009.
92. Rebagliato M, Murcia M, Espada M, Alvarez-Pedrerol M, Bolúmar F, Vioque J, et al. Iodine intake and maternal thyroid function during pregnancy. *Epidemiol Camb Mass*. 2010;21(1):62-9.
93. Jaén Díaz JI, de Castro FL, Cordero García B, Santillana Balduz F, Sastre Marcos J, dal Gesso CM. Enfermedad tiroidea y estado de yodación en el primer trimestre del embarazo. *Endocrinol Nutr*. 2008;55(5):196-201.
94. Díaz-Soto G, Largo E, Álvarez-Colomo C, Martínez-Pino I, de Luis D. Valores de referencia y cribado universal de la disfunción tiroidea en la mujer gestante. *Endocrinol Nutr*. 2014;61(6):336-8.

95. Rebagliato M, Murcia M, Espada M, Alvarez-Pedrerol M, Bolúmar F, Vioque J, et al. Iodine intake and maternal thyroid function during pregnancy. *Epidemiol Camb Mass.* 2010;21(1):62-9.
96. Moleti M, Trimarchi F, Vermiglio F. Doubts and Concerns about Isolated Maternal Hypothyroxinemia. *J Thyroid Res.* 2011;2011:463029.
97. Menéndez Torre E, Delgado Alvarez E, Rabal Artal A, Suárez Gutiérrez L, Rodríguez Caballero MG, Ares Blanco J, et al. Iodine nutrition in pregnant women from Oviedo area. Is iodine supplementation necessary? *Endocrinol Nutr.* 2014;61(8):404-9.
98. Rebagliato M, Murcia M, Alvarez-Pedrerol M, Espada M, Fernández-Somoano A, Lertxundi N, et al. Iodine Supplementation During Pregnancy and Infant Neuropsychological Development: INMA Mother and Child Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2013;177(9):944-53.
99. Anckaert E, Poppe K, Van Uytvanghe K, Schiettecatte J, Foulon W, Thienpont LM. FT4 immunoassays may display a pattern during pregnancy similar to the equilibrium dialysis ID-LC/tandem MS candidate reference measurement procedure in spite of susceptibility towards binding protein alterations. *Clin Chim Acta.* 2010;411(17-18):1348-53.
100. Thienpont LM, Van Uytvanghe K, Beastall G, Faix JD, Ieiri T, Miller WG, et al. Report of the IFCC Working Group for Standardization of Thyroid Function Tests; part 2: free thyroxine and free triiodothyronine. *Clin Chem.* 2010;56(6):912-20.
101. Chen L, Hu R. Thyroid autoimmunity and miscarriage: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;74(4):513-9.
102. Muller AF, Verhoeff A, Mantel MJ, Berghout A. Thyroid autoimmunity and abortion: a prospective study in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1999;71(1):30-4.
103. Pratt DE, Kaberlein G, Dudkiewicz A, Karande V, Gleicher N. The association of antithyroid antibodies in euthyroid nonpregnant women with recurrent first trimester abortions in the next pregnancy. *Fertil Steril.* 1993;60(6):1001-5.

104. Bussen S, Steck T. Thyroid autoantibodies in euthyroid non-pregnant women with recurrent spontaneous abortions. *Hum Reprod Oxf Engl*. 1995;10(11):2938-40.
105. Potlukova E, Potluka O, Jiskra J, Limanova Z, Telicka Z, Bartakova J, et al. Is age a risk factor for hypothyroidism in pregnancy? An analysis of 5223 pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):1945-52.
106. García de Guadiana Romualdo L, González Morales M, Martín-Ondarza González M del C, Martín García E, Martínez Uriarte J, Blázquez Abellán A, et al. Evaluation of thyroid function during pregnancy: first-trimester reference intervals for thyroid-stimulating hormone and free thyroxine. *Endocrinol Nutr*. 2010;57(7):290-5.
107. Bocos-Terraz JP, Izquierdo-Alvarez S, Bancalero-Flores JL, Alvarez-Lahuerta R, Aznar-Sauca A, Real-Lopez E, et al. Thyroid hormones according to gestational age in pregnant Spanish women. *BMC Res Notes*. 2009;2:237.
108. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry J-F, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*. 2003;13(1):3-126.
109. Marwaha RK, Chopra S, Gopalakrishnan S, Sharma B, Kanwar RS, Sastry A, et al. Establishment of reference range for thyroid hormones in normal pregnant Indian women. *BJOG*. 2008;115(5):602-6.
110. Rosario PW, Purisch S. Thyroid dysfunction in pregnancy: definition of TSH cut-off should precede the decision of screening in low-risk pregnant women. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(3):205-8.
111. Rosario PW. Should pregnant women older than 30 years without risk factors be investigated for thyroid dysfunction? *Thyroid*. 2012;22(4):445-6; author reply 446-7.
112. Pop VJ. Pregnancy, postpartum and the thyroid: isn't it time to offer women optimal care? *Facts Views Vis Obgyn*. 2014;6(3):166-70.
113. Laurberg P, Andersen SL, Pedersen IB, Andersen S, Carlé A. Screening for overt thyroid disease in early pregnancy may be preferable to searching for small aberrations in thyroid function tests. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(3):297-304.

114. Qian W, Zhang L, Han M, Khor S, Tao J, Song M, et al. Screening for thyroid dysfunction during the second trimester of pregnancy. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(12):1059-62.
115. Vaidya B, Hubalewska-Dydejczyk A, Laurberg P, Negro R, Vermiglio F, Poppe K. Treatment and screening of hypothyroidism in pregnancy: results of a European survey. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(1):49-54.
116. Vadiveloo T, Mires GJ, Donnan PT, Leese GP. Thyroid testing in pregnant women with thyroid dysfunction in Tayside, Scotland: the thyroid epidemiology, audit and research study (TEARS). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78(3):466-71.