



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Hipotiroidismo subclínico en el
embarazo

Subclinical hypothyroidism in
pregnancy



Autora

Raquel Pérez Tambo

Directora

Purificación Mateo Alcalá

Facultad de Medicina

Curso 2017/2018

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
1. INTRODUCCIÓN	5
1.1. Definición de hipotiroidismo e hipotiroidismo subclínico .	5
1.2. Embriología y fisiología tiroidea fetal. Relación con el tiroides materno	5
1.3. Repercusión del hipotiroidismo en el embarazo y en el recién nacido	7
1.4. Anticuerpos antitiroideos en el embarazo	8
1.5. Epidemiología del hipotiroidismo en Europa, España y Aragón	9
1.6. Clínica del hipotiroidismo en la gestación	10
1.7 Justificación del trabajo	11
2. MATERIAL Y MÉTODOS	12
2.1. Hipótesis	12
2.2. Objetivo del estudio	12
2.3. Diseño del estudio	12
2.4. Variables analizadas	13
3. RESULTADOS	14
4. DISCUSIÓN	19
5. CONCLUSIONES	26
6. BIBLIOGRAFÍA	27
ANEXO	29

RESUMEN

Introducción - Aunque la disfunción tiroidea ha sido clásicamente relacionada con resultados adversos en el embarazo, estudios recientes no han encontrado diferencias significativas en cuanto a puntuaciones en cociente intelectual (CI), frecuencia de resultados adversos neonatales, puntuaciones anuales de pruebas de desarrollo y evaluaciones de comportamiento, entre las embarazadas tratadas con levotiroxina y las tratadas con placebo. Esto nos lleva a cuestionarnos si estamos utilizando unos rangos de referencia de hormona estimulante del tiroides (TSH) adecuados para diagnosticar el hipotiroidismo subclínico y si su tratamiento es efectivo.

Objetivo - Comparar el manejo clínico propuesto por dos sociedades científicas relevantes: la American Thyroid Association (ATA) y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) adaptado a nuestra población.

Material y métodos - Estudio descriptivo trasversal en el que se incluyeron un total de 1534 gestantes pertenecientes al Área III del Salud de Aragón, cuyos datos fueron recogidos desde el 1 de junio de 2017 hasta el 31 de marzo de 2018. Se clasificaron según los límites propuestos por ambas sociedades para poder contrastar los porcentajes de pacientes incluidos en cada grupo.

Resultados - Del total de las gestantes, un 27,18% presentó una TSH entre 2,5 y 10 mU/L. De estas, únicamente un 7,10% tenían un valor superior a 4 mU/L.

Si estudiamos el estado inmunitario para basarnos en qué pacientes debemos tratar, encontramos un 2,03% de gestantes en las cuales deberíamos establecer tratamiento con levotiroxina, mientras que un 7,29% serían susceptibles de tratamiento, evitando éste en un 14,06%.

Conclusión - El uso de límite superior del rango de referencia para TSH en primer trimestre de 4mU/l nos parece adecuado para no convertir el hipotiroidismo gestacional en la primera alteración endocrinológica asociada al embarazo.

Palabras clave: hipotiroidismo subclínico, embarazo, tratamiento, anticuerpos antitiroideos.

ABSTRACT

Introduction - Although thyroid dysfunction in early pregnancy has been associated with adverse pregnancy outcomes, recent studies have not found significant differences in IQ scores, frequency of neonatal adverse outcomes, annual developmental test scores, and behavioral assessments among pregnant women treated with levothyroxine and those treated with placebo. This leads us to question whether we are using adequate thyroid stimulating hormone (TSH) reference ranges to diagnose subclinical hypothyroidism and whether its treatment is effective.

Objective - To compare the clinic management proposed by two relevant scientific societies: The American Thyroid Association (ATA) and Spanish Society of Gynecology and Obstetrics (SEGO) adapted to our population.

Material and methods - Descriptive cross-sectional study in which a total of 1534 pregnant women who belonged to Area III of Health of Aragon were included, whose data were collected from June 1st, 2017 to March 31st, 2018. They were classified according to the limits set by both societies to be able to contrast the percentages of patients included in each group.

Results - Of the total pregnant women, a 27,18% had a TSH value between 2,5 and 10 mU/L. Of these, only a 7,10% had a value higher than 4 mU/L.

If we study the immune state to know which patients we should treat, we found a 2,03% of pregnant women who should be treated with levothyroxine, while a 7,29% would be susceptible to treatment, avoiding it in a 14,06%.

Conclusions - The use of the upper limit of the reference range for TSH in the first trimester of 4 mU/l seems to be adequate for not turning gestational hypothyroidism into the first endocrinological alteration associated with pregnancy.

Keywords: subclinical hipothyroidism, pregnancy, treatment, antithyroid antibodys.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Definición de hipotiroidismo e hipotiroidismo subclínico

Se define como hipotiroidismo a la situación resultante de un descenso de la actividad de las hormonas tiroideas a nivel tisular, ya sea por una producción insuficiente de hormonas o bien por una resistencia a su acción en los tejidos periféricos, alteración de su transporte y de su metabolismo. Puede ser congénito (permanente o transitorio) o adquirido. Analíticamente se define como el hallazgo de unos niveles de hormona estimulante de tiroides (TSH) entre 2,5 y 10 mU/L acompañados de un valor de tiroxina libre (T4L) por debajo de 0,9 mU/L o una TSH por encima de 10 mU/L independientemente del nivel de T4L (1).

El hipotiroidismo subclínico es bioquímicamente descrito como una elevación de la TSH (generalmente niveles inferiores a 10mU/L), con niveles normales de tiroxina. La prevalencia de hipotiroidismo subclínico varía entre 3 y 18% de la población, siendo más frecuente en mujeres, personas mayores y población con ingesta insuficiente de yodo (2).

1.2. Embriología y fisiología tiroidea fetal. Relación con el tiroides materno.

En el embrión humano la glándula tiroides se identifica en el primer mes de la concepción. Es originada a partir de una invaginación en el endodermo medio del intestino primitivo a nivel de la primera y segunda bolsa faríngea. Las porciones laterales se originan de la cuarta bolsa faríngea. Su descenso es guiado por el conducto tirogloso, que se oblitera y desaparece en el segundo mes de la concepción, dando origen al agujero ciego en la base de la lengua y al lóbulo piramidal de la glándula en la parte caudal.

En su desarrollo, son importantes genes que codifican proteínas clave en la síntesis de hormonas como son, el simportador de sodio/yodo (NIS), la pendrina, la tiroglobulina (Tg) y la tiroperoxidasa. La Tg se encarga de unir los residuos de tirosina al yodo (3).

El desarrollo del feto es totalmente dependiente de la hormona tiroidea

materna durante el primer trimestre de embarazo, y aunque la producción fetal de hormona tiroidea empieza en el segundo trimestre, su desarrollo permanece parcialmente confiado al aporte materno de hormona tiroidea (4).

Las células foliculares fetales producen Tg desde el día 29 de la gestación, mientras que la capacidad para concentrar yodo y sintetizar tetrayodotirosina (T4) se inicia en la semana 11. Cabe señalar que la hipófisis fetal sintetiza y segrega TSH a partir de las semanas 10-12 de la gestación, por lo tanto, el crecimiento y desarrollo de la glándula tiroides en etapas embrionarias tempranas no depende en forma exclusiva de la hipófisis. La concentración de TSH aumenta entre la semana 18-26 de gestación, lo que coincide con la madurez del hipotálamo. La globulina transportadora de tiroxina (TGB) es detectable en el suero fetal desde la semana 10 y va aumentando progresivamente hasta el final de la gestación. Es importante destacar que en el feto el metabolismo de la T4 es diferente al del adulto, ya que una gran proporción se transforma en triyodotironina reversa (T3 reversa), lo que ocasiona un descenso en la T3 hasta la semana 34-35 de la gestación a partir de la cual los niveles de T3 se elevan. Este hecho se corresponde con el aumento del cortisol en el feto que, en conjunto, incrementarán la producción del factor surfactante pulmonar para preparar al feto para la vida extrauterina (3).

El crecimiento y desarrollo del feto dependen de numerosas hormonas como la insulina, factor de crecimiento insulínico tipo I y II (IGF I, IGF II) y de las hormonas tiroideas. Estas últimas desempeñan un papel relevante en el desarrollo del sistema nervioso central pero no así en el crecimiento longitudinal del feto, lo que explica la razón por la que los recién nacidos (RN) con hipotiroidismo no presentan talla baja.

El paso transplacentario de T4 de la madre al feto es esencial para el mantenimiento del embarazo y para el normal desarrollo fetal, especialmente en la primera mitad de la gestación (5).

Respecto al este paso de las hormonas maternas, solamente un 25% de la T4 materna pasa al feto, sin embargo, esta fracción determina el 25-33% del depósito de la T4 del RN a término, que sumada a una mayor actividad de la 5' desyodinasas tipo 2 en el cerebro fetal, aumentan la conversión de T4 a T3. Esto asegura que el desarrollo del feto hipotiroideo no se vea afectado, siempre y cuando la madre sea eutiroidea. Si la madre fuese hipotiroidea, sería necesario incrementar la dosis de levotiroxina hasta en un 50% para asegurar un desarrollo fetal normal, debido a que los estrógenos aumentan la globulina transportadora de tiroxina. El incremento de la TGB en las semanas 18-26 comentado previamente, tiene como consiguiente el ascenso en los niveles de

hormona tiroidea fetales (especialmente T4 ya que la afinidad de la proteína de transporte es 100 veces mayor por T4 que por T3) (4).

El eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo materno presenta cambios durante el embarazo. La gonadotropina coriónica (hCG) estimula al tiroides consiguiendo niveles normales de T4 libre y disminuyendo los niveles de TSH, por eso, los rangos de referencia de TSH en el primer trimestre de embarazo son más bajos, comparándolos con los valores en no embarazadas. Este estímulo de la hCG al tiroides es explicado por varios motivos: el primero es la similitud estructural existente entre TSH y hCG ya que son glicoproteínas con subunidad alfa común y subunidad beta de alta homología. Además, también existe gran parecido entre los receptores de TSH y de hormona luteoestimulante (LH)/hCG, receptores de membrana acoplados a la proteína G que comparten el 70% de los dominios transmembrana y el 45% de los dominios extracelulares. Aun así, debe entenderse que la potencia tiroestimulante de TSH es muy superior a la de hCG (5).

Como ya se ha comentado, las glándulas tiroideas tanto del feto como de la madre, interactúan a través de la placenta, por ello, el tiroides materno necesita incrementar su producción de T4. Por un lado, existe una reducción transitoria en los niveles de T4 libre a causa del incremento sérico en las concentraciones de TGB, de la degradación de la hormona tiroidea por la placenta, la transferencia de tiroxina de la madre al feto y el aumento de la depuración de tiroxina por la madre debido al aumento del filtrado glomerular.

Por otro lado, existe la similitud TSH-hCG ya comentada. Debido a esto, es necesario que la glándula materna se adapte a este nuevo equilibrio, el cual se debe alcanzar sin dificultad en áreas con las necesidades de yodo suficiente. Sin embargo, cuando la producción hormonal está disminuida, como en áreas yodo deficientes, este nuevo equilibrio no es conseguido (6).

1.3. Repercusión del hipotiroidismo en el embarazo y en recién nacido.

El hipotiroidismo subclínico en el embarazo, clásicamente ha sido relacionado con abortos, parto pretérmino, bajo peso fetal y coeficiente más bajo del normal en la descendencia, aunque los datos son controvertidos (5).

Sin embargo, en un reciente estudio publicado en 2017 realizado en Texas con 90417 embarazadas, de las cuales 800 tenían hipotiroidismo subclínico

(TSH >3 mU/L y T4 libre >0,86 mU/L y <1,90 mU/L) en la primera mitad del embarazo, no se encontraron diferencias significativas entre el grupo tratado con levotiroxina y el grupo que fue tratado con placebo (en una población yodo suficiente) en cuanto a las puntuaciones de cociente de inteligencia (CI).

En cuanto al embarazo y los resultados neonatales, las frecuencias de resultados adversos no se diferenciaron significativamente entre el grupo de tratadas con levotiroxina y el tratado con placebo (Gráfico 1 Anexo).

Analizando las diferencias respecto a neurodesarrollo y resultados de comportamiento la mediana de CI en el grupo de tratados con levotiroxina fue de 97 y en el grupo de tratados con placebo fue de 94. Las puntuaciones anuales de pruebas de desarrollo y las evaluaciones de comportamiento y atención no difirieron significativamente entre los grupos para ninguna prueba.

Este ensayo aleatorizado y controlado con placebo no mostró un efecto significativo en el tratamiento de reemplazo de hormona tiroidea en la función cognitiva de los niños o en otros índices de neurodesarrollo hasta los cinco años de edad. Además, el tratamiento de mujeres que tenían un nivel bajo de T4 libre no tuvo un efecto significativo en el embarazo o los resultados neonatales (7).

De aquí se deduce la falta de evidencia a día de hoy del tratamiento especialmente en mujeres embarazadas con disfunción subclínica.

1.4. Anticuerpos antitiroideos en el embarazo.

Los anticuerpos anti-tiroglobulina (TgAb) y anti-peroxidasa (TPOAb) están presentes en el 2-17% de las embarazadas, variando entre diferentes etnias (en la población americana es más frecuente entre las caucásicas y asiáticas). Shi et al. publicaron que el yodo ingerido en la dieta está en relación con la positividad de estos anticuerpos durante el embarazo demostrando la relación existente entre el yodo urinario y los anticuerpos en el embarazo (8).

Un estudio belga con mujeres en busca de tratamiento de fertilidad, demostró que ambos tipos de anticuerpos estaban presentes en el 8% de las mujeres, sin embargo, un 5% presentaba TbAb de manera aislada y un 4% positividad para TPOAb. Estas mujeres con positividad aislada para TgAb tenían una TSH sérica significativamente más alta que las mujeres sin

autoinmunidad. A la hora de comprobar autoinmunidad en las mujeres, los comités recomiendan medir solamente TPOAb a sabiendas de que usando éste solamente olvidamos una pequeña proporción de mujeres con TgAb aislados (9).

Respecto a la relación existente entre la positividad de anticuerpos antitiroideos y los abortos espontáneos han sido varios metanálisis los que han demostrado que las embarazadas con TPOAb y/o TgAb positivos tienen un riesgo elevado de pérdida espontánea de la gestación. Chen L et al. en un metanálisis con 14 estudios de cohorte mostró un incremento de la OR de 2,31 (95% CI 1,90-2,82) para los casos de anticuerpos positivos. Entre las mujeres con anticuerpos positivos se apreció que eran de mayor edad y tenían valores de TSH en suero ligeramente más altos. Sin embargo, aunque se haya demostrado una clara asociación entre ambos aspectos, los estudios no prueban causalidad y no se ha demostrado el mecanismo de tal asociación (10)(11).

Los TPOAb fijan complemento y tienen un efecto citotóxico sobre las células tiroideas, lo que explica la posible disfunción tiroidea en mujeres con autoinmunidad positiva.

1.5. Epidemiología del hipotiroidismo en Europa, España y Aragón.

Es importante analizar desde el punto de vista estadístico, la importancia que tiene la disfunción tiroidea en nuestro entorno. Analizaremos incidencias y prevalencias de este problema en la población europea, española y aragonesa.

Hay que tener en cuenta que, tanto en los estudios realizados a nivel europeo como en los realizados a nivel nacional, los datos obtenidos son escasos y provienen de áreas pequeñas y con diversos hábitos nutricionales de ingesta de yodo.

Población europea.

Dentro de la población europea, según Garmendia-Madariaga et al. en su metanálisis publicado en 2014, la prevalencia de disfunción tiroidea no diagnosticada era del 6,71% de la población (4,49% hipotiroidismo y 1,72% hipertiroidismo). De este 6,71%, el 80,1% era subclínica, con una mayor frecuencia en mujeres que en hombres.

La prevalencia de hipotiroidismo diagnosticado tanto en hombres como en mujeres es del 3,05%, predominando nuevamente en mujeres. En estas últimas, la prevalencia de hipotiroidismo clínico y subclínico resultó de 0,48% y 4,61% respectivamente (12).

Población española.

En España, se han llevado a cabo pocos estudios sobre la prevalencia de la disfunción tiroidea. Entre los realizados, los resultados difieren entre ellos debido a la diversidad de los casos estudiados.

En un trabajo publicado en 2017, en el que se estudiaron los datos de forma separada entre hombres y mujeres, se obtuvieron los siguientes resultados que confirman el predominio de la disfunción tiroidea entre las mujeres:

De un total de 3992 sujetos, el 89% presentaba eutiroidismo, el hipotiroidismo clínico diagnosticado y tratado suponía un 5,2% de la población y el hipotiroidismo subclínico el 4.6%. En las mujeres, la prevalencia total de normofunción tiroidea ajustada a la población española fue de 85,6% por lo que el total de disfunción tiroidea de esta población fue del 14,4%. Haciendo distinción entre las diferentes patologías, la prevalencia del hipotiroidismo tratado fue del 7,1%. El hipotiroidismo subclínico representó el 5,7% de la muestra (13).

Según la base datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) de 2011-2012, la prevalencia de disfunción tiroidea e las mujeres españolas (sin especificar qué tipo de patología) es del 7,84% (14).

Población aragonesa.

Respecto a la patología tiroidea en Aragón, resultan escasas las fuentes de información para obtener prevalencias. Según los datos aportados por el INE y en la línea con los datos obtenidos tanto a nivel europeo como español, la prevalencia de la disfunción tiroidea (sin especificar qué tipo de patología) en los hombres es de 0,30%, mucho menor que en la población femenina que es de 6,91% (14).

1.6. Clínica del hipotiroidismo en la gestación

La clínica del hipotiroidismo en la gestación es, al igual que fuera de la gestación, la consecuente de una reducción de la actividad metabólica. La gestante puede presentar astenia, estreñimiento, intolerancia al frío, calambres musculares, caída de cabello, piel seca, reflejos tendinosos con fase de reposo prolongada y síndrome del túnel carpiano. Esta clínica, es semejante en muchas ocasiones a la que presenta la gestante a lo largo del curso de su embarazo, lo que en ocasiones puede dificultar el diagnóstico de disfunción tiroidea, basada en criterios de sospecha clínicos.

Parece ser que un tercio de las gestantes con hipotiroidismo tiene la sintomatología clásica, otro tercio presenta clínica moderada y el resto de las gestantes hipotiroideas están asintomáticas, a pesar de existir dicha alteración.

1.7. Justificación de la realización de este trabajo

La detección de la disfunción tiroidea en el embarazo y su correspondiente tratamiento o manejo clínico es un tema en actual controversia, ya que algunas sociedades científicas como la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) establecen unos límites de diagnóstico y consecuente tratamiento diferentes a los que últimamente han propuesto sociedades como la American Thyroid Association (ATA) en sus nuevas guías de práctica clínica (10) (15) (16).

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Hipótesis

El actual sistema de cribado del hipotiroidismo subclínico en la gestación propuesto por la SEGO, produce un sobrediagnóstico suponiendo esto un sobretratamiento sin un claro beneficio perinatal y con un coste económico y emocional, así como derivación innecesaria de las gestantes al Servicio de Endocrinología.

2.2. Objetivo del estudio

Objetivo principal:

Conocer la prevalencia de la disfunción tiroidea entre las gestantes del Área III del Salud de Aragón.

Objetivo secundario:

Analizar las diferencias entre las opciones de manejo y tratamiento del hipotiroidismo subclínico durante la gestación en función de los valores de TSH y positividad de anticuerpos antitiroideos, según los algoritmos propuestos por dos sociedades científicas referentes, la Asociación Americana de Tiroides (ATA) y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO).

Valorar las consecuencias de dichas diferencias en cuanto a la repercusión del número de pacientes tratadas según las distintas propuestas, teniendo en cuenta que cuando tratamos a una paciente, ineludiblemente le estamos haciendo sentir enferma dentro del contexto de lo que debería ser una situación fisiológica del embarazo.

2.3. Diseño del estudio

Realizamos un estudio descriptivo trasversal en el que se incluyeron un total de 1534 gestantes pertenecientes al Área III del Salud de Aragón, cuyos datos fueron recogidos desde el 1 de junio de 2017 hasta el 31 de marzo de 2018.

Criterios de inclusión:

- Gestantes controladas en el Área III del Salud de Zaragoza que inician el control gestacional antes de la semana 13+6.

Criterios de exclusión:

Como explicaremos en el apartado de limitaciones del estudio no se consideró ningún criterio de exclusión

2.4. Variables analizadas

Las variables analizadas en las gestantes fueron:

- Edad materna
- Valor de TSH
- Valor de TPOAb y TgAb.

A todas las gestantes se les realizó entre las semanas 7 y 13+6 de gestación una determinación analítica de TSH, incluida dentro del protocolo de control de embarazo como determinación a solicitar en todas las gestantes en primer trimestre. Idealmente se solicitó la extracción en la semana 10 de embarazo. Cuando esta era mayor o igual a 2,5 mU/L, valor de referencia superior establecido por la SEGO para el primer trimestre de gestación (**Tabla 1**), se determinó el estado inmunitario mediante medición de los anticuerpos antitiroideos: anticuerpos anti-peroxidasa (TPOAb) con rango de normalidad según referencia de nuestro laboratorio, de 0 a 100 UI/mL y anticuerpos anti-tiroglobulina (TgAb) con rango de normalidad de 0 a 138 UI/mL.

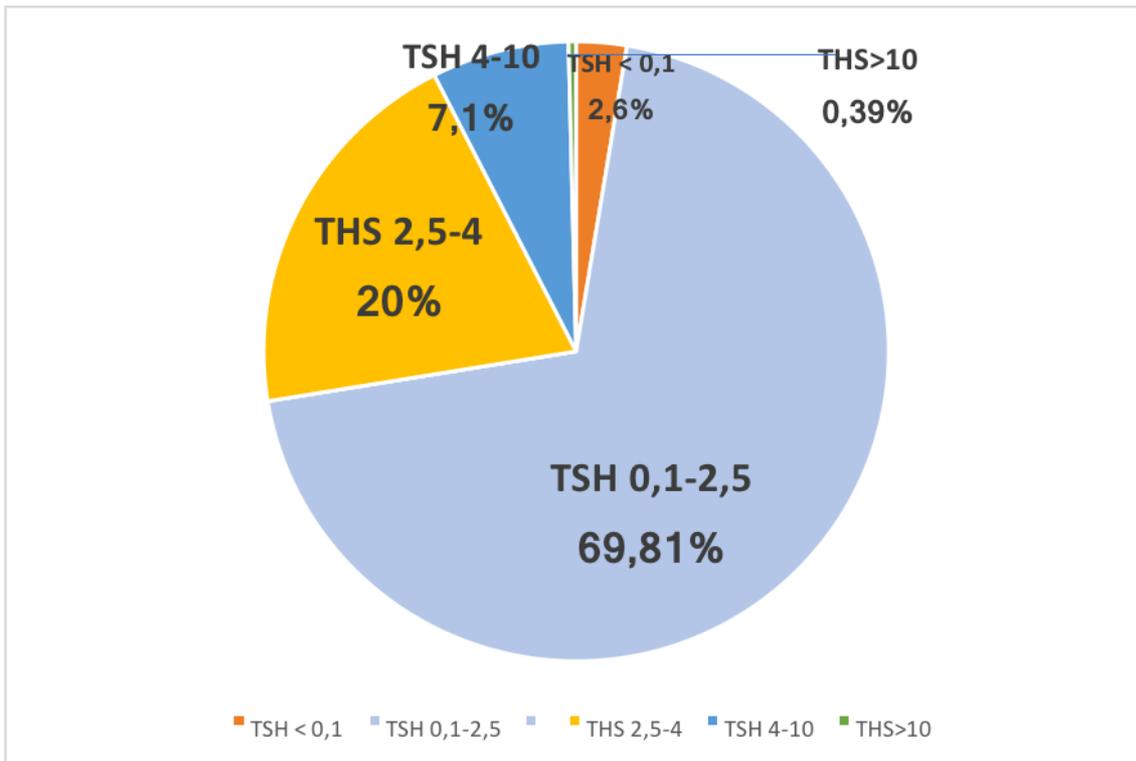
Tabla 1: Rangos de normalidad de TSH durante los diferentes trimestres de la gestación establecidos por la SEGO.

Trimestre	TSH
Primero	0,1-2,5 mUI/l
Segundo	2,5-3,0 mUI/l
Tercero	0,3-3,0 mUI/l

3. RESULTADOS

Se estudiaron 1534 pacientes a las cuales se les realizó la determinación de TSH en el primer trimestre de gestación. La distribución de sus valores, viene reflejada en la **Figura 1**.

Figura 1: Distribución de la patología tiroidea en la muestra de nuestro estudio.



La edad media de estas pacientes fue de 31 años, con un rango comprendido entre los 14 y los 47 años. Los datos obtenidos fueron:

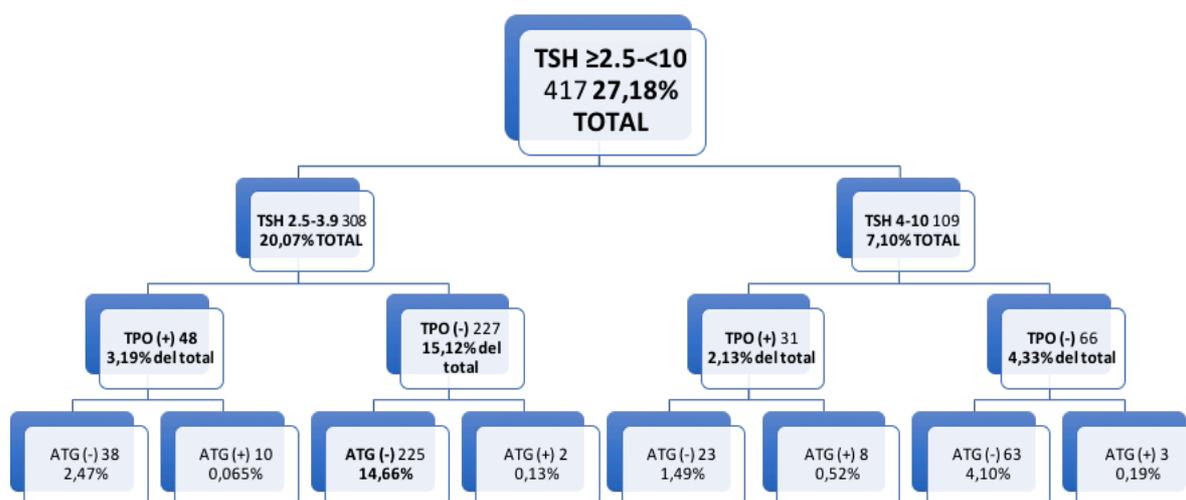
- TSH < 0,1 mU/L: 40 gestantes (correspondiente al 2,6% del total). El diagnóstico directo de hipertiroidismo las incluye dentro del manejo de esta patología que no es objeto del presente estudio.
- TSH \geq a 0,1 y < 2,5 mU/L: 1071 gestantes (correspondiente al 69,81% del total). Al ser consideradas dentro de los rangos de normalidad no fueron necesarias más determinaciones.
- TSH \geq a 2,5 y < 10 mU/L: 417 gestantes (correspondiente al 27,18% del total). Este grupo de pacientes correspondería a aquellas consideradas como mujeres con hipotiroidismo subclínico. Dentro de este mismo grupo, se hizo una segunda división clasificando a las mujeres con TSH

entre 2,5 y 4 mU/L por un lado, y las mujeres con TSH entre 4 y 10 mU/L por otro. Así se obtuvieron los siguientes datos:

- TSH \geq a 2,5 y $<$ 4 mU/L : 308 gestantes (20,07% del total). Al realizar el estudio de autoinmunidad se perdieron 33 pacientes por motivos desconocidos. Dentro de este grupo se clasificaron en:
 - Ac anti-peroxidasa (TPOAb) positivos, es decir, por encima del rango de normalidad que marca nuestro laboratorio (100 UI/mL): 48 pacientes (17,45% de este rango de TSH y 3,19% del total de gestantes estudiadas). Dentro de este grupo se continuó con el estudio de anticuerpos antitiroglobulina (TgAb) cuyos resultados fueron:
 - Ac antitiroglobulina positivos, es decir, por encima del rango de normalidad que marca nuestro laboratorio (138 UI/mL): 10 gestantes (3,63% de este rango de TSH, 20,83% de las pacientes con TPOAb positivos y 0,065% del total de gestantes del estudio)
 - Ac anti-tiroglobulina negativos: 38 gestantes (13,81% de este rango de TSH, 79,16% de las pacientes con TPOAb positivos y 2,47% del total de gestantes del estudio)
 - Ac anti-peroxidasa negativos: 227 gestantes (82,54% de este rango de TSH y 15,12% del total de gestantes estudiadas). Dentro de este grupo también se estudiaron los TgAb obteniendo los siguientes subgrupos:
 - Ac antitiroglobulina positivos: 2 gestantes (0,72% de este rango de TSH, 0,88% de las pacientes con TPOAb negativos y 0,13% del total de gestantes estudiadas).
 - Ac anti-tiroglobulina negativos: 225 gestantes (81,81% de este rango de TSH, 99,11% de las pacientes con TPOAb negativos y 14,66% del total de gestantes estudiadas).

- TSH \geq a 4 y $<$ 10 mU/L: 109 gestantes (7,10% del total). Al hacer la determinación de autoinmunidad se perdieron 12 pacientes por motivos desconocidos. Dentro de este grupo (reflejado en la **Figura 2**) se clasificaron en:
 - Ac anti-peroxidasa positivos: 31 pacientes (31,95% de este rango de TSH y 2,03% del total de gestantes estudiadas). Al igual que en los grupos anteriores, se obtuvieron los siguientes subgrupos:
 - Ac antitiroglobulina positivos: 8 gestantes (8,24% de este rango de TSH, 25,80% de las pacientes con TPOAb positivos y 0,52% del total del gestantes estudiadas)
 - Ac anti-tiroglobulina negativos: 23 gestantes (23,71% de este rango de TSH, 74,19% de las pacientes con TPOAb positivos y 1,49% del total de gestantes estudiadas)
 - Ac anti-peroxidasa negativos: 66 gestantes (68,04% de este rango de TSH y 4,33% del total de gestantes estudiadas). Nuevamente resultando en los siguientes subgrupos:
 - Ac antitiroglobulina positivos: 3 gestantes (3,09% de este rango de TSH, 4,54% de las pacientes con TPOAb negativos y 0,19% del total de gestantes estudiadas).
 - Ac anti-tiroglobulina negativos: 63 gestantes (64,94% de este rango de TSH, 95,45% de las pacientes con TPOAb negativos y 4,10% del total de gestantes estudiadas).

Figura 2: Distribución de las gestantes cuya TSH se encuentra entre 2,5 y 10 mU/L.



Como se explicará más adelante esta segunda clasificación según TSH poniendo el 4 como punto de corte, se realizó para comparar el manejo presentado por dos grandes sociedades científicas.

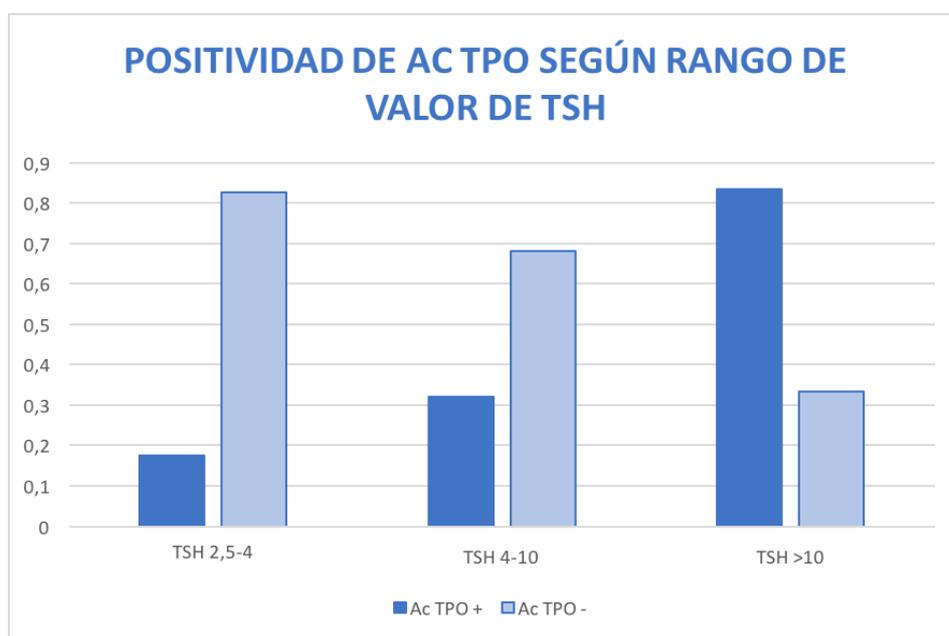
- TSH \geq a 10 mU/L: 6 gestantes (correspondiente al 0,39% del total). Este grupo de pacientes correspondería a aquellas diagnosticadas de hipotiroidismo. A este grupo también se determinó autoinmunidad obteniendo los siguientes resultados:
 - Ac anti-peroxidasa positivos: 5 pacientes (83,33% de las pacientes con hipotiroidismo y 0,32% del total de gestantes estudiadas).
 - Ac antitiroglobulina positivos: 3 gestantes (50% de las pacientes con hipotiroidismo, 60% de las pacientes con TPOAb positivos, y 0,19% del total de gestantes estudiadas)
 - Ac anti-tiroglobulina negativos: 2 gestantes (33,33% de las pacientes con hipotiroidismo, 50% de las pacientes con TPOAb positivos y 0,13% del total de gestantes estudiadas)
 - Ac anti-peroxidasa negativos: 2 gestantes (33,33% de las

pacientes con hipotiroidismo y 0,13% del total de gestantes estudiadas).

- Ac antitiroglobulina positivos: 2 gestantes (33,33% de las pacientes con hipotiroidismo, 100% de las gestantes con TPOAb negativos y 0,13% del total de gestantes estudiadas).
- Ac anti-tiroglobulina negativos: ninguna gestante (0% de las pacientes con hipotiroidismo).

En la **Figura 3** queda representada la positividad de los Ac TPO según rango de TSH. Puede apreciarse que conforme la concentración de TSH va aumentando, el porcentaje de pacientes con TPO-Ab positivos va siendo cada vez mayor, aspecto que destaca Chen Et al. en su metanálisis (11).

Figura 3: Representación de la positividad de los anticuerpos antiperoxidasas TPO Ab según el rango de TSH.



4. DISCUSIÓN

A lo largo de todo el trabajo, se ha comentado la controversia existente actualmente respecto al manejo de la disfunción tiroidea en el embarazo, pero... ¿cuál es la mejor manera de diagnosticar a las pacientes con disfunción tiroidea/hipotiroidismo que van a ser subsidiarias de tratamiento con hormona sustitutiva?, ¿en realidad existe tal beneficio con dicho tratamiento?, ¿estamos realmente sobretratando a nuestras pacientes?

Para intentar resolver estas preguntas, nuestro estudio pretende comparar de forma paralela las estrategias y recomendaciones ofrecidas por dos grandes sociedades científicas: la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia junto con la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición en el Grupo de Trabajo de Trastornos por Deficiencia de Yodo y Disfunción Tiroidea (protocolo de 2013) (14) y la guía de 2017 de la American Thyroid Association para el manejo del hipotiroidismo, centrándonos en el hipotiroidismo subclínico (7).

En primer lugar, debemos preguntarnos ¿A quién es necesario realizar cribado de función tiroidea en el embarazo?

El cribado de disfunción tiroidea en mujeres sin patología conocida previa, según la SEGO y la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (Grupo de Trabajo de Trastornos por Deficiencia de Yodo y Disfunción Tiroidea) se basa en recomendar evaluación precoz (antes de la semana 10 de gestación) de la función tiroidea a todas las mujeres embarazadas mediante la determinación de TSH en suero. En el caso de encontrar una TSH elevada, se procedería a la determinación de T4L. Así, podríamos encontrarnos con diferentes situaciones:

- Hipotiroidismo subclínico: TSH \geq a 2,5 mU/L y $<$ 10 mU/L con T4L normal: dado que existe un potencial beneficio de tratar a estas pacientes, y dado que la medicación no conlleva riesgo para el feto, la mayoría de autores aconsejan el tratamiento con levotiroxina en estas mujeres.

- Hipotiroidismo clínico: TSH \geq a 2,5 mU/L asociado a T4L baja o TSH \geq a 10 mU/L con independencia de los niveles de T4L. En estos casos el tratamiento siempre estaría indicado (Gráfico 2) (15).

Sin embargo, la ATA en su última revisión de 2017 propone la necesidad de no cribado con TSH a todas las gestantes, sino únicamente en aquellos casos en los que se cumplan una serie de factores de riesgo determinados que se recogen en la **Tabla 2**.

Tabla 2: Factores de riesgo de desarrollar hipotiroidismo en el embarazo.

FACTORES DE RIESGO DE DESARROLLO DE HIPOTIROIDISMO EN EL EMBARAZO
Antecedentes de hipotiroidismo / hipertiroidismo o síntomas / signos actuales de disfunción
Positividad de anticuerpos tiroideos o bocio
Antecedentes de radiación de cabeza o cuello o cirugía previa de tiroides
Edad > 30 años
Diabetes tipo 1 u otros trastornos autoinmunes
Antecedentes de pérdida de embarazo, parto prematuro o infertilidad
Embarazos previos múltiples
Antecedentes familiares de enfermedad tiroidea autoinmune o disfunción tiroidea
Obesidad mórbida (IMC >40 kg/m²)
Uso de amiodarona o litio, o administración reciente de contraste radiológico yodado
Residir en un área de insuficiencia de yodo moderada a severa conocida
Técnicas de reproducción asistida
Anticuerpos antitiroideos positivos

En nuestro trabajo, siguiendo las recomendaciones de la SEGO, y dado que son nuestros criterios actuales de asistencia a la embarazada, mostramos los datos obtenidos tras realizar cribado universal a todas las gestantes independientemente de si presentaban factores de riesgo para la disfunción tiroidea.

En segundo lugar, debemos establecer cuáles son los valores del rango de referencia para TSH, ya que este sufre modificaciones a lo largo del embarazo.

En cuanto a los rangos de referencia de TSH, ambas sociedades científicas recomiendan ajustarlos por trimestres, pero la sociedad americana va un paso más allá y recomienda que sean definidos a través de datos representativos de la población local. Para calcular este rango de referencia sólo se deben incluir mujeres embarazadas sin enfermedad tiroidea conocida, con ingesta óptima de yodo y anticuerpos antiperoxidasa negativos. Siguiendo su consejo, cuando determinar este rango de referencia no sea factible, se deben manejar los obtenidos de poblaciones de pacientes similares, o se puede usar un límite

superior de referencia de 4,0 mU/L (para la mayoría de los ensayos, esto representa una reducción en el límite de referencia superior de TSH no embarazada de – 0,5 mU/L). Por el contrario, la SEGO no especifica distintos rangos de referencia de TSH en función de las características de la población local, sino que los establece de manera uniforme para todo el territorio nacional, siempre ajustados por trimestres como se muestra en la **Tabla 1**.

Alexander EK et al. demuestran la necesidad de obtener tablas propias de valores de referencia para TSH y T4 puesto que los rangos de referencia durante las primeras semanas de embarazo son variables en las diversas zonas del mundo, teniendo en cuenta las características étnicas de la población, la insuficiencia de yodo de la región y el índice de masa corporal (IMC). En su estudio demuestran cómo los niveles varían, oscilando el percentil 2,5 entre 0,35 mU/L (USA) y 0,02mU/L (Australia) y el percentil 97,5 entre 2,15 mU/L (Australia) y 4,68 mU/L (Rusia) (10).

Debido a esta discrepancia de opiniones en cuanto al límite superior del rango de referencia que debemos usar para TSH en primer trimestre, y dado que en Aragón no contamos con datos propios, hemos clasificado a nuestras pacientes según ambos límites, para poder contrastar los porcentajes de pacientes incluidos en cada grupo.

Y en tercer lugar nos deberíamos plantear a qué pacientes es necesario tratar, teniendo en cuenta que no está demostrada la eficacia del tratamiento para mejorar los resultados perinatales.

En este sentido, podemos apreciar que existen controversias a la hora del manejo de esta patología del embarazo entre las dos organizaciones. El algoritmo del protocolo de actuación ante el cribado de disfunción tiroidea propuesto por la SEGO se refleja en el Gráfico 1 y en el Gráfico 2 vemos la propuesta de la Sociedad Americana.

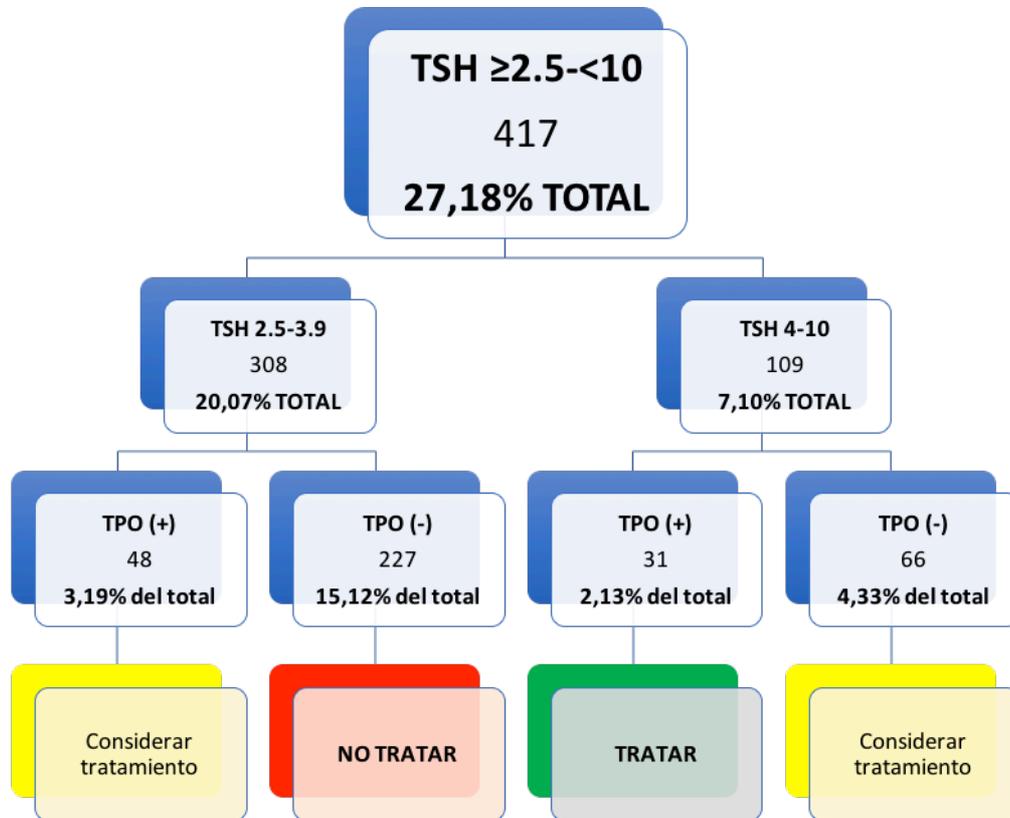
En la **Tabla 3** podemos resumir estas actuaciones según los protocolos vigentes y vemos también el porcentaje de nuestras pacientes que pertenecen a cada grupo en función del punto de corte establecido para el límite superior de TSH en el primer trimestre y el estado inmunitario.

Tabla 3. Propuesto de manejo y tratamiento del hipotiroidismo subclínico según protocolos de la SEGO y la ATA, así como porcentaje de nuestras pacientes adaptado a cada subgrupo

	SEGO (2013)	ATA (2017)	Nuestras pacientes
HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO	TSH 2,5-10; T4L (N); Ac (+) Tratar	TSH 2,5-4; Ac (+) Opcional/Considerar	3,19%
		TSH 4-10; Ac (+) Tratar	2,03%
	TSH 2,5-10; T4L (N); Ac (-) Opcional/Considerar	TSH 2,5-4; Ac (-) No tratar	14,66%
		TSH 4-10; Ac (-) Opcional/Considerar	4,30%

En función del algoritmo aplicado a las pacientes de nuestro estudio, puede apreciarse como el porcentaje de pacientes susceptible de tratamiento varía. Así, utilizando el manejo propuesto por la SEGO, un 23,92% de las embarazadas serían diagnosticadas de disfunción tiroidea, derivándose en la mayoría de casos a las consultas de endocrinología para su seguimiento. Sin embargo, aplicando el protocolo de la ATA, sería únicamente un 9,52%, tal y como queda reflejado en la **Figura 4**. Esta derivación de las gestantes por su patología tiroidea supone considerarlas como enfermas, aspecto muy relevante en el bienestar y buen desarrollo de la gestación.

Figura 4: Propuesta de manejo según la ATA con los porcentajes de nuestras pacientes



Es más, podríamos considerar que estaríamos reduciendo un 14,66% los posibles tratamientos innecesarios con el consecuente ahorro tanto a nivel económico - asistencial, como de cargas emocionales para la paciente.

Por otra parte, el hecho de considerar al 23,92% de nuestras gestantes con algún tipo de hipotiroidismo, haría que éste pasara a ser la primera alteración endocrinológica en las mujeres en edad reproductiva, quedando la diabetes postergada a ese segundo puesto, hecho totalmente inadmisibles.

Si fuéramos estrictos en las indicaciones de tratamiento únicamente deberíamos tratar, siguiendo las recomendaciones de la ATA a ese grupo de pacientes (2,03%) que tienen TSH ≥ 4 y < 10 mU/L en primer trimestre de la gestación, con anticuerpos antiperoxidasa positivos, puesto que como se ha comentado anteriormente, la principal complejidad que rodea a este tema, es la falta de evidencia de la eficacia del tratamiento en el caso del hipotiroidismo subclínico (7).

Fortalezas y limitaciones.

Una de las fortalezas del estudio es la garantía de validez externa que presenta, el gran tamaño muestral ($n=1534$) y la obtención de la muestra de población local con una ingesta de yodo adaptada a la realidad. Del mismo modo, se trata de un estudio reproducible en cualquier momento. Los datos que han sido utilizados para el análisis estadístico son fáciles de registrar y recuperar en las historias clínicas revisadas

En cuanto a las limitaciones, existe un sesgo de selección, ya que, al ser un estudio retrospectivo, no ha sido posible la exclusión de las pacientes con patología tiroidea previa. Como se ha comentado en la introducción, la prevalencia de disfunción tiroidea en la población femenina aragonesa es de alrededor del 7%, lo que no supondría un número de pacientes significativo dentro de una n ($n=1534$) tan grande como la de este estudio. A esto hay que añadir que ese 7% engloba a todo tipo de disfunción tiroidea, por lo que estaríamos hablando de un porcentaje muy pequeño de mujeres con hipotiroidismo diagnosticado previamente.

5. CONCLUSIONES

- El cribado de la patología tiroidea durante la gestación sigue siendo motivo de controversia ya que no existe evidencia científica del beneficio del hipotiroidismo subclínico.
- Debemos establecer rangos de referencia para TSH ajustados por trimestres, pero siempre representativos de la población gestante local con ingesta óptima de yodo y estado inmunitario tiroideo negativo.
- El uso de límite superior del rango de referencia para TSH en primer trimestre de 4mU/L nos parece adecuado para no convertir el hipotiroidismo gestacional en la primera alteración endocrinológica asociada al embarazo.
- Mientras no usemos rangos de referencia de TSH adecuados podemos estar sobrediagnosticando-sobrettratando el hipotiroidismo gestacional sin un claro beneficio y con un coste económico-emocional.
- Se deben realizar más estudios teniendo en cuenta los resultados perinatales para intentar adecuar nuestros criterios.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Mayayo Dehesa E, Dehesa Hipotiroidismo bocio ME. Hipotiroidismo Y Bocio. *Protoc diagn ter pediatr* [Internet]. 2011;150-65. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/13_hipotiroidismo_y_bocio.pdf
2. Baumgartnera C, Bluma MR, Rodondia N. Subclinical hypothyroidism: Summary of evidence in 2014. *Swiss Med Wkly*. 2014;144(December):1-9.
3. Rivera-Hernández A, Huerta-Martínez H, Centeno-Navarrete Y, Flores-Escamilla R, Zurita-Cruz JN. Actualización en hipotiroidismo congénito: definición, epidemiología, embriología y fisiología. Primera parte. *Rev Mex Pediatr*. 2017;84(5):204-9.
4. Fetene DM, Betts KS, Alati R. Mechanisms in endocrinology maternal thyroid dysfunction during pregnancy and behavioural and psychiatric disorders of children: A systematic review. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(5):R261-73.
5. Abalovich MS. Fisiología tiroidea y embarazo. Aspectos maternos, placentarios y fetales. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2003;40(1):23-31.
6. Cooper DS, Pearce EN. Subclinical Hypothyroidism and Hypothyroxinemia in Pregnancy — Still No Answers. *NEJM Med* [Internet]. 2017;376(9):876-7. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMe1615312>
7. B.M. Casey, E.A. Thom, A.M. Peaceman, M.W. Varner, Y. Sorokin, D.G. Hirtz et al. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. *NEJM*. 2017;376(9):1-11.
8. Shi X, Han C, Li C, Mao J, Wang W, Xie X, et al. Optimal and safe upper limits of iodine intake for early pregnancy in iodine-sufficient regions: A cross-sectional study of 7190 pregnant women in China. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1630-8.
9. Unuane D, Velkeniers B, Anckaert E, Schiettecatte J, Tournaye H, Haentjens P, et al. Thyroglobulin Autoantibodies: Is There Any Added Value in the Detection of Thyroid Autoimmunity in Women Consulting for Fertility Treatment? *Thyroid* [Internet]. 2013;23(8):1022-8. Disponible en: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/thy.2012.0562>
10. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum.;27(3):315-89. Disponible en: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2016.0457>
11. Chen L, Hu R. Thyroid autoimmunity and miscarriage: a meta- analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2011;74(4):513-9. Disponible en: <http://https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03974.x>

12. Madariaga AG, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):923-31.
13. Maldonado Araque C. Prevalencia de disfunción tiroidea en la población española. Implicación del hierro en la fisiología tiroidea. [Tesis doctoral]. Málaga: Facultad de Medicina. Departamento de Farmacología y Pediatría; 2017
14. Instituto Nacional de Estadística, Encuesta de Salud 2011.
15. Guía de Asistencia Práctica SEGO. Control prenatal del embarazo normal. 2013. Disponible en www.gapsego.com
16. Velasco I, Taylor P. Identifying and treating subclinical thyroid dysfunction in pregnancy: emerging controversies. *European Journal of Endocrinology.* 2018;17(1):D1-D12.

ANEXO

Gráfico 1. Protocolo de actuación y cribado de disfunción tiroidea realizado propuesto por la SEGO

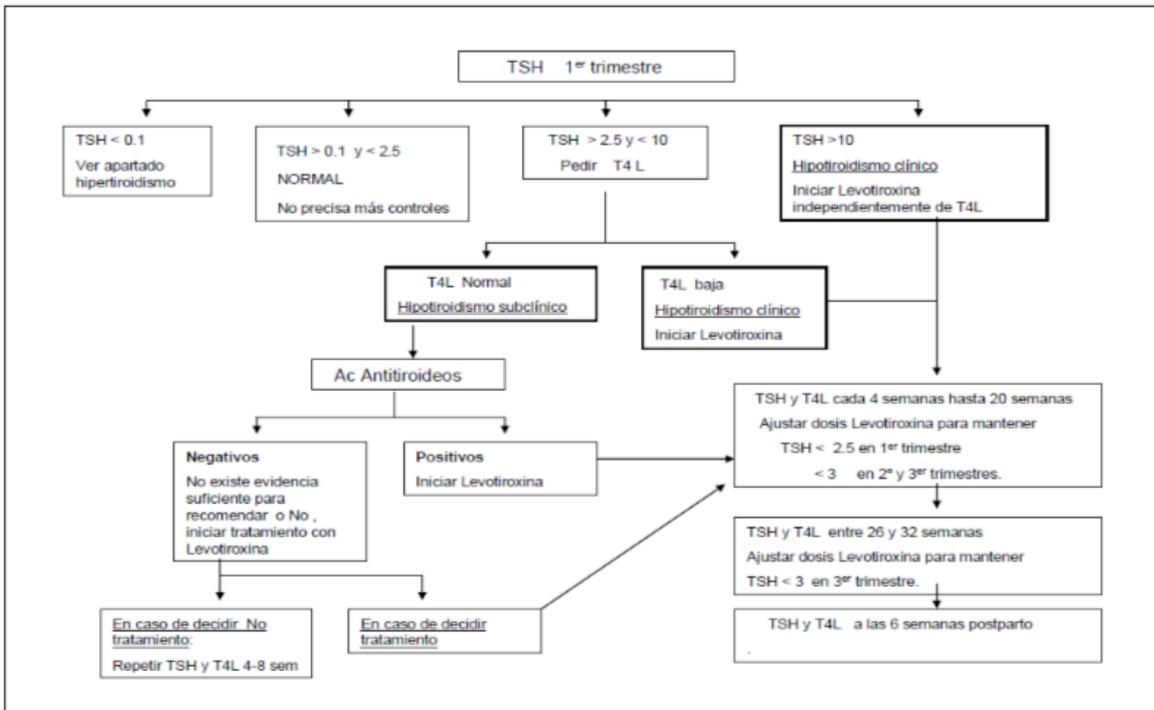


Gráfico 2. Protocolo de actuación cribado de disfunción tiroidea realizado propuesto por la ATA

