

Susana Pérez Naranjo

Estudio de las alteraciones
ecográficas y del estado
nutricional de yodo en el espectro
de la disfunción tiroidea en el
embarazo en el departamento de
Salud de Castellón

Departamento
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es
Calvo Gracia, Fernando
Merchante Alfaro, Agustín Ángel

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

**ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES
ECOGRÁFICAS Y DEL ESTADO
NUTRICIONAL DE YODO EN EL
ESPECTRO DE LA DISFUNCIÓN
TIROIDEA EN EL EMBARAZO EN EL
DEPARTAMENTO DE SALUD DE
CASTELLÓN**

Autor

Susana Pérez Naranjo

Director/es

Calvo Gracia, Fernando

Merchante Alfaro, Agustín Ángel

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2016

ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES ECOGRÁFICAS Y DEL ESTADO NUTRICIONAL DE YODO EN EL ESPECTRO DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA EN EL EMBARAZO EN EL DEPARTAMENTO DE SALUD DE CASTELLÓN.

Autor: Susana Pérez Naranjo.

Zaragoza, Noviembre 2015

Directores:

Dr. Ángel Merchante Alfaro.

Departamento de Medicina, Universidad Jaime I de Castellón.

Servicio de Endocrinología y Nutrición.

Dr. Fernando Calvo Gracia

Departamento de Medicina, Universidad de Zaragoza.

Servicio de Endocrinología y Nutrición.

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA,
PSIQUIATRÍA Y DERMATOLOGÍA



D. Ángel Merchante Alfaro, Profesor Asociado de Endocrinología y Nutrición de la Universidad Jaime I de Castellón.

D. Fernando Calvo Gracia, Profesor Asociado de Endocrinología y Nutrición del Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología la Universidad de Zaragoza.

CERTIFICAN:

Que la tesis doctoral “Estudio de las Alteraciones Ecográficas y del Estado Nutricional de Yodo en el espectro de la Disfunción Tiroidea en el embarazo en el departamento de Salud de Castellón ” realizada por Susana Pérez Naranjo, bajo la supervisión y dirección de los firmantes, reúne los requisitos para ser defendida ante el tribunal que en su día se designe.

Zaragoza, Noviembre de 2015

Fdo. Ángel Merchante Alfaro

Fdo. Fernando Calvo Gracia

AGRADECIMIENTOS

Al finalizar este trabajo, deseo expresar mi gratitud a aquellas personas que de alguna u otra forma han contribuido a su realización.

A mis directores de tesis, D. Ángel Merchante Alfaro y Fernando Calvo Gracia, por su supervisión y orientación en la realización de este proyecto.

A los doctores, D. Javier Escrig Sos y José María Tenías Burillo, por su colaboración en el análisis estadístico.

A los Servicios de Laboratorio del Hospital General de Alicante y del Hospital General Universitario de Castellón por su colaboración en la recogida y análisis de yodurias.

A todos los integrantes de mi servicio, desde facultativos, enfermeras, auxiliares que me han apoyado a diario a lo largo del estudio.

A las gestantes, matronas y personal sanitario voluntario, pues sin su colaboración no hubiera podido realizar el trabajo.

A todas mis amistades que con su apoyo han hecho posible este trabajo.

A mi familia, por su gran cariño y apoyo en la realización de este proyecto, en especial, a mi madre.

ÍNDICE DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

Ac TPO: Anticuerpos antiperoxidasa

AF: Antecedentes familiares

ATA: American Thyroid Association

CEIC: Comité ético de investigación clínica

DTE: Disfunción tiroidea del embarazo

E: Especificidad

E. het: Ecoestructura heterogénea

E. hom: Ecoestructura homogénea.

FC: Factor de corrección

Gest: Número de gestaciones

IMC: Índice de masa corporal

Nod: Nódulos.

NS: No significativo

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAAF: Punción aspiración con aguja fina

Prev: Prevalencia

R: Rho de Spearman

S: Sensibilidad

SEEN: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

T4: Tiroxina

T4l: Tiroxina libre

T3: Triyodotironina

TDY: Trastornos por deficiencia de yodo

TSH: Hormona estimulante del tiroides.

UNICEF: United Nations International Children's Emergency Fund

Var: Variables

Vol: Volumen

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

VT: Volumen tiroideo

Yod: Yoduria

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Prevalencia de hipotiroidismo en Estados Unidos y España	5
Tabla 2. Repercusiones del hipotiroidismo en la gestante y en el feto	7
Tabla 3. Ingesta recomendada de yodo	9
Tabla 4. Clasificación de yodo-deficiencia según nivel de yoduria en población general y gestante	9
Tabla 5. Artículos bibliográficos relacionados con alteraciones ecográficas tiroideas y estado nutricional de yodo en el embarazo	13
Tabla 6. Características descriptivas basales entre controles y gestantes	36
Tabla 7. Variables con diferencias estadísticamente significativas entre controles y gestantes	37
Tabla 8. Características descriptivas basales en gestantes según nivel de TSH	44
Tabla 9. Nivel de correlación Rho de Spearman entre las variables clínicas-analíticas y ecográficas en el grupo control de no embarazadas	48
Tabla 10. Nivel de significación estadística entre anticuerpos TPO positivos y otras variables en el grupo control de no embarazadas	49
Tabla 11. Nivel de correlación Rho de Spearman entre las variables clínicas-analíticas y ecográficas en el grupo total de embarazadas	50
Tabla 12. Nivel de significación estadística entre anticuerpos TPO positivos y otras variables en el grupo de embarazadas	51
Tabla 13. Nivel de correlación Rho de Spearman entre las variables clínicas-analíticas y ecográficas en el grupo embarazadas con $TSH \leq 2,5$ mUI/l	52
Tabla 14. Nivel de correlación Rho de Spearman entre las variables clínicas-analíticas y ecográficas en el grupo embarazadas con TSH entre 2,5 -4 mUI/l	53
Tabla 15. Nivel de correlación Rho de Spearman entre las variables clínicas-analíticas y ecográficas en el grupo embarazadas con $TSH \geq 4$ mUI/l	54
Tabla 16. Resumen de los niveles de correlación Rho de Spearman entre las variables clínicas-analíticas y ecográficas más importantes entre los distintos grupos de gestantes según niveles de TSH.	55
Tabla 17. Ecoestructura y anticuerpos antimicrosomales en controles no embarazadas	56

Tabla 18. Ecoestructura y anticuerpos antimicrosomales en embarazadas	57
Tabla 19. Prevalencia (%) de ecoestructura heterogénea/homogénea en controles no embarazadas con Ac TPO positivos	58
Tabla 20. Valor predictivo positivo entre ecoestructura tiroidea heterogénea y Ac TPO positivos en controles no embarazadas	59
Tabla 21. Prevalencia (%) de ecoestructura heterogénea/ homogénea en embarazadas con Ac TPO positivos	60
Tabla 22. Valor predictivo positivo entre ecoestructura tiroidea heterogénea y Ac TPO positivos en embarazadas.	61
Tabla 23. Prevalencia (%) de ecoestructura heterogénea/homogénea tiroidea en el grupo de embarazadas que tienen Ac TPO positivos con nivel de TSH $\leq 2,5$ mUI/l.	62
Tabla 24. Prevalencia (%) de ecoestructura heterogénea/homogénea tiroidea en el grupo de embarazadas que tienen Ac TPO positivos con nivel de TSH entre 2,5-4 mUI/l.	63
Tabla 25. Prevalencia (%) de ecoestructura heterogénea/homogénea tiroidea en el grupo de embarazadas que tienen Ac TPO positivos con nivel de TSH ≥ 4 mUI/l	64
Tabla 26: Estudios epidemiológicos sobre volumen tiroideo en población general	71
Tabla 27: Estudios epidemiológicos sobre volumen tiroideo en gestantes	73
Tabla 28: Estudios epidemiológicos de prevalencia de anticuerpos antiperoxidasa en el embarazo	79
Tabla 29. Variables clínicas y ecográficas en gestantes por rango de TSH	85
Tabla 30. Nivel de significación estadística entre anticuerpos TPO positivos y otras variables en el grupo de embarazadas independientemente del nivel de TSH	85
Tabla 31. Características basales de las participantes	109
Tabla 32. Encuesta nutricional de yodo de las participantes	109
Tabla 33. Datos ecográficos tiroideos de las participantes.	110

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Consumo de sal yodada (%) en controles y embarazadas	38
Figura 2. Porcentaje (%) de mujeres que consumen pescado semanal.	39
Figura 3. Porcentaje (%) de mujeres que consumen vasos de 200 cc de leche/día.	40
Figura 4. Porcentaje (%) de gestantes con yodurias > 150 ug/l.	41
Figura 5. Porcentaje (%) de abortos en mujeres con Ac TPO positivos por rango de TSH	42
Figura 6. Porcentaje (%) de gestantes con yodurias > 150 ug/l por nivel de TSH	45
Figura 7. Número de nódulos en el primer trimestre de gestación según su diámetro mayor y por rango de TSH.	46
Figura 8. Número de nódulos en el tercer trimestre de gestación según su diámetro mayor y por rango de TSH.	47
Figura 9. Prevalencia (%) de ecoestructura heterogénea/homogénea tiroidea en el grupo control de no embarazadas que tienen Ac TPO positivos.	58
Figura 10. Prevalencia (%) de ecoestructura heterogénea/homogénea tiroidea en el grupo de embarazadas que tienen Ac TPO positivos.	60
Figura 11. Prevalencia (%) de ecoestructura heterogénea/homogénea tiroidea en el grupo de embarazadas que tienen Ac TPO positivos con TSH \leq 2,5mUI/l	62
Figura 12. Prevalencia (%) de ecoestructura heterogénea/homogénea tiroidea en el grupo de embarazadas que tienen Ac TPO positivos con TSH entre 2,5- 4 mUI/l	63
Figura 13. Prevalencia (%) de ecoestructura heterogénea/homogénea tiroidea en el grupo de embarazadas que tienen Ac TPO positivos con TSH \geq 4 mUI/l	64

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
1. Disfunción tiroidea del embarazo y sus repercusiones	2
2. Déficit de yodo en la naturaleza. Yodo-deficiencia en España	8
3. Alteraciones ecográficas en el embarazo	12
JUSTIFICACIÓN	20
HIPÓTESIS	24
OBJETIVOS	26
1. Objetivo principal	27
2. Objetivos secundarios	27
SUJETOS Y MÉTODOS	28
1. Diseño del estudio	29
2. Criterios de inclusión	30
3. Criterios de exclusión	30
4. Variables clínicas	30
5. Encuesta nutricional de yodo	30
6. Determinaciones de laboratorio	31
7. Valoración ecográfica	31
8. Análisis de datos estadísticos	32
RESULTADOS	34
Análisis descriptivo	35
1. Resultados en el grupo control no embarazadas y gestantes	35
1.2. Encuesta nutricional de yodo	38
1.3. Abortos en mujeres con Ac TPO positivos	42
2. Estudio comparativo en gestantes según niveles de TSH	43
Análisis univariante	48
1. Análisis univariante en el grupo control de mujeres no embarazadas.	48
2. Análisis univariante en el grupo de gestantes	50

3. Análisis univariante en el grupo de gestantes por subgrupos de TSH.	52
3.1. Análisis univariante en el grupo de gestantes con $TSH \leq 2,5$ mUI/l	52
3.2. Análisis univariante en el grupo de gestantes con TSH entre 2,5-4 mUI/l	53
3.3. Análisis univariante en el grupo de gestantes con $TSH \geq 4$ mUI/l	54
3.4. Resumen del análisis univariante de los tres subgrupos de gestantes.	55
Análisis multivariante	56
1. Análisis multivariante en el grupo control de no embarazadas	56
2. Análisis multivariante en el grupo de embarazadas.	57
Validez y seguridad de la ecoestructura tiroidea heterogénea en la ecografía tiroidea como prueba diagnóstica para detectar la presencia de Ac TPO positivos	58
DISCUSIÓN	66
1. Definición de la población estudio como yodo-suficiente	67
2. Volumen tiroideo	71
3. Nódulos tiroideos	75
4. Anticuerpos antiperoxidasa	78
5. Ecoestructura tiroidea	81
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	89
CONCLUSIONES	91
BIBLIOGRAFÍA	94
ANEXO	108
Plantilla de recogida de datos	109

INTRODUCCIÓN

1. DISFUNCIÓN TIROIDEA EN EL EMBARAZO Y SUS REPERCUSIONES.

El objetivo de la Medicina Perinatal es disminuir las tasas de morbilidad y mortalidad materna y fetal. Para ello, se estudia la unidad materno-fetal durante todo el proceso de gestación y hasta después del parto, en un intento de identificar aquellos cambios de la fisiología normal de dicha unidad, que podrían provocar alteraciones en el buen curso de la gestación o efectos patológicos en el neonato.

La disfunción tiroidea es el segundo trastorno endocrinológico por su prevalencia que puede afectar a la mujer en edad reproductiva, por lo que es frecuente encontrar gestantes con el diagnóstico previo de hipo o hipertiroidismo. Estas alteraciones, además, pueden ponerse de manifiesto por primera vez durante la gestación, o también pasar inadvertidas.

Durante el siglo XX, sobre todo a partir de la segunda mitad, numerosos estudios demostraron una clara correlación entre el déficit funcional tiroideo materno (hipotiroidismo) y repercusiones adversas en el desarrollo de la gestación y la descendencia.

Unas concentraciones adecuadas de tiroxina son indispensables para el correcto desarrollo del cerebro fetal, dependiente de esta hormona materna, sobre todo en las primeras semanas de gestación. De hecho, la hipotiroxinemia materna (TSH normal con descenso de T4 libre) en esta primera fase del embarazo se correlaciona con retrasos cognitivos y motores en el recién nacido, objetivables, algunos de ellos, ya en las primeras semanas de vida. ⁽¹⁾

Las alteraciones de la función tiroidea durante la gestación pueden relacionarse con múltiples complicaciones durante el curso de la misma. El hipotiroidismo está asociado a infertilidad, abortos de repetición, pre-eclampsia, retardo del crecimiento intrauterino, abruptio placentae, prematuridad y secuelas en los neonatos como alteraciones en el desarrollo neurológico y motor, siendo su máxima expresión el cretinismo. ⁽²⁾

Por tanto, se requiere una adecuada ingesta de yodo por parte de las mujeres embarazadas para hacer frente al aumento de los requerimientos de este nutriente durante el embarazo y así prevenir las complicaciones posibles de la hipotiroxinemia materna y fetal. ^(3,4)

El embarazo supone un profundo impacto sobre la glándula tiroidea y su función, ya que aumenta su tamaño un 10 - 15 % en los países con suficiencia de yodo y entre un 20 - 40 % en las áreas donde hay deficiencia de yodo. La producción de tiroxina (T4) y de triyodotironina (T3) aumenta un 50 %, en consonancia con un aumento del 50 % de los requerimientos diarios de yodo. ^(5,6)

Estos cambios fisiológicos pueden dar lugar a un hipotiroidismo en los últimos estadios del embarazo en las mujeres con deficiencia de yodo, aunque su estado fuera eutiroides en el primer trimestre.

En el 2004, la American Thyroid Association se marcó como objetivo, junto con otras Sociedades Científicas como la Asia and Oceania Thyroid Association, Latin American Thyroid Society, American College of Obstetricians and Gynecologists y la Midwives Alliance of North America, a elaborar unas Guías Clínicas sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tiroidea durante el embarazo y posparto.

Dicho trabajo comenzó en el 2009 y los estudios prospectivos aleatorizados sirvieron para proporcionar los datos necesarios para conocer el impacto que tiene tratar la enfermedad tiroidea sobre la madre, el feto y la capacidad intelectual futura del niño no nacido.

Todo ello quedó plasmado en las últimas “Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and Postpartum”, publicadas en el 2012. ⁽⁷⁾

Dicha guía nos ha hecho cambiar la forma de valorar y tratar los niveles de TSH en los distintos trimestres de embarazo.

La presencia ó no de Ac TPO positivos también puede modificar la necesidad de empezar el tratamiento ó no con hormona tiroidea.

La dosis diaria recomendada de los suplementos de yodo durante el embarazo, lactancia y fase preconcepcional también han ido variando a lo largo de los años, de ahí el interés de seguir analizando las yodurias en distintas áreas, para ver si son suficientes las dosis actuales para definir a una población yodo-suficiente ó no.

Uno de los aspectos más relevantes de la Guía es que plantea la realización del cribado universal de la función tiroidea (TSH) en primer trimestre de gestación, punto que es hoy en día objeto de debate, por las repercusiones desde el punto de vista coste-beneficio que ello supone.

En España, la SEEN (Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición) en el 2012, llegó a un consenso sobre la realización del cribado universal de la función tiroidea en el primer trimestre de la gestación.

Actualmente, los rangos de referencia de TSH (en ausencia de valores de referencia propios de cada región) en el embarazo, según la guía de la American Thyroid Association (ATA) del 2012 son: ⁽⁸⁾

Primer trimestre: 0,1-2,5 mUI/l

Segundo trimestre: 0,2-3,0 mUI/l

Tercer trimestre: 0,3-3,0 mUI/l

Estos valores de referencia se basan en estudios poblacionales con un gran número de gestantes sanas y pertenecientes a diferentes razas, por lo que han sido aceptados por la mayoría de autores de la literatura internacional.

Además, el punto de corte de 2,5 mUI/l establecido para el primer trimestre no solo se elige por aproximarse al percentil 97,5, sino porque en algún estudio se ha demostrado mayor morbilidad obstétrica en las mujeres que tienen valores de TSH > 2,5 mUI/l durante el primer trimestre. ⁽⁹⁾

En nuestro país, solo se han publicado cuatro estudios con los valores de referencia de función tiroidea en los tres trimestres de la gestación. ⁽¹⁰⁾ A excepción de uno, en el resto de los trabajos el percentil 97,5 de TSH está próximo a 4 mUI/l.

Dado que son muchos los factores que pueden modificar los valores de TSH (edad gestacional, estado nutricional del yodo, autoinmunidad tiroidea positiva, método inmunométrico de determinación de la TSH, raza, etc), parece imprescindible establecer valores propios de referencia de TSH para cada trimestre de gestación por parte de cada laboratorio de referencia de una determinada área, lo que permitirá el correcto diagnóstico de la función tiroidea de la embarazada. ⁽¹¹⁾

Por eso, los escasos estudios de prevalencia de hipotiroidismo en las gestantes españolas, superan los porcentajes de otros países como los Estados Unidos.

Así, la prevalencia de hipotiroidismo clínico (TSH > 2,5 mUI/l con T4l baja ó TSH ≥ 10 con T4l normal ó baja) en embarazadas españolas oscila entre un 0,3 - 1,6 %, mientras que el hipotiroidismo subclínico (TSH entre 2,5-10 mUI/l, T4l normal) asciende en el embarazo entre un 2 -10 %, frente a un 0,3 - 0,5 % de hipotiroidismo clínico y un 2 - 2,5 % de hipotiroidismo subclínico en embarazadas estadounidenses. ⁽¹²⁾

Tabla 1. Prevalencia de hipotiroidismo en Estados Unidos y España.

Hipotiroidismo	Clínico	Subclínico
Estados Unidos	0,3 % -0,5 %	2 % -2,5 %
España	0,3 % -1,6 %	2 % -10 %

Además, entre un 10 - 20 % de las embarazadas presentan anticuerpos antiperoxidasa positivos. ⁽¹³⁾

Desde la publicación en el 2012 de la SEEN (Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición) del consenso sobre cribado universal para la detección de disfunción tiroidea en gestantes, se está promoviendo la investigación de la prevalencia de hipotiroidismo gestacional por parte de varios grupos de nuestro país, lo que permitirá un mejor conocimiento de la realidad epidemiológica de la disfunción tiroidea en nuestra población gestante.⁽¹⁴⁾

El hipotiroidismo clínico se asocia en la gestante a:

- Infertilidad
- Aborto
- Anemia
- Hipertensión gestacional
- Rotura placentaria
- Hemorragias posparto

El hipotiroidismo clínico se asocia en el feto a:

- Parto prematuro
- Bajo peso al nacer
- Distrés respiratorio neonatal.
- Cretinismo o alteraciones del desarrollo neurocognitivo.

El hipotiroidismo subclínico se asocia en la gestante y en el feto a:

- Aborto
- Muerte fetal
- Parto prematuro
- Alteraciones neurocognitivas

Tabla 2. Repercusiones del hipotiroidismo en la gestante y en el feto:

GESTANTE	FETO	AMBOS
Infertilidad	Parto prematuro	Aborto
Aborto	Bajo peso	Muerte fetal
Hipertensión	Distrés respiratorio	Parto pretérmino
Rotura placentaria	Cretinismo	Alteraciones neurocognitivas
Hemorragia posparto	Alteraciones neurocognitivas	
Anemia		

Según las guías de la American Thyroid Association del 2012 como la Endocrine Society del 2012, ⁽⁸⁾ es recomendable tratar el hipotiroidismo clínico en gestantes con hormona tiroidea de forma precoz con un nivel de evidencia A para disminuir los efectos adversos sobre la salud materno-fetal.

Sin embargo, en gestantes con hipotiroidismo subclínico, con ó sin anticuerpos antiperoxidasa positivos, la recomendación de tratar con hormona tiroidea para disminuir estas complicaciones, tiene un nivel de evidencia E. En este grupo las evidencias parecen ir más a favor de tratar aquellas con anticuerpos TPO positivos.
(15)

2. DÉFICIT DE YODO EN LA NATURALEZA. YODO-DEFICIENCIA EN ESPAÑA.

El yodo es un oligoelemento esencial para el organismo que interviene en la síntesis de hormonas tiroideas. Se adquiere exclusivamente por la dieta, siendo los alimentos con mayor contenido en yodo los procedentes del mar.⁽¹⁶⁾

Se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza, pero en cantidades pequeñas y que varían de unas zonas geográficas a otras. Tras la última glaciación, los depósitos de yodo de la superficie terrestre fueron arrastrados con el agua del deshielo hacia los mares. Se estableció un nuevo ciclo del yodo, donde el yodo pasa del mar a la atmósfera, en el vapor de agua y de allí a la superficie terrestre con las precipitaciones. Su permanencia en la superficie dependerá de si ésta está erosionada y desertificada ó no; a más erosión, el yodo vuelve a ser arrastrado hacia el mar.⁽¹⁷⁾

La riqueza o pobreza de yodo en la superficie terrestre actual es muy variable y está estrechamente relacionada con la geografía y la geología, por lo que los países desarrollados no están exentos de carecer del mismo.⁽¹⁷⁾

Existen diferentes métodos para garantizar un aporte adecuado de yodo capaz de corregir una deficiencia de yodo, o bien prevenirla, que van desde la administración de aceite yodado, yodación del agua de consumo, de la harina, de la leche o de la sal.

Desde hace años la OMS y otros organismos internacionales, como UNICEF, han abogado por la yodación de la sal por ser el alimento de consumo más generalizado en todo el mundo. Además defienden no únicamente la yodación de la sal de mesa, sino que la yodación sea universal, es decir que también sea yodada la sal de consumo animal así como la que se utilice en la industria alimentaria.

La OMS también recomienda que el consumo de sal yodada debe superar el 90 % de los hogares de un territorio para erradicar los TDY.⁽¹⁸⁾

Los países, como Estados Unidos, que desde hace muchos años han seguido esta recomendación han erradicado por completo los trastornos por deficiencia de yodo (TDY).

Los requerimientos de yodo están alrededor de los 90 µg al día de los 0 a 6 años, 120 µg de los 6 a los 12 años, y a partir de esta edad 150 µg. Durante la gestación y la lactancia las necesidades se incrementan más del 50 % llegando hasta los 250 µg. ⁽¹⁹⁾

Tabla 3. Ingesta recomendada de yodo.

Grupo	0-6 años	7-12 años	Adultos	Embarazadas	Lactancia
Yodo (ug/día)	90	120	150	200	300

Una de las formas de evaluar el estado nutricional de yodo en una población es midiendo el nivel urinario de yodo. Se considera una población yodo-deficiente si la mediana de yoduria es inferior a 100 µg/l, siendo una deficiencia leve si el valor está entre 50-99 µg/l, moderada entre 20-49 µg/l y grave por debajo de 20 µg/l. ⁽²⁰⁾

Tabla 4. Clasificación de yodo-deficiencia según niveles de yoduria en población general y gestante.

Yododeficiencia	Yodurias (ug /l)
Leve	50-99
Moderada	49-20
Grave	< 20
Adultos	< 100
Embarazadas	< 150

En el último informe de la OMS del año 2007, España aparece como un país con una óptima nutrición de yodo al mismo nivel que Suecia, Finlandia, Suiza o Alemania y por delante de Dinamarca, Bélgica, Francia ó Italia. ⁽²¹⁾

La OMS se basa en algunos de los estudios publicados en los últimos 10 años, realizados en Galicia, Asturias, Pirineos y Lérida, Jaén y Cádiz, en los que realmente se observaba un importante cambio de la yoduria respecto a los estudios previos alcanzando medianas superiores a los 100 µg/l, punto de corte por encima del cual la OMS define a una población con una adecuada nutrición de yodo. También otros estudios publicados, en esta misma época, en Cataluña, Valencia y Alicante presentan medianas de yoduria superiores a 100 µg/l. El cambio observado en todos estos estudios, muy probablemente, debe relacionarse con un aumento del consumo de sal yodada. Este hecho es contundente en los estudios de Valencia y Asturias en los que, respectivamente, el 73 % y el 75 % de la población estudiada afirmaba consumir sal yodada. ^(22,23,24,25,26,27,28,29,30)

En España, aunque se ha logrado una mejora notable del estado nutricional de yodo durante las últimas décadas en la población general, aún persiste una deficiencia de yodo en parte de la población gestante. ⁽¹²⁾

Los primeros estudios entre la población gestante de diversas zonas de España que se han realizado en la última década, la mayoría en el primer trimestre de la gestación, ponen de manifiesto una insuficiente ingesta de yodo en una elevada proporción de las mujeres embarazadas.

Todos estos estudios presentan unas medianas inferiores a 150 µg/l, punto de corte por encima del cual la OMS establece que la población gestante tiene una adecuada nutrición de yodo. ⁽¹⁹⁾ Ante estos resultados algunas Comunidades Autónomas como el País Vasco y Andalucía han incorporado en sus protocolos de control del embarazo la recomendación de suplementar con yoduro potásico. ^(31,32,33,34,35,36,37,38)

La dosis del suplemento yodado se tiene que adaptar al déficit existente en el área geográfica a tratar, teniendo como fin el conseguir ingestas diarias de 250-300 µg/día. Como es difícil realizar estudios poblacionales, si no tenemos la seguridad de estar ante una población yodo-deficiente, siempre es mejor tratar, cuando no se exceda de una ingesta máxima entre 600-1100 µg/día.

La dosis de suplemento recomendada de forma preconcepcional es de 150 µg/día, 200 µg/día durante la gestación y 300 ug/día en la lactancia. ^(19,39)

Es importante iniciar el tratamiento tan pronto como sea posible para evitar la hipotiroxinemia del primer trimestre, ya que si el déficit previo es importante, se necesita un largo periodo de tiempo (un trimestre) para notar los efectos beneficiosos del suplemento.⁽⁴⁰⁾

El yodo ingerido no se acumula en el organismo, hay que aportar la cantidad necesaria todos los días, la que no se utiliza se excreta diariamente por la orina (una ingesta de 500 ug/día daría lugar a una eliminación de 488 ug por orina), siendo despreciable la eliminación fecal.

3. ALTERACIONES ECOGRÁFICAS EN EL EMBARAZO.

La ecografía tiroidea constituye la prueba “gold standard” para la evaluación del volumen tiroideo y para la detección de nódulos. También es una herramienta fundamental en el estudio de la enfermedad tiroidea autoinmune y las tiroiditis. Su papel es fundamental en estudios epidemiológicos, permitiendo establecer de forma objetiva la presencia de bocio en una determinada población, y valorar los resultados de implementación de diferentes estrategias de prevención.

La ecografía es una técnica precisa, simple, barata, sin efectos adversos, y constituye la mejor alternativa para valorar el volumen tiroideo. ⁽⁴¹⁾

Las alteraciones morfológicas tiroideas durante el embarazo han sido poco estudiadas, ya que hay escasos trabajos que estimen su prevalencia y además, existen algunas discrepancias en cuanto al abordaje y manejo de la enfermedad nodular en esta fase de la vida de la mujer. ^(42,43,44,45,46,47)

Según la Guía de la Endocrine Society del 2012, recomienda la administración de hormona tiroidea hasta lograr valores de TSH en rango de supresión aunque detectables en aquellas gestantes con una PAAF positiva o sospechosa de cáncer de tiroides, a diferencia de la Guía de la ATA, en la que no se recomienda tratamiento con hormona tiroidea en dichas pacientes. ⁽⁴⁰⁾

Los factores de riesgo para presentar nódulos tiroideos y cambios en el volumen tiroideo son: vivir en una zona yodo-deficiente, además de otros factores ambientales, los genéticos, el peso, la edad, la paridad, nivel de TSH. ^(48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,)

Parte de los estudios de embarazadas encontrados en la literatura que analizan estos parámetros (volumen, nódulos, ecoestructura, yoduria), datan de los años noventa, aunque en la última década existe un creciente interés por este tema.

Tabla 5. Artículos bibliográficos relacionados con alteraciones ecográficas tiroideas y estado nutricional de yodo en el embarazo.

AUTOR	AÑO	PAÍS
Brander et al ⁽⁴⁸⁾	1989	Finlandia
Romano et al ⁽⁵³⁾	1991	Italia
Zimmermann et al ⁽⁴⁷⁾	1993	Finlandia
Berghout et al ⁽⁴⁴⁾	1994	Holanda
Glinoyer et al ⁽¹⁾	1991	Bélgica
Struve et al ⁽⁵⁶⁾	1993	Alemania
Bejarano et al ⁽⁵⁷⁾	2005	Bolivia
Soares et al ⁽⁵²⁾	2008	Brasil
Fister et al ⁽⁴³⁾	2009	Eslovenia
Krasnodebska et al ⁽⁵⁵⁾	2013	Polonia
Kung et al ⁽⁵⁸⁾	2002	China
Karger et al ⁽⁵¹⁾	2009	Alemania
Jaén et al ⁽⁴⁾	2008	España
Sahin et al ⁽⁶⁾	2014	Turquía
Rago et al ⁽⁴⁵⁾	2001	Italia
Jiskra et al ⁽⁴²⁾	2011	Checoslovaquia

Brander et al, en el año 1989, en Finlandia, estudiaron a 21 embarazadas ecográficamente en cada trimestre y observaron un aumento progresivo del volumen tiroideo pero sin alcanzar diferencias estadísticas. También valoraron la ecogenicidad respecto a los músculos del cuello, y tampoco hallaron diferencias significativas entre los tres trimestres de embarazo. Detectaron 4 nódulos, estimando así una frecuencia de nódulos en embarazadas del 19 %, todos ellos menores de 1 cm. Analizaron un grupo de 22 mujeres sanas voluntarias sin patología tiroidea previa como grupo control y no encontraron diferencias estadísticas respecto al volumen tiroideo. (Valor medio en mujeres sanas era de 12,2 ml y valores medios en primer trimestre de embarazo: 11,5 ml, segundo trimestre: 12 ml, tercer trimestre: 13 ml.). También descubrieron 4 nódulos por debajo de un centímetro. Por consiguiente, mientras el volumen tiroideo puede aumentar (aunque no de forma significativa) a lo largo del embarazo, la ecogenicidad se mantiene estable a lo largo del mismo. ⁽⁴⁸⁾

En Italia, Romano et al, en 1991, analizaron el impacto de suplementar con sal yodada o no a dos grupos de embarazadas, sobre el volumen tiroideo, en un área con moderado déficit de yodo. En el grupo de embarazadas que tomaban sal yodada, que eran 17 , no se apreció aumento del volumen tiroideo a lo largo de los tres trimestres de embarazo, mientras que en el grupo de embarazadas sin sal yodada, que eran 18 , sí aumentó de forma significativa el volumen tiroideo en el tercer trimestre de embarazo. ⁽⁵³⁾

Zimmermann et al, evaluaron en Finlandia a siete embarazadas con el diagnóstico previo de tiroiditis de Hashimoto, si sufrían cambios ecográficos tiroideos en cuanto al tamaño y la ecoestructura a lo largo de los tres trimestres y a los dos meses posparto. Como grupo control seleccionaron a diez mujeres sanas embarazadas. Los resultados demostraron que no había cambios de volumen significativos a lo largo de los tres trimestres y posparto, tanto en las embarazadas con diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto (volumen medio de 7,22 ml) como en el grupo control (volumen medio de 10,79 ml). Desde el punto de vista de la ecoestructura, las gestantes con diagnóstico de Hashimoto presentaron un tiroides hipoeoico y no homogéneo, que no varió a lo largo del embarazo ni en el posparto. En el grupo control de mujeres

sanas embarazadas encontraron una glándula tiroidea con morfología y ecogenicidad normal que tampoco varió a lo largo del embarazo ni en el posparto. ⁽⁴⁷⁾

Berghout et al, compararon el volumen tiroideo en 10 embarazadas sanas, en un área de Holanda considerada yodo-suficiente, previo a la gestación y en cada trimestre del embarazo. No hallaron diferencias significativas de tamaño, con un valor promedio de 10 ml. ⁽⁴⁴⁾

Glinoe et al, en el año 1991, estudiaron la prevalencia de nódulos a 120 embarazadas de una zona con déficit moderado de yodo. Detectaron 20 nódulos en el primer trimestre, estimando una prevalencia del 16 %. El 60 % de estos nódulos aumentaron al doble de tamaño durante el curso del embarazo, aunque manteniéndose entre 5 y 12 mm de diámetro máximo. El 11 % de las mujeres a las que se detectó un nódulo en primer trimestre desarrollaron un segundo nódulo durante la evolución del embarazo. ⁽¹⁾

En 1993, en una zona de Alemania con moderado déficit de yodo, Struve et al, analizaron en 212 mujeres sanas, la influencia del número de embarazos previos en la prevalencia de nódulos tiroideos. El total de nódulos fue de 45, con una prevalencia global del 21 %. La prevalencia era mayor a medida que aumentaba la paridad de una forma estadísticamente significativa: 9,4 % sin un embarazo previo, 20,7 % con un embarazo previo, 20,7 % con dos embarazos previos y 33,9 % con tres ó más embarazos previos. ⁽⁵⁶⁾

Tras una década de escasas publicaciones, vuelve el interés por este tema a principios del siglo XXI, como muestran los siguientes estudios.

Bejarano et al, en Bolivia, en el año 2005, en una zona yodo-deficiente, comprobó ecográficamente en 93 embarazadas la presencia de bocio (vol >18 ml) en un 8,7 % frente a un grupo control de mujeres sanas fértiles con una prevalencia de bocio de tan solo un 5,2 % con nivel de significación estadística. ⁽⁵⁷⁾

En Brasil, en el 2008, Soares et al, en un área yodo-suficiente, estudiaron a 57 mujeres embarazadas el volumen tiroideo sin detectar bocio en ninguna de ellas, con un volumen medio de 8,4 ml. De todas las variables que estudiaron para correlacionar el aumento de volumen tiroideo, sólo obtuvieron una correlación positiva con el IMC (índice de masa corporal) y los antecedentes familiares de primer grado con patología tiroidea, concluyendo que el factor genético es el que más influye en el aumento de volumen tiroideo en embarazadas en un área yodo-suficiente.⁽⁵²⁾

En el estudio de Fister, año 2009, en Eslovenia, en una zona yodo-suficiente, analizaron a 118 embarazadas ecográficamente en cada trimestre y posparto. Los volúmenes medios fueron en primer trimestre, tercero y posparto de: 8,7 ml, 11,3 ml y 8,6 ml respectivamente sin diferencias estadísticamente significativas.⁽⁴³⁾

Krasnodebska et al, en un área con moderado déficit de yodo en Polonia, en el año 2013, estudiaron el volumen tiroideo en los tres trimestres de embarazo tomando un suplemento de 150 ug de yodo a un grupo de 62 embarazadas. Incluso con esa dosis encontraron volúmenes medios de tiroides a lo largo de los tres trimestres de embarazo de: 11,12 ml, 13 ml y 15,75 ml respectivamente.⁽⁵⁵⁾

En China, en el año 2002, Kung et al, en una zona con déficit moderado de yodo, realizó ecografía en cada trimestre de embarazo y a los tres meses posparto a 221 mujeres sanas para detectar la prevalencia de nódulos durante el embarazo. Se detectaron en primer trimestre un porcentaje de nódulos de un 15,3 %; de ellas, un 5,4 % tenían más de un nódulo. El volumen medio del nódulo dominante aumentó en el tercer trimestre (de un promedio de 60 mm en primer trimestre a 65 mm en tercer trimestre y de 73 mm en el posparto). En el posparto, 21 nódulos con diámetro > 5 mm se puncionaron, siendo la anatomía patológica de benignidad en todos ellos. Hubo correlación positiva entre paridad y nodularidad.⁽⁵⁸⁾

En el 2009, Karger et al, en Alemania, en un área con moderado déficit de yodo, evaluaron en 424 mujeres sanas no embarazadas, la prevalencia de bocio, nódulo único y bocio multinodular con diferentes factores de riesgo (edad, paridad, IMC, antecedentes familiares de primer grado con patología tiroidea, fumar).

La prevalencia de bocio fue del 19,1 %, nódulo único, 21,5 % y bocio multinodular de 23,8 %. Aquellas mujeres con bocio y/ó nódulos sí presentaban más paridad y mayor edad, pero no llegaron a alcanzar significación estadística. En cambio, sí encontraron significación estadística para el IMC. También se encontró significación estadística entre bocio y antecedentes familiares de patología tiroidea. ⁽⁵¹⁾

En el estudio de Jaén et al, en el 2008, en España, en una provincia con moderado déficit de yodo, analizaron a 199 embarazadas en primer trimestre frente a un grupo control de 169 mujeres sanas no embarazadas. No estaba protocolizado la suplementación con yodo en embarazadas, simplemente se les aconsejaba tomar un suplemento de 200 ug/día, que no todas cumplían. La mediana de yoduria en embarazadas fue de 135 ug/l y en no embarazadas de 150 ug/l. El volumen tiroideo medio en embarazadas fue de 12,2 ml frente a 10 ml en no embarazadas. Se determinó también la prevalencia de Ac TPO positivos en embarazadas (> 16 U/ml): 13 %. La prevalencia de nódulos tiroideos era similar en embarazadas y mujeres no embarazadas, 33,2 % y 38.5 % respectivamente. El patrón nodular que encontraron fue: un 70 % de embarazadas con nódulo único > 10 mm, frente a un 60 % de los controles; un 10 % de embarazadas con varios nódulos < 10 mm frente a un 20% de los controles, sin diferencias estadísticamente significativas. ⁽⁴⁾

En Turquía, en una zona con severa deficiencia de yodo, Sahin et al, en el año 2014, midieron ecográficamente el volumen tiroideo y la prevalencia de nódulos en 83 embarazadas a lo largo de los tres trimestres de embarazo y en el posparto. Detectaron un 30 % de nódulos; por debajo de < 5 mm: 2 nódulos, entre 5-10 mm: 8 nódulos y > 10 mm: 15 nódulos. Aquellos nódulos > 1 cm se les realizó una PAAF tras el parto, obtuvieron malignidad en un 6 %. Los nódulos que se detectaron en el primer trimestre de embarazo, fueron aumentando de tamaño de forma no significativa a lo largo del mismo, pero no aparecieron nuevos nódulos. En todas las embarazadas, el volumen tiroideo fue aumentando de tamaño en los tres trimestres sin llegar a valores de bocio y disminuyó a los tres meses posparto. ⁽⁶⁾

En Italia, Rago et al, en un área con moderada deficiencia de yodo, investigaron, a lo largo de tres años a un grupo de 482 personas sanas. Analizaron las características ecográficas de hipoecogenicidad en enfermedades autoinmunes, los niveles de TSH y la positividad a Ac TPO. Descubren como la presencia de hipoecogenicidad en la ecoestructura tiroidea de enfermedades autoinmunes puede anticiparse al desarrollo de las alteraciones de la TSH y/o la positividad para anticuerpos antiperoxidasa.

De los 482 sujetos, un 8,5 % (41/482) presentaban hipoecogenicidad.

La prevalencia global de Ac TPO positivos fue del 5 % (24/482).

De los 41 sujetos con hipoecogenicidad, un 29 % (12/41) presentaban Ac TPO positivos.

De los 12 sujetos con hipoecogenicidad y Ac TPO positivos, sólo 7 tenían una TSH en rango de hipotiroidismo.

Los 441 sujetos restantes con ecografía normal, tenían un 89 % Ac TPO negativos.

Concluyen que la hipoecogenicidad presenta una alta sensibilidad para detectar Ac TPO positivos y aumento de la TSH, llegando a poder desarrollar un hipotiroidismo a lo largo del tiempo. ⁽⁴⁵⁾

En el 2011, Jiskra et al, en Checoslovaquia, en un área yodo-suficiente, compararon ecográficamente en primer trimestre a 186 embarazadas frente a 67 mujeres sanas no embarazadas, la ecoestructura tiroidea con la presencia de anticuerpos antiperoxidasa.

En el grupo de embarazadas, un 48,9 % (64/131) presentaron una imagen ecográfica compatible con tiroiditis autoinmune (hipoecoica/pseudonodular) en el grupo con Ac TPO positivo. En este grupo, un 12 % presentaban TSH > 10 mU/l y se detectó un riesgo de parto pretérmino del 15,6 %.

El resto de embarazadas con positividad a anticuerpos peroxidasa, un 51,1 % (67/131) presentaron una ecografía tiroidea normal, sin imagen características de autoinmunidad, con un menor riesgo de parto pretérmino, un 3 %. En este grupo ninguna presentaba niveles de TSH > 10 mU/l.

Incluso, apreciaron una correlación positiva entre el título de anticuerpos antiperoxidasa (consideraron positivos el doble del límite superior del rango del laboratorio, en este caso, > 143 UI/l) y el grado de afectación en la ecoestructura tiroidea, es decir, a mayor título de anticuerpos antiperoxidasa, más ecoestructura heterogénea tiroidea detectada, aunque éste dato fue más significativo en el grupo control que en las embarazadas.

Fue menos significativo en el grupo de embarazadas porque realmente en este estudio hay un factor de confusión, ya que evaluaba en el mismo grupo de embarazadas tanto las que presentaban Ac TPO positivos y/o TSH elevada, y ésta última no siempre se corresponde con una ecoestructura tiroidea heterogénea.

En el grupo de mujeres sanas no embarazadas con positividad a anticuerpos antiperoxidasa, un 71,4 % (35/49) presentaron una imagen ecográfica compatible con tiroiditis autoinmune (hipoecoica/pseudonodular).

Concluyeron que la frecuencia de hipotiroidismo y parto pretérmino se relacionó con la presencia de una ecoestructura tiroidea heterogénea en embarazadas que presentaban anticuerpos TPO positivos.⁽⁴²⁾

JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Las alteraciones de la función tiroidea durante la gestación pueden relacionarse con múltiples complicaciones durante el curso de la misma. Así, como hemos descrito previamente, el hipotiroidismo se asocia a infertilidad, abortos de repetición, pre-eclampsia, retardo del crecimiento intrauterino, abrupcio placentae, prematuridad y secuelas en los neonatos como alteraciones en el desarrollo neurológico y motor, siendo su máxima expresión el cretinismo. ⁽²⁾

Por ello, es recomendable tratar el hipotiroidismo clínico en gestantes con hormona tiroidea de forma precoz con un nivel de evidencia A para disminuir los efectos adversos sobre la salud materno- fetal. ⁽⁷⁾

Sin embargo, en gestantes con hipotiroidismo subclínico, con ó sin anticuerpos antiperoxidasa positivos, la recomendación de tratar con hormona tiroidea para disminuir estas complicaciones, tiene un nivel de evidencia E. En este grupo las evidencias parecen ir más a favor de tratar aquellas con anticuerpos TPO positivos. ⁽¹⁵⁾

La controversia del tratamiento con hormona tiroidea en este grupo de pacientes, particularmente en aquellas con TSH > 2,5-10 mUI/l o < 10 mUI/l, con presencia o no de Ac TPO, hace necesario que se establezcan nuevos protocolos de actuación conjunta en los distintos centros hospitalarios.

En el protocolo de nuestro hospital, en primer trimestre de embarazo se determina a todas las gestantes, la TSH, T4l y Ac TPO.

Existe consenso en tratar a todas las gestantes con niveles de TSH por encima del rango de normalidad que en nuestro centro es $TSH \geq 4$ mUI/l, sin embargo existe gran controversia en tratar el grupo de gestantes con niveles de TSH entre 2,5 y 4 mUI/l, existiendo tres planteamientos posibles:

- Tratar a todas las gestantes con TSH > 2,5 mUI/l
- No tratar a ninguna entre 2,5 – 4 mUI/l
- Tratar sólo entre 2,5 – 4 mUI/l si los Ac TPO son positivos

Nuestro trabajo pretende aportar nuevos datos que permitan una mejor comprensión del heterogéneo espectro clínico englobado bajo el término de disfunción tiroidea del embarazo (DTE). Consideramos que los datos aportados por la ecografía tiroidea en el primer trimestre de la gestación en los diferentes subgrupos de TSH ($\leq 2,5$ mUI/l, entre 2,5- 4 mUI/l y ≥ 4 mUI/l) pueden ser relevantes en este sentido.

Hasta ahora, todos los estudios publicados en la literatura y comentados previamente nos llevan a la conclusión que el embarazo no tiene un efecto bociógeno como defendían autores como Nelson et al ⁽⁵⁹⁾ y Rasmussen et al ⁽⁶⁰⁾, sino que el factor más influyente en el aumento del tamaño glandular a lo largo del embarazo es si la zona es deficitaria o no en yodo.

El volumen tiroideo a lo largo del embarazo puede llegar a aumentar, sobre todo si la zona es yodo-deficiente, aún así no suele alcanzar el volumen necesario para poder clasificarlo como bocio. Además, la variación de tamaño de la glándula tiroidea a lo largo de los tres trimestres de embarazo es poco significativa si la zona es yodo-suficiente. ^(43,44)

La ecoestructura tiroidea tampoco varía a lo largo de los tres trimestres de embarazo como se pone de manifiesto en el estudio de Zimmermann et al. ⁽⁴⁷⁾

Pensamos que es más relevante desde el punto de vista clínico, incluir un mayor número de gestantes en el estudio y realizarles a todas la ecografía tiroidea únicamente en el primer trimestre de gestación que incluir menos gestantes y realizar la ecografía tiroidea en el segundo y tercer trimestre.

Los pocos estudios publicados hasta la fecha no han aclarado la relación precisa entre ecoestructura tiroidea en el embarazo, y su relación con la presencia de los anticuerpos antiperoxidasa positivos, o con niveles elevados de TSH.

En nuestro proyecto planteamos estudiar la ecoestructura tiroidea y valorar su relación con la presencia de anticuerpos antiperoxidasa en los diferentes rangos de TSH.

Los estudios sobre prevalencia de nódulos y la evolución de éstos a lo largo del embarazo en áreas con moderado déficit de yodo han sido descritos.

Los factores de riesgo para presentar nódulos tiroideos y cambios en el volumen tiroideo son: vivir en una zona yodo-deficiente, además de otros factores ambientales, los genéticos, el peso, la edad, la paridad, nivel de TSH. ^(48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58)

Son muchos los estudios que han evaluado dichos factores pero no todos han llegado a las mismas conclusiones. El interés de nuestro estudio radica en analizar de forma conjunta variables clínicas, antropométricas, nutricionales, bioquímicas y ecográficas en un amplio grupo de gestantes con disfunción tiroidea en el embarazo en el primer trimestre de la gestación.

HIPÓTESIS

La hipótesis que nos hemos planteado verificar en esta tesis doctoral guarda estrecha relación con los objetivos definidos:

“Las alteraciones ecográficas observadas en el primer trimestre de la gestación en embarazadas diagnosticadas de disfunción tiroidea se relacionan con el estado nutricional de yodo y con la autoinmunidad tiroidea más que con las alteraciones de la TSH permitiéndonos tener más criterio a la hora de tomar decisiones sobre el tratamiento con tiroxina en este grupo de población.”

OBJETIVOS

1. Objetivo principal:

Evaluar las alteraciones morfológicas (volumen, nodularidad, ecoestructura) del tiroides mediante ecografía en el primer trimestre de embarazo en gestantes diagnosticadas de disfunción tiroidea.

2. Objetivos secundarios:

Comparar las alteraciones ecográficas según subgrupos de niveles de TSH.

Estudiar el estado nutricional de yodo tanto en mujeres sanas como en gestantes con y sin disfunción tiroidea durante el embarazo mediante encuesta nutricional y la determinación de yoduria mediante determinación del nivel de yodurias en embarazadas y grupo control de no embarazadas.

Evaluar la prevalencia de anticuerpos antiperoxidasa positivos tanto en embarazadas como en el grupo control.

Calcular la prevalencia de nódulos tiroideos en embarazadas y analizar las diferencias con la población control.

Realizar un estudio de Correlación entre las variables ecográficas (volumen, bocio, nódulos, ecoestructura), bioquímicas (TSH, T4I, Ac antiperoxidasa, yoduria) y clínicas (edad, IMC, número de gestaciones, número de abortos, antecedentes familiares de primer grado con patología tiroidea).

SUJETOS Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional descriptivo y prospectivo de cohortes, realizado en el área de salud correspondiente al Hospital Universitario General de Castellón de la Plana desde enero del 2015 hasta julio de dicho año.

El estudio fue aprobado por el CEIC del Hospital Universitario General de Castellón. Se llevo a cabo según las normas de la declaración de Helsinki. Todas las participantes fueron informadas y firmaron el consentimiento por escrito.

El grupo de gestantes se dividió en función del rango de TSH: entre 2,5 - 4 mUI/l; ≥ 4 mUI/l.

La captación de las embarazadas con rango de TSH $> 2,5$ mUI/l, se realizó en la primera visita del programa de control de embarazo, que desde hace años se viene realizando entre Atención Primaria y el servicio de Endocrinología y Nutrición.

Según el protocolo establecido con las matronas para el screening tiroideo de la mujer gestante, se derivan a la consulta de Endocrinología y Nutrición a todas las gestantes con nivel de TSH $> 2,5$ mUI/l.

En la primera visita con la matrona, desde que conocen su estado de embarazo, entre la semana 8^a-12^a de gestación, se les pauta un suplemento de yoduro potásico diario.

Una vez que las gestantes llegaban a la consulta de Endocrinología y Nutrición, se les reclutaba consecutivamente en función del nivel de TSH a un subgrupo u otro, durante siete meses consecutivos, desde enero del 2015 hasta julio del 2015.

El grupo de mujeres embarazadas con rango de TSH $\leq 2,5$ mUI/l, se realizó mediante el contacto directo con matronas de los distintos centros de salud del área.

El grupo control de mujeres no embarazadas de edad similar se seleccionó por contacto directo entre el personal sanitario de dicha área de salud.

2. Criterios de inclusión

Tanto en el grupo de embarazadas como en el grupo control de no embarazadas, se incluyeron a todas aquellas sin antecedentes de enfermedad tiroidea personal y que no estuvieran recibiendo tratamiento previo con levotiroxina.

3. Criterios de exclusión

Se excluyeron a todas aquellas embarazadas y no embarazadas que estuvieran con tratamiento previo tiroideo o presentasen alguna enfermedad tiroidea personal conocida o presentaran un hipotiroidismo primario. (Aumento de TSH y descenso de T4 libre)

4. Variables clínicas

En todas las pacientes se recogieron datos de edad, peso, talla, IMC, edad gestacional, número de gestaciones, número de abortos, antecedentes familiares de primer grado con patología tiroidea y encuesta para la valoración nutricional de yodo.

5. Encuesta nutricional de yodo

Consumo de sal yodada: (sí, no ó no sabe), consumo semanal de pescado y consumo diario de vasos de 200 cc de leche.

Toma de suplemento yodado: sí ó no. Dosis de suplemento yodado. Semana inicio de la toma del suplemento. (Ver anexo)

6. Determinaciones de laboratorio

Se recogió una muestra aislada de orina a primera hora de la mañana para la determinación de yodurias mediante el método Benoti-Benoti.⁽⁶¹⁾

El tiempo medio transcurrido desde la toma del suplemento yodado a la recogida de la muestra de orina era de dos semanas.

Las muestras se congelaron en tubos de 10 ml y se enviaron al laboratorio del Hospital General de Alicante donde se determinó la yoduria por gramo de creatinina.

Se determinó la tirotropina (TSH), la tiroxina libre (T4I) y los anticuerpos antiperoxidasa (TPO) mediante ensayo inmunométrico quimioluminiscente heterogéneo.

Los valores de referencia de nuestro laboratorio para TSH, T4I y Ac TPO son respectivamente: 0,3- 4 mUI/ l; 0,54-1,24 ng/dl, 1-9 UI/l

Los Ac TPO se consideraron positivos si ≥ 18 UI/l^(4,62,63)

7. Valoración ecográfica

Se realizó a todas las participantes en el estudio una ecografía tiroidea por un único médico especialista en Endocrinología y Nutrición, con amplia experiencia, con un ecógrafo modelo Toshiba Nemio XG con una sonda lineal de 6 cm y con una frecuencia de 9 MHz. Evaluamos el volumen tiroideo, ecoestructura tiroidea y presencia de nódulos con la paciente en decúbito supino y el cuello hiperextendido mediante la colocación de una almohada debajo de sus hombros.

El volumen tiroideo (VT), se evaluó mediante corte transversal y longitudinal, desestimando el istmo y se midió el diámetro anteroposterior (A), transverso (B) y longitudinal (C), mediante la fórmula:

$VT = (A_1 \times B_1 \times C_1 \times FC) + (A_2 \times B_2 \times C_2 \times FC)$, donde el subíndice 1 hace referencia al lóbulo tiroideo derecho y el 2 al izquierdo y FC representa un factor de corrección con un valor no claramente establecido en la literatura; nosotros utilizamos el valor de 0,524 ($\pi/6$).⁽⁶⁾

Se evaluaron los nódulos en primer trimestre de embarazo: número en función del tamaño: (entre 2 y 5 mm; entre 6-10 mm; > 10 mm y tamaño del nódulo dominante).

Al grupo de embarazadas que presentaban nódulos en primer trimestre, se les realizó otra ecografía en tercer trimestre para valorar cambios en su tamaño.

La ecoestructura tiroidea se valoró según se describe en la literatura,⁽⁴⁷⁾ un modelo en que se define la ecoestructura como homogénea: no hipoecoica y sin imágenes nodulares ni pseudonodulares; y ecoestructura heterogénea: imágenes de aspecto pseudonodular e hipoecoica.

8. Análisis de datos estadísticos

Estadística descriptiva: se calculó para cada variable la media, desviación estándar, mediana y rango simple (mínimo y máximo). Dado que ninguna variable cuantitativa seguía una distribución normal, lo más apropiado para resumir dichas variables es la mediana y el rango. Las variables cualitativas se resumieron con sus frecuencias y porcentajes.

Para el análisis inferencial univariante entre dos variables se utilizó la prueba de Mann-Whitney, correlación Rho de Spearman y la Regresión intercuartílica para las variables cuantitativas, así como la prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas.

En el análisis inferencial multivariante se utilizó la Regresión logística binaria y los Modelos lineales generalizados, según las características de las variables implicadas.

El nivel de significación estadística escogido fue del 5 % ($p < 0,05$).

Todos los análisis se realizaron con el programa estadístico IBM-SPSS versión 22, excepto para la Regresión intercuartílica donde se utilizó el programa estadístico STATA versión 13.

RESULTADOS

ANÁLISIS DESCRIPTIVO.

1. Resultados entre grupo control no embarazadas y gestantes.

Finalmente hemos incluido en el estudio a 270 mujeres, 205 gestantes en el primer trimestre, y 65 controles sanas apareadas por edad e IMC.

Las características generales de ambos grupos quedan reflejadas en la tabla 6.

Las características basales son bastante homogéneas en ambos grupos de controles y gestantes, (tabla 6) aunque encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, ($p < 0,05$) en el número de gestaciones, consumo de sal yodada, nivel de TSH, volumen tiroideo y yoduria, siendo todas ellas superiores en las embarazadas. (Tabla 7)

Tabla 6. Características descriptivas basales entre controles y gestantes.

VARIABLES	CONTROLES NO EMBARAZADAS	TOTAL EMBARAZADAS
N	65	205
Edad(años) (media± DE)	32,40 ± 6,3	32,98 ± 5,01
Peso(kg) (media± DE)	63,02 ± 4,3	64,51 ± 6,5
IMC(kg/m ²) (media± DE)	22,98 ± 1,2	23,54 ± 2,10
Número de gestaciones (media± DE)	1,28 ± 1,4	1,88 ± 1,003 *
Número de abortos (media± DE)	0,46 ± 0,867	0,43 ± 0,687
Antecedentes familiares de patología tiroidea (%)	29,23 %	21,95 %
Bocio (%)	0 %	2,92 %
Volumen tiroideo(ml) (media± DE)	8,07 ± 2,2	9,17 ± 3,3 *
Yoduria(ug/l) (mediana)	143,6	193,4 *
TSH(mUI/l) (media± DE)	2,75 ± 2,02	3,44 ± 1,96 *
T4l (ng/dl)(media± DE)	0,706 ± 0,15	0,710 ± 0,16
Anticuerpos TPO positivos (%)	10 (15,38 %)	44(21,46 %)
Título de Ac TPO (UI/l)(media± DE)	26,25 ± 82,05	42.58 ± 136,86
Ecoestructura tiroidea homogénea (%)	87,69%	87,31 %
Ecoestructura tiroidea heterogénea (%)	12,30%	12,68 %
Número de nódulos n (%)	10 (15,38%)	22 (10,73 %)
Número de nódulos entre 2-5 mm	5	9
Número de nódulos entre 6-10 mm	3	5
Número de nódulos > 10 mm	2	8
Consumo de sal yodada (%)	44,61 %	61,95 % *
Consumo de pescado semanal(media± DE)	2,12 ± 1,4	1,83 ± 1,08
Vasos de leche de 200 cc/día (media± DE)	0,98 ± 0,718	1,07 ± 0,686

*p < 0,05

En la tabla 7 se resumen las variables con diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y grupo de gestantes.

Tabla 7. Variables con diferencias estadísticamente significativas entre controles y gestantes.

Grupo	Gestaciones (n)	Sal yodada (%)	TSH (mUI/l)	Volumen tiroideo(ml)	Yoduria (ug/l)
Controles	1,28 ± 1,4	44,61	2,75 ± 2,02	8,07 ± 2,2	143,6
Gestantes	1,88 ± 1,003	61,95	3,44 ± 1,96	9,17 ± 3,3	193,4
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

1.2. Encuesta nutricional de yodo.

A todas las mujeres se les realizó una encuesta nutricional sobre su consumo de sal yodada, frecuencia de consumo de pescado semanal y número de vasos de 200 cc de leche diarios (ver anexo) como queda reflejado en las figuras 1, 2 y 3.

En figura 1, se muestra el porcentaje de consumo ó no de sal yodada, o desconocimiento del mismo tanto en el grupo control de no embarazadas como embarazadas.

En el grupo control de no embarazadas, un 44,61 % consumía sal yodada, un 47,69 % no la consumía y un 7,69 % desconocían si la consumían.

En el grupo de embarazadas, un 61,95 % consumía sal yodada, un 34,63 % no la consumía y un 3,41 % desconocían si la consumían.

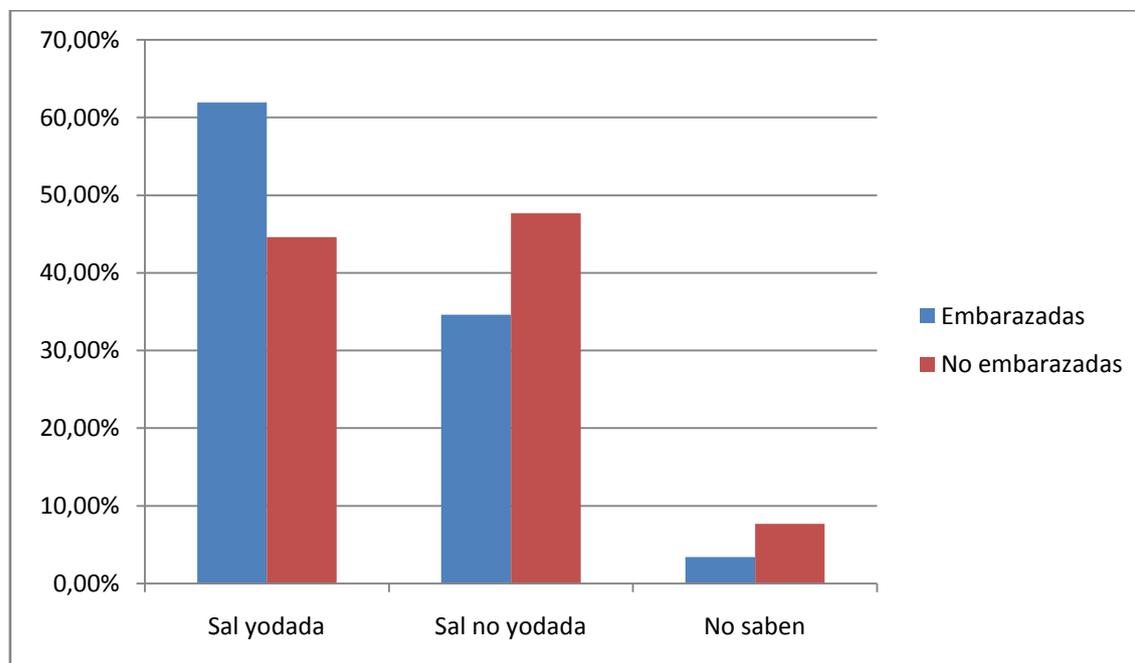


Figura 1. Consumo de sal yodada (%) en controles y embarazadas.

En la figura 2, se muestra el porcentaje de mujeres que consumen pescado semanal.

En el grupo control de no embarazadas, 37 mujeres consumían ≥ 2 veces pescado semanal (56,92 %)

En el grupo de embarazadas, 118 mujeres consumían ≥ 2 veces pescado semanal (57,56 %)

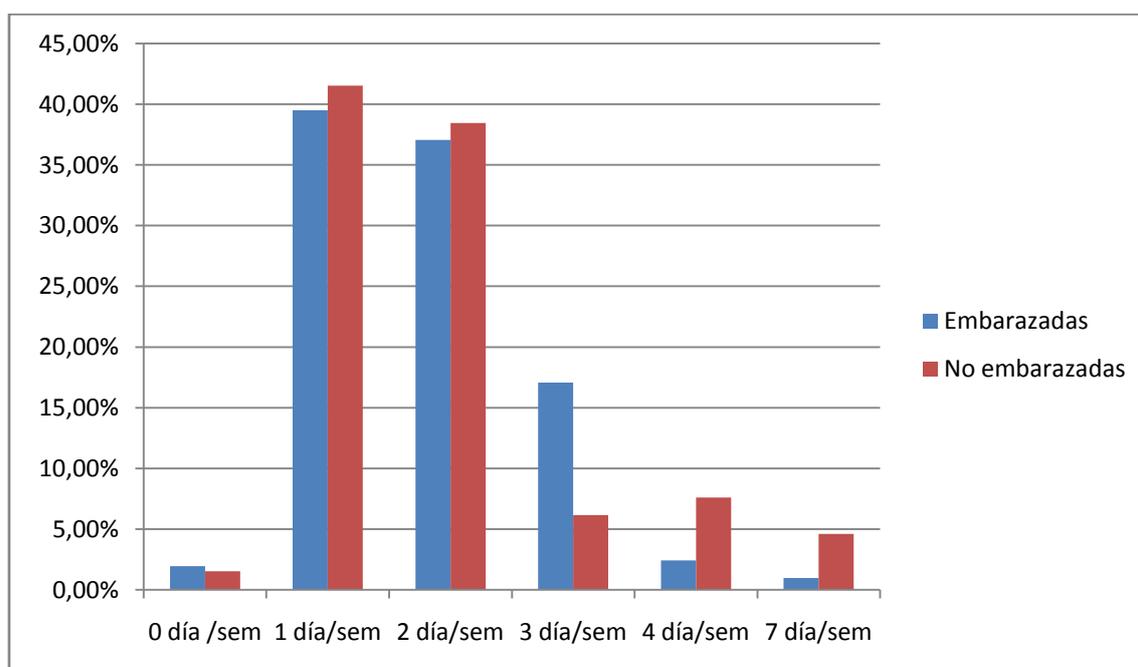


Figura 2. Porcentaje (%) de mujeres que consumen pescado semanal.

En la figura 3, se muestra el porcentaje de mujeres que consumen vasos de leche de 200 cc a diario.

En el grupo control de no embarazadas, 43 mujeres consumen un vaso de leche/día (66,15 %).

En el grupo de embarazadas, 134 mujeres consumen un vaso de leche/día (65,36 %).

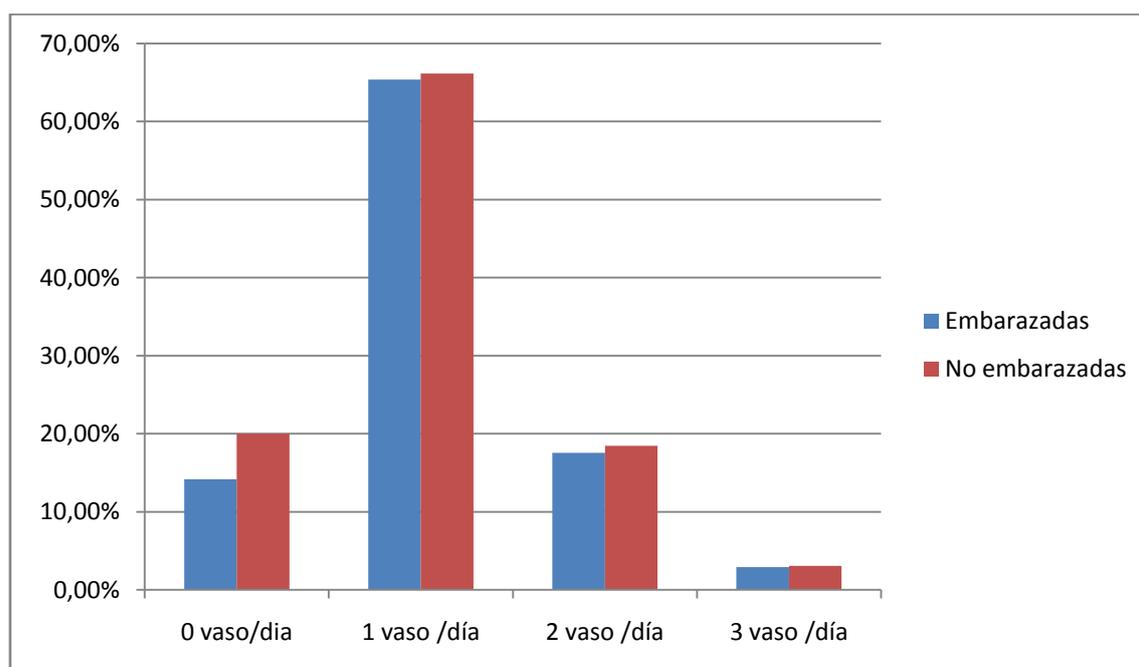


Figura 3. Porcentaje (%) de mujeres que consumen vasos de 200 cc de leche/día.

En las gestantes, se les realizó además otra encuesta sobre si tomaban o no suplemento de yodo, la dosis y el momento de inicio de su tratamiento.

Todas las gestantes tomaban un suplemento de yoduro potásico de 200 ug/día desde el momento que conocían su estado de embarazo, entre la semana 8^a-12^a de gestación y al menos dos semanas antes de determinar la yoduria.

En la figura 4, reflejamos el porcentaje de gestantes con yodurias > 150 ug/l obtenido en primer trimestre de embarazo tomando un suplemento de 200 ug de yodo diario.

Hallamos un 65 % de gestantes con yodurias > 150 ug/l y un 35 % de gestantes con yodurias < 150 ug/l.

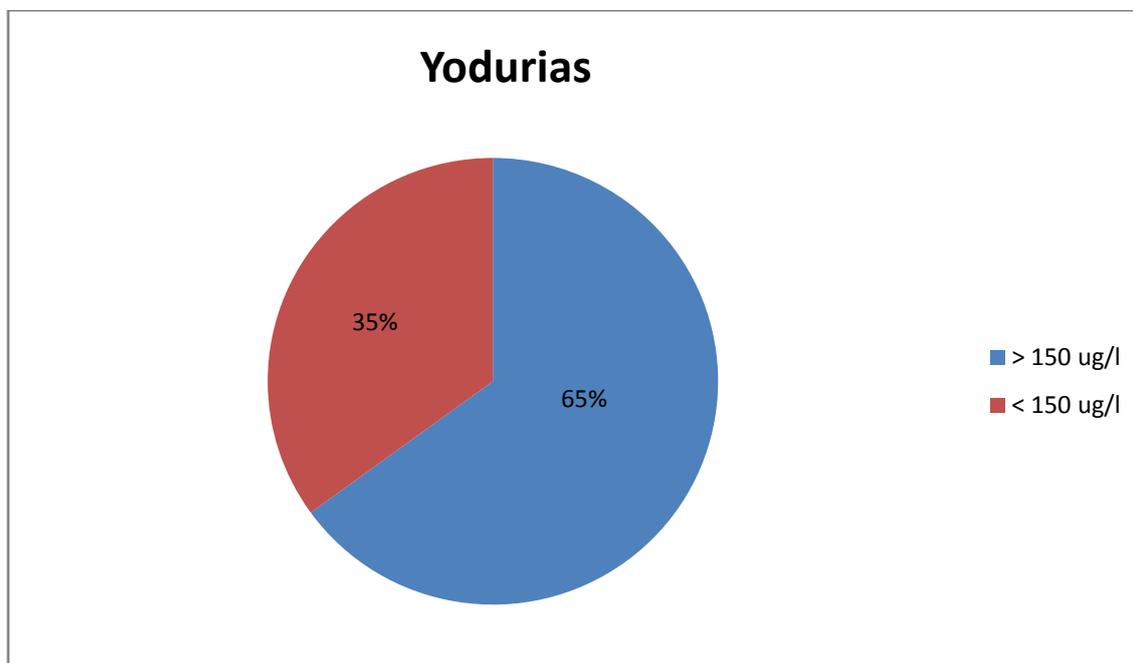


Figura 4. Porcentaje (%) de gestantes con yodurias > 150 ug/l.

1.3. Abortos en mujeres según rango de TSH y presencia de Ac TPO.

Se analizó la posible relación entre el número de abortos previos con la presencia de Ac TPO positivos tanto en el grupo control como en el de gestantes y con los niveles de TSH como muestra la figura 5.

En el grupo control, el porcentaje de abortos en mujeres con Ac TPO positivos por nivel de TSH ($\leq 2,5$ mUI/l, entre 2,5- 4 mUI/l y ≥ 4 mUI/l) fue: 50 %, 80 % y 66,7 % respectivamente.

En el grupo de embarazadas, el porcentaje de abortos en gestantes con Ac TPO positivos por nivel de TSH ($\leq 2,5$ mUI/l, entre 2,5- 4 mUI/l y ≥ 4 mUI/l) fue: 50 %, 31,6 % y 55,6 % respectivamente

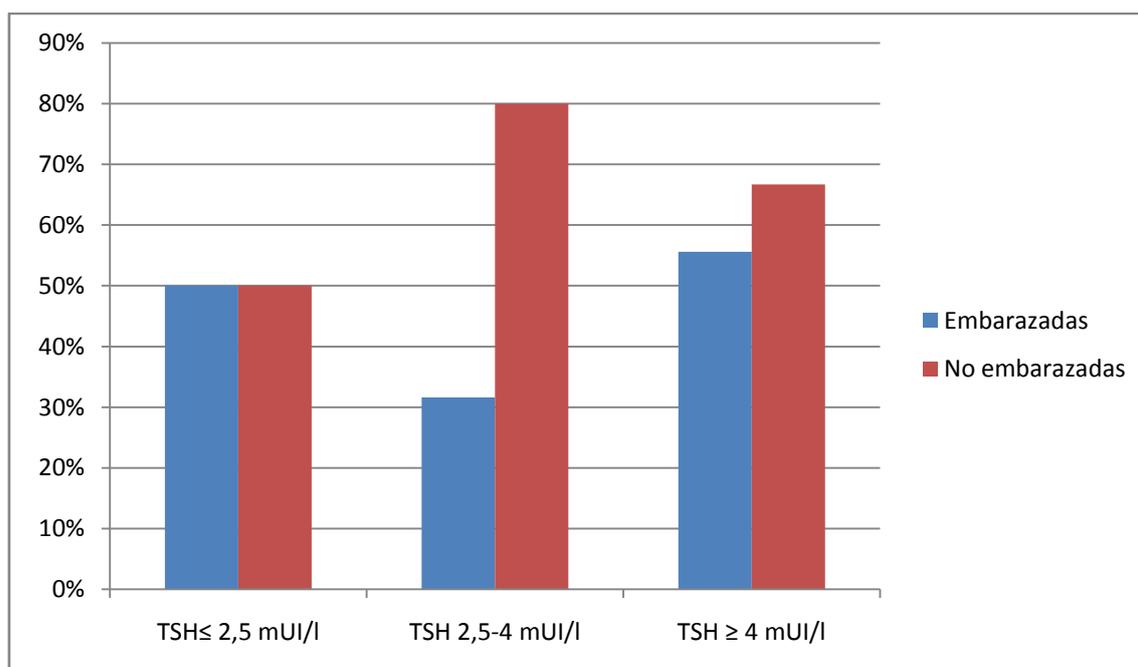


Figura 5. Porcentaje (%) de abortos en mujeres con Ac TPO positivos por rango de TSH.

No hay correlación positiva entre el número de abortos y los niveles de TSH ni en gestantes ni en controles.

La presencia de anticuerpos antiperoxidasa positivos sí se correlaciona con una mayor tasa de abortos en controles, no así en gestantes.

2. Estudio comparativo en gestantes según niveles de TSH.

Establecimos tres subgrupos según los niveles de TSH: $\leq 2,5$ mUI/l, entre 2,5- 4 mUI/l y ≥ 4 mUI/l, con una n de 65, 70 y 70 gestantes respectivamente.

Las características basales que se muestran en la tabla 8, reflejan gran similitud en los diferentes subgrupos excepto en los niveles de TSH, T4l, IMC (mayor en el subgrupo de gestantes con nivel de TSH ≥ 4 mUI/l), los títulos de Ac TPO y consumo de sal yodada (ambos mayores en gestantes con nivel de TSH $> 2,5$ mUI/l).

No hemos hallado diferencias estadísticamente significativas en el estado nutricional de yodo, en el volumen tiroideo, en la prevalencia de bocio ni en la de nódulos ni en la de ecoestructura tiroidea heterogénea en gestantes según sus niveles de TSH.

Tabla 8 .Características descriptivas basales en gestantes según niveles de TSH.

Variables	Niveles de TSH			p
	≤ 2,5mUI/L	2,5-4 mUI/l	≥ 4 mUI/l	
Edad (años), media±DE	32,3±4,3	33,5±4,6	33,1±5,9	0,33
Peso (Kg), media± DE	62,8±4,6	64,9±4,1	65,7±9,2	0,49
IMC (Kg/m ²), media± DE	23,0±1,9	23,5±1,1	24,1±2,7	0,03*
Número de gestaciones, media± DE	1,9 ± 1,2	1,8±0,9	1,9±0,9	0,42
Número de abortos, media± DE	0,5 ± 0,8	0,3 ± 0,6	0,4 ± 0,7	0,99
Antecedentes familiares de patología tiroidea, n (%)	8 (12,3%)	19 (27,1%)	18 (25,7%)	0,07
Bocio, n (%)	2 (3,1%)	2 (2,9%)	2 (2,9%)	0,99
Volumen tiroideo (ml), media± DE	9,6±3,7	9,1±3,0	8,8±3,4	0,26
Yoduria (µg/l), mediana±IQR	190,2±349,1	190,1±253,8	196,1±194,1	0,81
TSH(mUI/l), media± DE	1,44±0,54	3,21±0,46	5,52±1,65	<0,001*
T4l(ng/dl), media± DE	0,66±0,18	0,75±0,17	0,71±0,12	<0,001*
Anticuerpos TPO positivos, n (%)	12 (18,5%)	18 (25,7%)	14(20%)	0,55
Título de Ac TPO (UI/L), media±DE	15,8±53,9	57,7±167,5	52,4±153,7	0,055*
Ecoestructura tiroidea heterogénea, n (%)	6 (9,2%)	9 (12,9%)	11 (15,7%)	0,53
Número de nódulos, n (%)	7 (10,8%)	7(10%)	8(11,4%)	0,99
Nódulos entre 2-5 mm	2	4	3	
Nódulos entre 6-10 mm	1	2	2	
Nódulos > 10 mm	4	1	3	
Consumo de sal yodada, n (%)	29(44,6%)	50(71,4%)	48(68,6%)	0,004*
Consumo de pescado semanal (días), media± DE	1,8±1,1	1,8±0,8	1,8±1,3	0,53
Vasos de leche de 200 cc/día (media± DE)	1,0± 0,6	1,1± 0,6	1,2±0,8	0,22

*p <0,05

En la figura 6, mostramos el porcentaje de gestantes con yodurias > 150 ug/l obtenido en primer trimestre de embarazo tomando todas ellas un suplemento de 200 ug/día de yoduro potásico por niveles de TSH.

El porcentaje de gestantes con yodurias > 150 ug/l para los distintos subgrupos de TSH ($\leq 2,5$ mUI/l, entre 2,5- 4 mUI/l y ≥ 4 mUI/l), fueron 61,5 %, 62,9 % y 70 % respectivamente.

El porcentaje de gestantes con yodurias < 150 ug/l para los distintos subgrupos de TSH ($\leq 2,5$ mUI/l, entre 2,5- 4 mUI/l y ≥ 4 mUI/l), fueron 38,5 %, 37,1 % y 30 % respectivamente.

Es decir, no hallamos diferencias significativas en las yodurias entre los tres subgrupos de TSH.

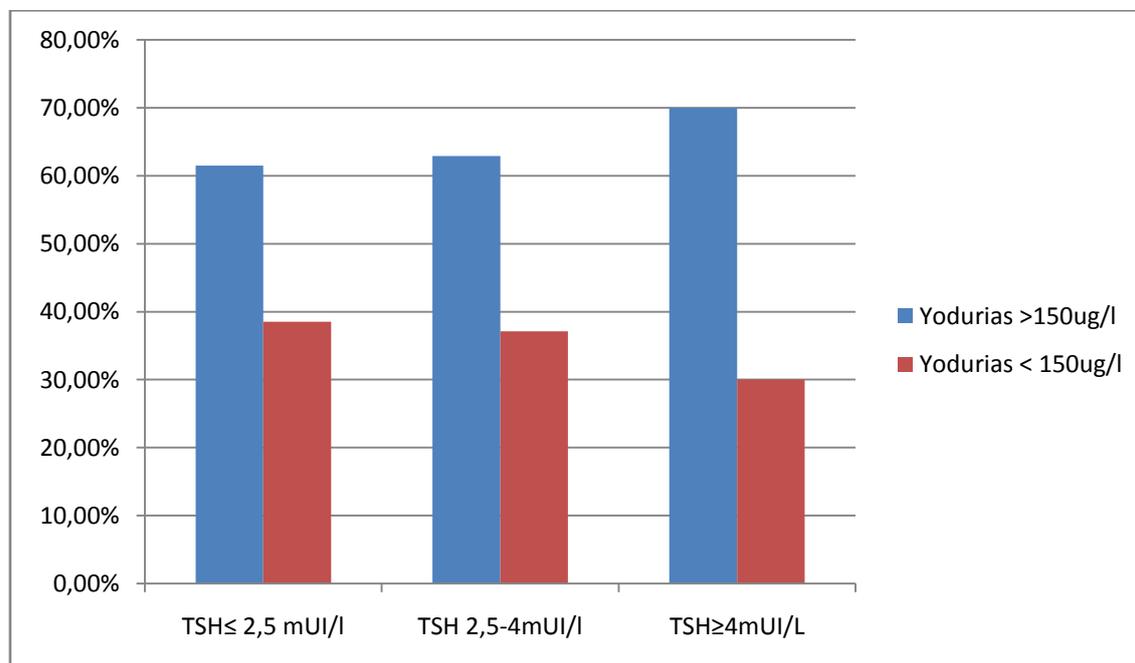


Figura 6. Porcentaje (%) de gestantes con yodurias > 150 ug/l por nivel de TSH.

En la figura 7, mostramos el número de nódulos observados en la ecografía realizada en el primer trimestre de gestación. Se presentan según su diámetro mayor (entre 2-5 mm, entre 6-10 mm, > 10 mm) y según subgrupos de TSH.

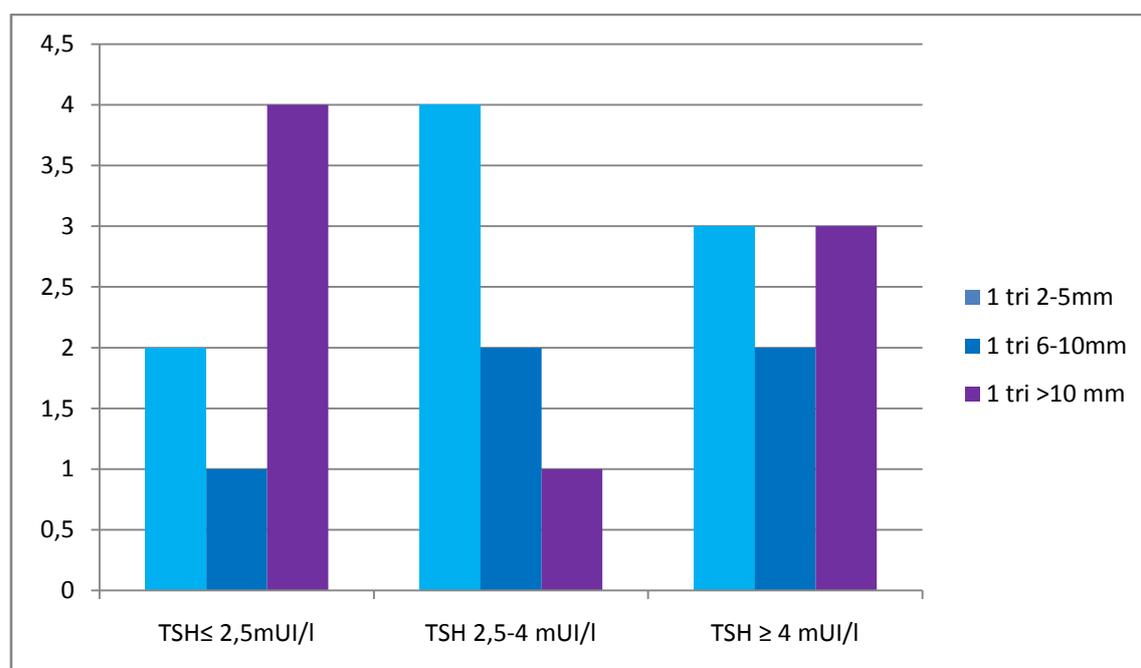


Figura 7. Número de nódulos en el primer trimestre de gestación según su diámetro mayor y por rango de TSH.

En la figura 8, mostramos el número de nódulos observados en la ecografía realizada en el tercer trimestre de gestación. Se presentan según su diámetro mayor (entre 2-5 mm, entre 6-10 mm, > 10 mm) y según subgrupos de TSH.

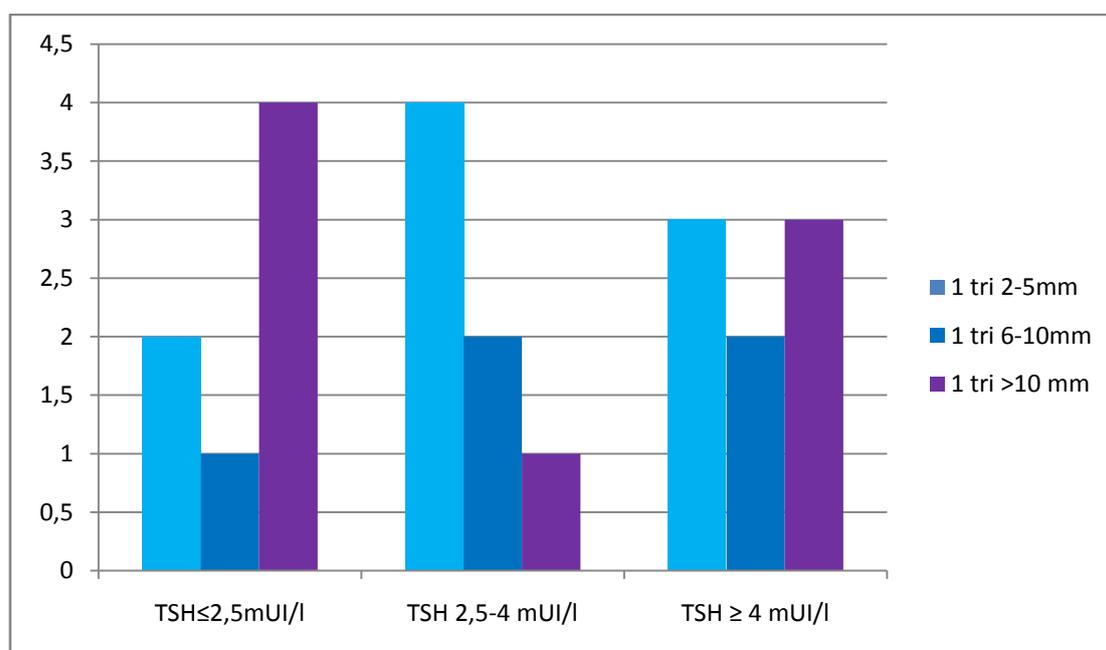


Figura 8. Número de nódulos en el tercer trimestre de gestación según su diámetro mayor y por rango de TSH.

Los nódulos en tercer trimestre no presentaron cambios significativos ni en su número ni en su volumen ni en su diámetro máximo al final de la gestación en comparación con lo observado en el primer trimestre.

ANÁLISIS UNIVARIANTE.

1. Análisis univariante en el grupo control de mujeres no embarazadas.

Comparamos las variables clínicas (antecedentes familiares de primer grado con patología tiroidea, número de gestaciones e IMC) y analíticas (TSH, T4l, Ac TPO) con la presencia de las alteraciones ecográficas (volumen, bocio, nódulos y ecoestructura tiroidea) como muestra la tabla 9.

Tabla 9. Nivel de correlación Rho de Spearman entre las variables clínicas-analíticas y ecográficas en el grupo control de no embarazadas.

Var	Yod	Bocio	Vol	Nód	AcTPO	E.Het	E.Hom
IMC	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
AF	NS	NS	NS	NS	r = 0,28	r = 0,27	r = -0,27
Gest	NS	NS	r = 0,3	NS	NS	NS	NS
TSH	NS	NS	NS	NS	r = 0,38	r = 0,48	r = -0,48
T4l	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
AcTPO	NS	NS	NS	r = 0,1	NS	r = 0,87	r = -0,87
E.het	NS	NS	NS	r = 0,25	r = 0,87	NS	NS
E.hom	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Bocio	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

NS: no significativo. r: rho de Spearman. Nivel de significación: $p < 0,05$.

Var: variables. AF: antecedentes familiares. Gest: número de gestaciones.

Yod: yoduria. Ac TPO: Ac TPO positivos. Vol: volumen. Nod: nódulos.

E. het: ecoestructura heterogénea E. hom: ecoestructura homogénea.

En el grupo control de no embarazadas, encontramos correlación entre el volumen tiroideo y el número de gestaciones.

La presencia de nódulos se relaciona con la presencia de Ac TPO positivos.

La presencia de una ecoestructura tiroidea heterogénea en la ecografía se relacionó además de los Ac TPO positivos, con los antecedentes familiares, niveles de TSH y presencia de nódulos.

En la tabla 10, se resumen las variables con diferencias estadísticamente significativas entre los Ac TPO positivos y otras variables en el grupo control.

Tabla 10. Nivel de significación estadística entre anticuerpos TPO positivos y otras variables en el grupo control de no embarazadas

Variables	Ac TPO + (n=10)	Ac TPO – (n=55)	p
Abortos, n (%)	10 (100%)	20 (36,3%)	<0,031
TSH(mUI/l), media±DE	5,29±2,71	2,30±1,50	<0,001
Nódulos, n (%)	4 (40%)	6 (10,9%)	<0,001
Ecoestructura heterogénea, n (%)	8 (80%)	0%	<0,001

En el grupo control de mujeres sanas no embarazadas encontramos una relación lineal significativa positiva entre la presencia de anticuerpos antiperoxidasa positivos y número de abortos previos, niveles de TSH, la presencia de nódulos y tener una ecoestructura tiroidea heterogénea. (Tabla 10)

2. Análisis univariante en el grupo de gestantes.

Comparamos las variables clínicas (antecedentes familiares de primer grado con patología tiroidea, número de gestaciones e IMC) y analíticas (TSH, T4l, Ac TPO) con la presencia de las alteraciones ecográficas (volumen, bocio, nódulos y ecoestructura tiroidea) como muestra la tabla 11.

Tabla 11. Nivel de correlación Rho de Spearman entre las variables clínicas-analíticas y ecográficas en el grupo total de embarazadas.

Var	Yod	Bocio	Vol.	Nód	AcTPO	E.Het	E.Hom
IMC	NS	r = 0,16	NS	NS	NS	NS	NS
A.F	NS	NS	NS	NS	r = 0,32	r = 0,22	r = -0,22
Gest	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
TSH	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
T4l	NS	NS	r =0,14	NS	r = 0,15	NS	NS
AcTPO	NS	r = 0,26	r =0,16	r = 0,1	NS	r = 0,72	r = -0,72
E.het	NS	NS	NS	NS	r = 0,72	NS	NS
E.hom	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Bocio	NS	NS	NS	NS	r = 0,26	r = 0,28	NS

Al igual que observamos en el grupo control de no embarazadas, en el grupo de gestantes las dos variables que presentaron mayor asociación con el resto fueron los Ac TPO positivos y la presencia de una ecoestructura tiroidea heterogénea.

En el grupo total de gestantes la presencia de bocio se relaciona con el IMC y Ac TPO positivos.

El volumen tiroideo se relaciona con la presencia de Ac TPO positivos y de T4l.

Los nódulos tiroideos se correlacionan con la presencia de Ac TPO positivos.

La ecoestructura tiroidea heterogénea se relaciona con la presencia de antecedentes familiares de primer grado con patología tiroidea, Ac TPO positivos y bocio.

En la tabla 12, se resumen las variables con diferencias estadísticamente significativas entre los Ac TPO positivos y otras variables en el grupo de embarazadas.

Tabla 12. Nivel de significación estadística entre anticuerpos TPO positivos y otras variables en el grupo de embarazadas

Variables	Ac TPO + (n=44)	Ac TPO – (n=161)	p
Bocio, n (%)	5 (11,4%)	1 (0,6%)	0,002
T4l(ng/dl), media±DE	0,78±0,17	0,70±0,16	0,030
Nódulos, n (%)	5 (11,4%)	16 (9,9%)	0,025
Ecoestructura heterogénea, n (%)	26 (59,1%)	0%	<0,001
Volumen tiroideo (ml), media±DE	10,7±4,9	8,7±2,7	0,011

En las embarazadas con anticuerpos TPO positivos encontramos una mayor prevalencia de bocio, nódulos y de ecoestructura no homogénea, así como un nivel significativamente mayor de T4 libre y de volumen tiroideo (Tabla 12).

Merece la pena destacar la ausencia de cualquier tipo de relación lineal entre los niveles de TSH y el resto de variables estudiadas en el grupo de gestantes.

3. Análisis univariante en el grupo de gestantes por subgrupos de TSH.

3.1. Análisis univariante en el grupo de gestantes de $TSH \leq 2,5$ mUI/l

Tabla 13. Nivel de correlación Rho de Spearman entre las variables clínicas-analíticas y ecográficas en el grupo embarazadas con $TSH \leq 2,5$ mUI/l

Var	Yod	Bocio	Vol	Nód	AcTPO	E.Het	E.Hom
IMC	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
AF	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Gest	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
TSH	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
T4l	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
AcTPO	NS	r = 0,34	NS	NS	NS	r = 0,65	r = -0,65
E.het	NS	r = 0,52	NS	NS	NS	NS	NS
E.hom	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Bocio	NS	NS	NS	NS	r = 0,34	r = 0,52	NS

De nuevo en este grupo volvemos a encontrar que las dos variables que muestran una mayor asociación con el resto son los Ac TPO positivos y una ecoestructura tiroidea heterogénea.

3.2. Análisis univariante en el grupo de gestantes con TSH entre 2,5-4 mUI/l

Tabla 14. Nivel de correlación Rho de Spearman entre las variables clínicas-analíticas y ecográficas en el grupo embarazadas con TSH entre 2,5 -4 mUI/l

Var	Yod	Bocio	Vol	Nód	AcTPO	E.Het	E.Hom
IMC	NS	NS	r = 0,21	NS	NS	NS	NS
AF	NS	NS	NS	NS	r = 0,30	NS	NS
Gest	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
TSH	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
T4l	NS	NS	NS	NS	r = 0,39	r = 0,29	r = -0,29
AcTPO	NS	NS	r = 0,32	NS	NS	r = 0,66	r = -0,66
E.het	NS	NS	r = 0,35	NS	NS	NS	NS
E.hom	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Bocio	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

En este subgrupo de gestantes, el volumen se relaciona con el IMC y la presencia de Ac TPO positivos.

Tener una ecoestructura tiroidea heterogénea se relaciona con los Ac TPO positivos y la T4l.

3.3. Análisis univariante en el grupo de gestantes con TSH ≥ 4 mUI/l**Tabla 15. Nivel de correlación Rho de Spearman entre las variables clínicas-analíticas y ecográficas en el grupo embarazadas con TSH entre ≥ 4 mUI/l**

Var	Yod	Bocio	Vol	Nód	TPO	E.Het	E.Hom
IMC	NS	NS	r =0,29	NS	NS	NS	NS
AF	NS	NS	NS	NS	r = 0,42	r = 0,43	r= - 0,43
Gest	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
TSH	NS	NS	NS	NS	r = 0,31	r = 0,38	r= -0,38
T4l	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
AcTPO	NS	r= 0,27	NS	NS	NS	r = 0,90	r= - 0,90
E.het	NS	NS	NS	r = 0,22	NS	NS	NS
E.hom	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Bocio	NS	NS	NS	NS	r = 0,27	NS	NS

En este subgrupo de gestantes, el bocio se relaciona con los Ac TPO positivos.

El volumen se relaciona con el IMC.

La ecoestructura tiroidea heterogénea con los antecedentes familiares, el nivel de TSH y los Ac TPO positivos.

3.4. Resumen del análisis univariante de los tres subgrupos de gestantes.

Tabla 16. Resumen de los niveles de correlación Rho de Spearman entre las variables clínicas-analíticas y ecográficas más importantes entre los distintos grupos de gestantes según niveles de TSH.

TSH	$\leq 2,5$ mUI/l				2,5-4 mUI/l				≥ 4 mUI/l			
	Bo	Vol	Nod	Het	Bo	Vol	Nod	Het	Bo	Vol	Nod	Het
A.F	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	r = 0,4
Gest	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
IMC	NS	NS	NS	NS	NS	r = 0,2	NS	NS	NS	r = 0,2	NS	NS
Yod	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
T4l	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	r = 0,2	NS	NS	NS	NS
TPO	r = 0,3	NS	NS	r = 0,6	NS	r = 0,3	NS	r = 0,6	r = 0,2	NS	NS	r = 0,9
Bocio	NS	NS	NS	r = 0,5	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
E.Het	r = 0,5	NS	NS	NS	NS	r = 0,3	NS	NS	NS	NS	r = 0,2	NS

En la tabla 16 se muestra un resumen de las principales asociaciones entre las variables estudiadas y descritas previamente.

El volumen se relaciona con la presencia de Ac TPO positivos y sólo con el IMC en el grupo de gestantes con disfunción tiroidea.

La presencia de una ecoestructura tiroidea heterogénea se relacionó con la presencia de Ac TPO positivos, antecedentes familiares, bocio y T4l.

Los anticuerpos TPO positivos se relacionaron con una ecoestructura tiroidea heterogénea, presencia de nódulos, T4l y mayor volumen tiroideo.

ANÁLISIS MULTIVARIANTE

1. Análisis multivariante en el grupo control de no embarazadas.

En el grupo control de no embarazadas, hallamos una correlación significativa entre la ecoestructura tiroidea heterogénea con la presencia de Ac TPO positivos con nivel de significación estadística como refleja la tabla 17.

Tabla 17. Ecoestructura y anticuerpos antimicrosomales en controles no embarazadas

Anticuerpos TPO	Ecoestructura		p
	Heterogénea (n=8)	Homogénea (n=57)	
Ac TPO positivos(n=10)	8 (100%)	2 (3,5%)	<0,001

Todas las mujeres no embarazadas con ecoestructura tiroidea heterogénea presentaron títulos de Ac TPO positivos (100 %).

2. Análisis multivariante en el grupo de embarazadas.

En el grupo de gestantes, si analizamos el volumen tiroideo sólo tiene relación con nivel de significación estadística, la presencia de Ac TPO positivos, independientemente del nivel de TSH.

Respecto a los nódulos tiroideos en embarazadas, presentan significación estadística también con la presencia de Ac TPO positivos y además con el índice de masa corporal.

La ecoestructura tiroidea heterogénea en embarazadas, independientemente del nivel de TSH, se relaciona con la presencia de Ac TPO positivos de forma significativa ($p < 0,001$) (Tabla 18)

Tabla 18. Ecoestructura y anticuerpos antimicrosomales en embarazadas

Anticuerpos TPO	Ecoestructura		p
	Heterogénea (n=26)	Homogénea (n=179)	
Ac TPO positivos(n=44)	26 (100%)	18 (10,1%)	<0,001

Todas las mujeres embarazadas con ecoestructura tiroidea heterogénea presentaron títulos de Ac TPO positivos (100 %).

Validez y seguridad de la ecoestructura tiroidea heterogénea en la ecografía tiroidea como prueba diagnóstica para detectar la presencia de Ac TPO positivos.

En la tabla 19, mostramos la prevalencia de presentar una ecoestructura heterogénea / homogénea en controles no embarazadas que tienen Ac TPO positivos y lo representamos en la figura 9.

Tabla 19. Prevalencia (%) de ecoestructura heterogénea/homogénea en controles no embarazadas con Ac TPO positivos.

Ecoestructura tiroidea	Controles con Ac TPO + (n=10)
Heterogénea (n=8)	8/10 (80 %)
Homogénea (n=2)	2/10 (20 %)

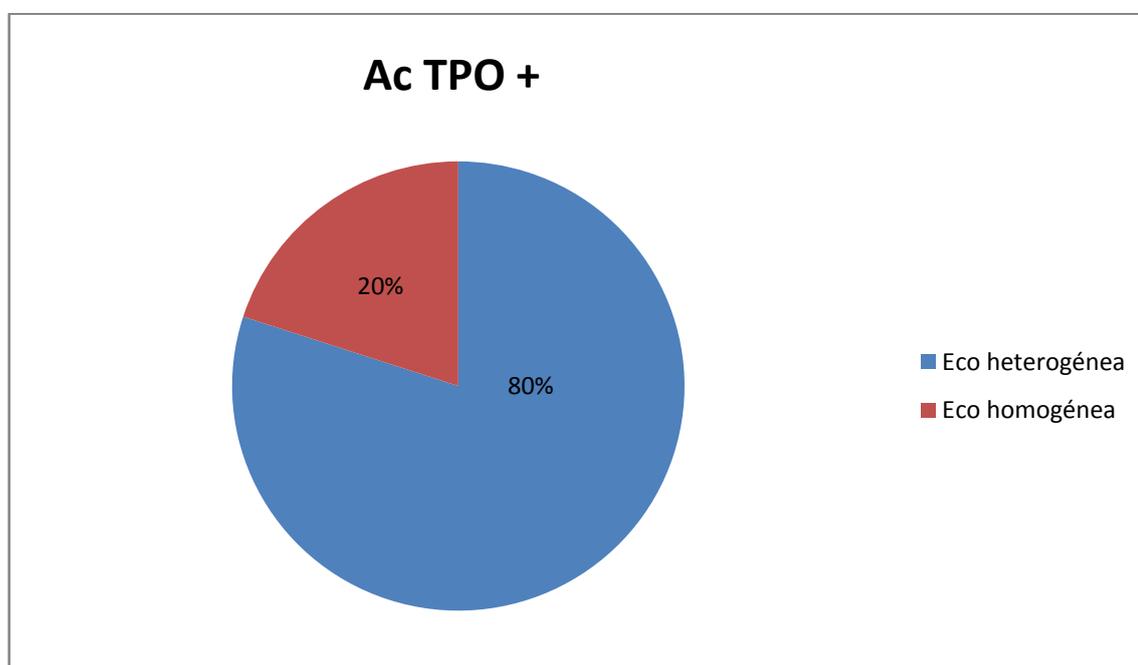


Figura 9. Prevalencia (%) de ecoestructura heterogénea/homogénea tiroidea en el grupo control de no embarazadas que tienen Ac TPO positivos.

Calculamos el VPP, VPN, S y E entre ecoestructura tiroidea heterogénea y Ac TPO positivos en controles no embarazadas como refleja la tabla 20.

Tabla 20. Valor predictivo positivo entre ecoestructura tiroidea heterogénea y Ac TPO positivos en controles no embarazadas

ECOESTRUCTURA	Ac TPO +	Ac TPO -	TOTAL
HETEROGENEA	8	0	8
HOMOGENEA	2	55	57
TOTAL	10	55	65

(IC95%: Intervalo de confianza al 95% de seguridad)

Sensibilidad: 80 % (IC95%: 44%-98%)

VPP: 100 % (IC95%: 63%-100%)

Especificidad: 100 % (IC95%: 94%-100%)

VPN: 96 % (IC95%: 88%-99%)

Área ROC: 90% (IC95% 77%-100%)

Prev. Ac TPO +: 15% (IC95%: 8%-27%)

En la tabla 21, mostramos la prevalencia de presentar una ecoestructura heterogénea / homogénea en las embarazadas que tienen Ac TPO positivos y lo representamos en la figura 10.

Tabla 21. Prevalencia (%) de ecoestructura heterogénea/homogénea en embarazadas con Ac TPO positivos

Ecoestructura tiroidea	Embarazadas con Ac TPO +(n=44)
Heterogénea (n=26)	26/44 (59,1 %)
Homogénea (n=18)	18/44 (40,9 %)

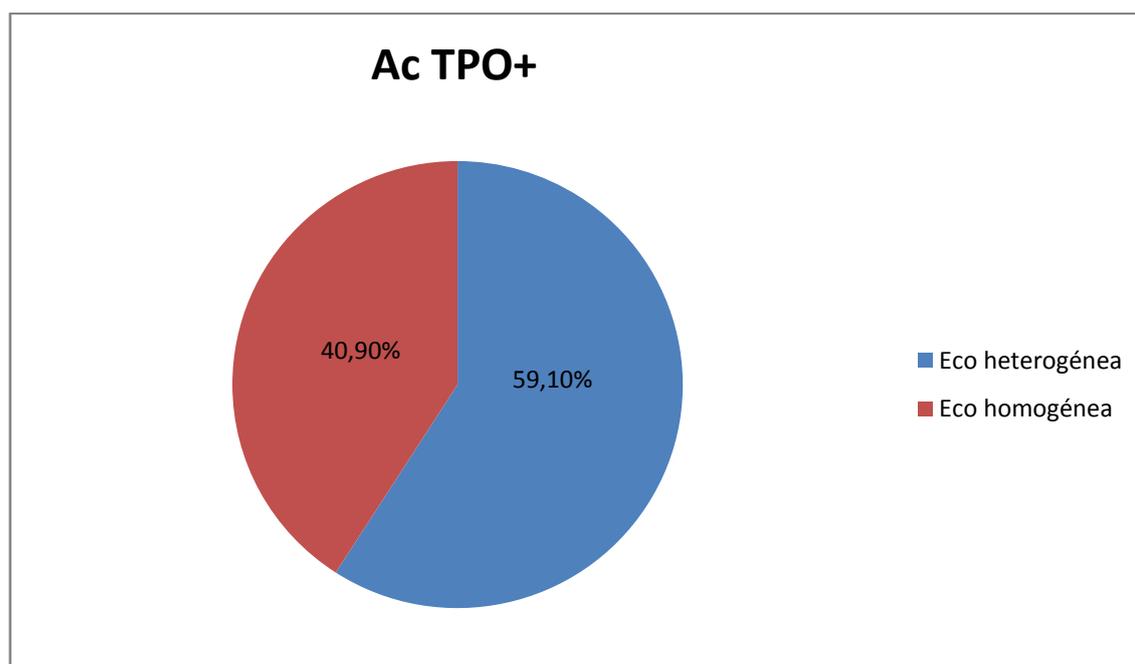


Figura 10. Prevalencia (%) de ecoestructura heterogénea/homogénea tiroidea en el grupo total de embarazadas que tienen Ac TPO positivos.

Calculamos el VPP, VPN, S y E entre ecoestructura tiroidea heterogénea y Ac TPO positivos en embarazadas como refleja la tabla 22.

Tabla 22. Valor predictivo positivo entre ecoestructura tiroidea heterogénea y Ac TPO positivos en embarazadas.

ECOESTRUCTURA	Ac TPO +	Ac TPO -	TOTAL
HETEROGENEA	26	0	26
HOMOGENEA	18	161	179
TOTAL	44	161	205

Sensibilidad: 59 % (IC95%: 43%-74%)

VPP: 100 % (IC95%: 88%-100%)

Especificidad: 100 % (IC95%: 98%-100%)

VPN: 89 % (IC95%: 85%-94%)

Área ROC: 80% (IC95%: 72%-87%)

Prev.Ac TPO+: 21% (IC95%: 16%-28%)

La ecografía es una prueba con especificidad del 100 % tanto en controles como en gestantes para detectar Ac TPO positivos.

En controles es bastante sensible, perdiendo algo de sensibilidad en gestantes (es decir, si el patrón es heterogéneo seguro que tiene los Ac TPO positivos, pero si es homogéneo hay un % importante en gestantes que no detectaríamos los Ac TPO solo con la ecografía).

Prevalencia de ecoestructura tiroidea heterogénea/homogénea en las gestantes con Ac TPO positivos en función de los distintos niveles de TSH. (Figura 11, 12,13)

Tabla 23. Prevalencia (%) de ecoestructura heterogénea/homogénea tiroidea en el grupo de embarazadas que tienen Ac TPO positivos con nivel de TSH \leq 2,5 mUI/l.

Ecoestructura tiroidea	Embarazadas con Ac TPO +(n=12) (TSH \leq 2,5 mUI/l)
Heterogénea (n=6)	6/12 (50 %)
Homogénea (n=6)	6/12 (50 %)

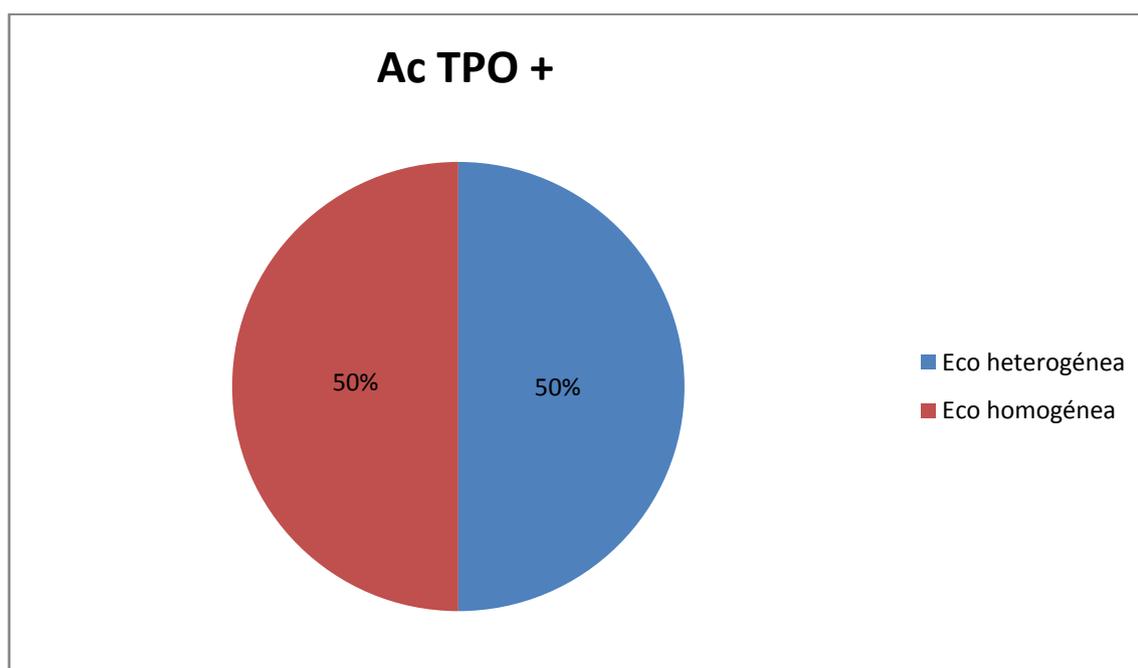


Figura 11. Prevalencia (%) de ecoestructura heterogénea/homogénea tiroidea en el grupo de embarazadas que tienen Ac TPO positivos con TSH \leq 2,5 mUI/l.

Tabla 24. Prevalencia (%) de ecoestructura heterogénea/homogénea tiroidea en el grupo de embarazadas que tienen Ac TPO positivos con nivel de TSH entre 2,5-4 mUI/l.

Ecoestructura tiroidea	Embarazadas con Ac TPO + (n=18) (TSH entre 2,5-4 mUI/l)
Heterogénea (n=9)	9/18 (50 %)
Homogénea (n=9)	9/18 (50 %)

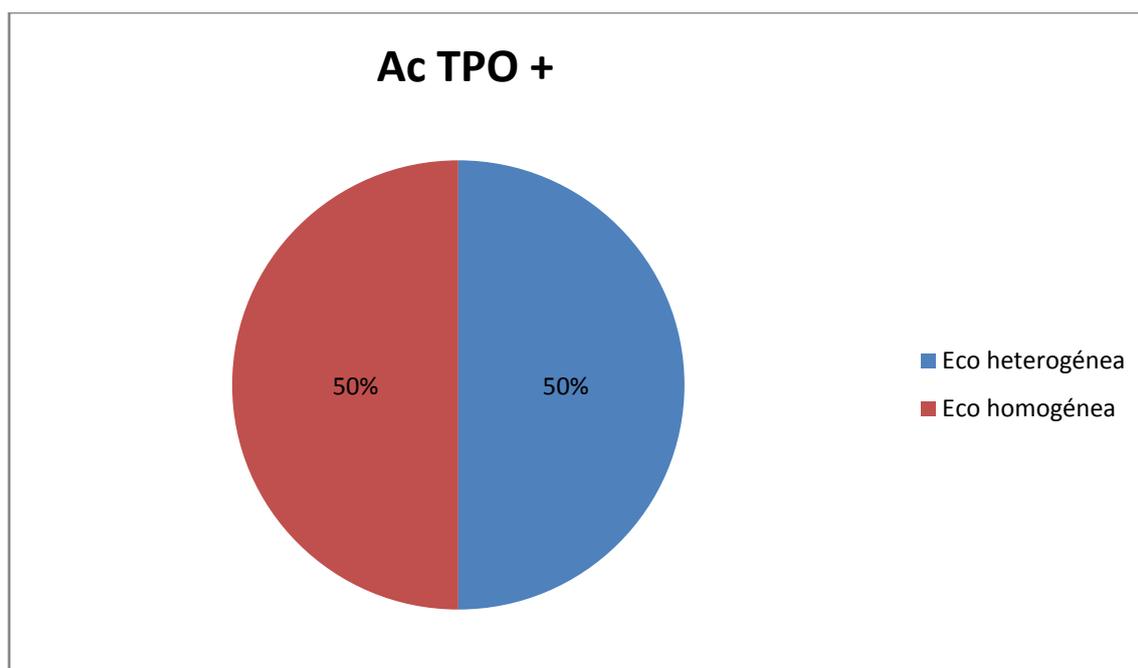


Figura 12. Prevalencia (%) de ecoestructura heterogénea/homogénea tiroidea en el grupo de embarazadas que tienen Ac TPO positivos con TSH entre 2,5- 4 mUI/l.

Tabla 25. Prevalencia (%) de ecoestructura heterogénea/homogénea tiroidea en el grupo de embarazadas que tienen Ac TPO positivos con nivel de TSH \geq 4 mUI/l

Ecoestructura tiroidea	Embarazadas con Ac TPO +(n=14) (TSH \geq 4 mUI/l)
Heterogénea (n=11)	11/14 (78,57 %)
Homogénea (n=3)	3/14 (21,42 %)

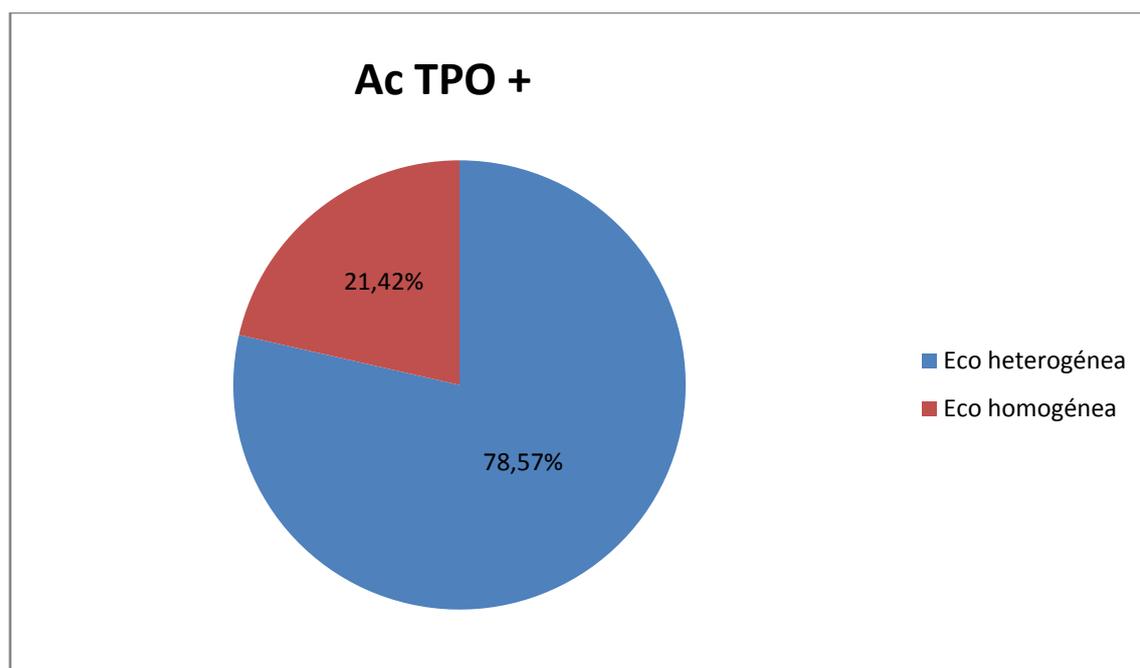


Figura 13. Prevalencia (%) de ecoestructura heterogénea/homogénea tiroidea en el grupo de embarazadas que tienen Ac TPO positivos con TSH \geq 4 mUI/l.

La prevalencia de presentar una ecoestructura tiroidea heterogénea en embarazadas con Ac TPO positivos fue superior (78,57 %) en el grupo de gestantes con niveles de TSH \geq 4 mUI/l, pero no alcanzó nivel de significación estadística respecto a los otros dos grupos de gestantes.

En cambio, en este grupo, la especificidad del patrón ecográfico heterogéneo se mantuvo en el 100 %, igualándose la sensibilidad a la observada en mujeres no embarazadas, un 80 %.

DISCUSIÓN

1. Definición de la población estudio como yodo-suficiente.

1 a. Población general.

Según la OMS, una de las formas de evaluar el estado nutricional de yodo en una población es midiendo el nivel urinario de yodo. Se considera una población yodo-deficiente si la mediana de la yodura es inferior a 100 $\mu\text{g/l}$, siendo una deficiencia leve si el valor está entre 50-99 $\mu\text{g/l}$, moderada entre 20-49 $\mu\text{g/l}$ y grave por debajo de 20 $\mu\text{g/l}$. La OMS también aconseja que el nivel de yodurias de una población por debajo de 50 $\mu\text{g/l}$ no debe superar el 20%, para definir una población yodo-suficiente. ⁽²⁰⁾

La OMS también recomienda que el consumo de sal yodada debe superar el 90 % de los hogares de un territorio para erradicar los TDY. Consumos de sal yodada por debajo del 50 % se asocian a yodurias inferiores a 100 $\mu\text{g/l}$ y consumos por debajo del 20 % se asocian a yodurias inferiores a 50 $\mu\text{g/l}$. ⁽¹⁸⁾

Se considera que una población tiene un adecuado aporte de yodo cuando presenta yodurias entre 100 y 199 $\mu\text{g/l}$ en población general ⁽²⁰⁾.

En nuestro estudio, el grupo control de no embarazadas presentó una mediana de yodurias de 143,6 $\mu\text{g/l}$ y sólo un 13,84 % presentaron yodurias por debajo de 50 $\mu\text{g/l}$, lo que indica que el área del departamento de Salud de Castellón es un área sanitaria yodo-suficiente según las recomendaciones de la OMS.

1 b. Población gestante.

En España, aunque se ha logrado una mejora notable del estado nutricional de yodo en la población general durante las últimas décadas, aún persiste una deficiencia de yodo en parte de la población gestante. ⁽¹²⁾

Se considera que las mujeres embarazadas tienen un adecuado aporte de yodo cuando presentan yodurias entre 150-249 $\mu\text{g/l}$. ⁽²⁰⁾

Los elevados requerimientos de yodo durante la gestación hacen difícil que se logre alcanzar una adecuada ingesta sólo con la sal yodada de mesa por lo que la OMS aconseja en este grupo de población suplementar con yoduro potásico con carácter general, con 200 ug/día durante la gestación y 300 ug/día durante la lactancia independientemente del estado nutricional de yodo. ⁽¹⁹⁾

Incluso numerosos autores recomiendan suplementar de forma preconcepcional con 150 ug/día de yoduro potásico. ^(64,65,66)

Sigue siendo objeto de controversia, la cantidad suplementaria de yodo que ha de administrarse para evitar la bociogénesis durante el embarazo. ⁽⁶⁷⁾ Quizá esto dependa del grado de reservas intratiroideas preexistentes de este elemento.

En los últimos años, las ingestas de yodo diarias recomendadas en las gestantes han ido aumentando de forma progresiva, desde los 125-225 µg/día que recomendaba la OMS en 1999, hasta los 300-400 µg/día recomendados por algunos expertos últimamente. ⁽⁶⁸⁾ La suplementación con dosis de 300 ug/día de yoduro potásico no ha mostrado ningún efecto deletéreo en el recién nacido ⁽⁶⁹⁾.

En un estudio reciente, publicado en agosto del 2015, en Suecia, considerada una zona yodo-suficiente, se constataba que un grupo de 459 embarazadas que no tomaba ningún suplemento yodado presentaba una mediana de yodurias de 98 ug/l. ⁽⁷⁰⁾

Existen pocas investigaciones que analicen qué dosis concreta de yoduro potásico sería la más aconsejable. Velasco et al, ⁽⁷¹⁾ analizaron a 133 embarazadas tomando un suplemento yodado de 300 ug/día y obtuvieron una mediana de yodurias en primer trimestre de 263,04 ug/l, Santiago et al, ⁽⁷²⁾ en 55 embarazadas tomando un suplemento yodado de 200 ug/día detectaron una mediana de yodurias en primer trimestre de 116,5 ug/l y González et al ⁽⁷³⁾ en 85 embarazadas tomando un suplemento yodado de 150 ug/día calcularon una mediana de yodurias en primer trimestre de 139 ug/l.

Por tanto, no podemos seguir dudando de los beneficios de aumentar la ingesta de yodo en las embarazadas en los casos de deficiencia moderada o ligera como la que afecta a Europa. La ausencia de efectos colaterales está ampliamente documentada y los beneficios son cada vez más evidentes. Existe consenso en que las dosis diarias de yodo deben ser inferiores a 600-1100 $\mu\text{g}/\text{día}$, máximas concentraciones tolerables, ya que dosis superiores pueden provocar un hipotiroidismo por yodo en el neonato. ⁽⁷⁴⁾

Para establecer un adecuado aporte de yodo durante el embarazo suelen ser suficientes suplementos de yoduro potásico de entre 100-200 $\mu\text{g}/\text{día}$. ^(39,65) Serán necesarios más estudios poblacionales en España para conocer qué dosis es la recomendada en nuestro territorio.

En nuestro estudio, el grupo de embarazadas tomaba un suplemento de yoduro potásico de 200 $\mu\text{g}/\text{día}$, y presentaba una mediana de yodurias de 193,4 $\mu\text{g}/\text{l}$ y tan sólo un 4,39 % yodurias por debajo de 50 $\mu\text{g}/\text{l}$.

Los datos extraídos de la encuesta nutricional, mostraron que todas las embarazadas tomaban un suplemento de yoduro potásico de 200 $\mu\text{g}/\text{día}$ desde el momento que tenían conocimiento de su estado de embarazo, entre la 8^a-12^a semana de gestación, por lo que los tres subgrupos establecidos según niveles de TSH presentaron un nivel de yoduria homogéneo.

Las yodurias encontradas en nuestras gestantes por niveles de TSH ($\leq 2,5$ mUI/l, entre 2,5- 4 mUI/l y ≥ 4 mUI/l) fueron: 190,2 $\mu\text{g}/\text{l}$, 190,15 $\mu\text{g}/\text{l}$ y 196,1 $\mu\text{g}/\text{l}$ respectivamente.

Pensamos que queda claramente establecida la importancia de dicho suplemento para mantener un adecuado estado nutricional de yodo durante el embarazo, ya que solamente un 61,95 % de las gestantes consumían sal yodada y un 57,56 % consumían dos o más veces pescado a la semana, lejos de las recomendaciones establecidas por la OMS. El mayor consumo de sal yodada se produjo en el grupo de embarazadas con disfunción tiroidea probablemente por la intervención dietética realizada por la matrona de atención primaria en este grupo de gestantes.

Nuestros datos apoyarían la recomendación de la OMS de suplementar con 200 ug de yoduro potásico al día, ya que estudios que han evaluado la toma de un suplemento menor de 150 ug/día han demostrado mayor aumento de volumen tiroideo ⁽⁵⁵⁾ y solamente el consumo de sal yodada en el embarazo es insuficiente. ⁽⁵³⁾

Los resultados de las yodurias observadas en el grupo control y en las embarazadas, nos permiten asegurar que las alteraciones ecográficas observadas no van a tener ninguna relación con el estado nutricional de yodo.

2. Volumen tiroideo

2 a. Población general.

El volumen tiroideo se relaciona con una menor excreción urinaria de yodo, siendo la deficiencia de yodo el principal factor ambiental que contribuye al desarrollo de bocio. La frecuencia de bocio simple detectado por ecografía en áreas yodo-deficientes se sitúa entre el 30 - 40 % en la mujer y entre el 20 - 30 % en el hombre, en zonas con moderada deficiencia entre el 20 - 25 % y en zonas yodo-suficientes se sitúa entre el 10 - 15 %. ⁽⁷⁵⁾

En nuestro grupo control de no embarazadas, hallamos un volumen tiroideo medio de 8,07 ml, concordante con otras publicaciones de la literatura. ⁽⁴⁴⁾

En población general sana, múltiples estudios han evaluado el volumen tiroideo en función del estado nutricional de yodo de su zona, como se muestra en la siguiente tabla. (Tabla 26)

Tabla 26: Estudios epidemiológicos sobre volumen tiroideo en población general.

Áreas yodo-suficientes			Áreas yodo-deficientes		
Estudio	Volumen (ml)		Estudio	Volumen (ml)	
	Hombres	Mujeres		Hombres	Mujeres
Gutekunst et al ⁽⁷⁶⁾	9'1 (3'3 - 27'4)	6'9 (2'5-34)	Gutekunst et al ⁽⁷⁶⁾	23'1(3'8-105'0)	13'3(2'6-124'1)
Berghout et al ⁽⁴⁴⁾	13'2 (6'7 - 20'4)	8'2 (2'7-20'3)	Nyagaard et al ⁽⁸⁰⁾		12 - 18*
Wesche et al ⁽⁷⁷⁾	10'3 (± 3'4)	6'9(±2'9)	Hegedüs et al ⁽⁸¹⁾	19'6 (± 4'7)	17'5 (± 4'2)
Barrère et al ⁽⁷⁸⁾	12'8 - 13'3*	8'3-9'3*	Olbricht et al ⁽⁸²⁾	16'7 (9 - 38)	13'5 (6 - 25)
Maravall et al ⁽⁷⁹⁾	9.8 (± 4.6)	6.5 (± 2)	Hintze et al ⁽⁸³⁾	19'2 (3'2 -187'3)	16'6 (5'4 - 98'1)
			Knudsen et al ⁽⁷⁵⁾		
			Media YD	15'8	9'6 - 12'4*
			Moderada YD	19'5	10'3 - 14'8*

2 b. Población gestante.

En el grupo de embarazadas, detectamos una prevalencia de bocio muy baja (2,92%), sin diferencias estadísticamente significativas para los distintos subgrupos establecidos según niveles de TSH. Nuestros datos concuerdan con los trabajos presentados en la literatura. ^(41,44,50)

En mujeres embarazadas, como ya se ha comentado previamente, existen escasos trabajos que estudien las alteraciones ecográficas en un número importante de gestantes, lo que no nos permite hasta el momento extraer conclusiones relevantes. (Tabla 27)

En el análisis univariante, la presencia de bocio se relacionó con el IMC y con la presencia de Ac TPO positivos en las embarazadas, sin encontrar correlación con el número de gestaciones previas.

El volumen tiroideo medio en embarazadas en el primer trimestre de gestación en nuestro estudio ha sido 9,17 ml, similar a lo observado en otros estudios de áreas yodo-suficientes. ^(43,44)(Tabla 27) En el análisis univariante, el volumen tiroideo se relacionó con los niveles de T4 libre y con la presencia de Ac TPO positivos en el grupo total de embarazadas.

Cuando analizamos el volumen tiroideo por distintos rangos de TSH ($\leq 2,5$ mUI/l, entre 2,5- 4 mUI/l y ≥ 4 mUI/l) no encontramos diferencias significativas, 9,6 ml, 9,1 ml y 8,8 ml, respectivamente. En el subgrupo de gestantes con DTE (TSH $> 2,5$ mUI/l), sí hallamos una correlación significativa entre el volumen tiroideo y el IMC.

Tabla 27: Estudios epidemiológicos sobre volumen tiroideo en gestantes.

Áreas yodo-suficientes		Áreas yodo-deficientes	
Estudio	Volumen (ml)	Estudio	Volumen (ml)
Zimmermann et al ⁽⁴⁷⁾	10,7	Brander et al ⁽⁴⁸⁾	11,5
Berghout et al ⁽⁴⁴⁾	10	Romano et al ⁽⁵³⁾	10,1
Soares et al ⁽⁵²⁾	8,4	Bejarano et al ⁽⁵⁷⁾	19,8
Fister et al ⁽⁴³⁾	8,7	Krasnodebska et al ⁽⁵⁵⁾	11,12
		Jaén et al ⁽⁴⁾	12,2

Tras realizar un análisis multivariante mediante regresión logística en el grupo de embarazadas, la única variable, independientemente del nivel de TSH, que se relacionó de forma significativa con la existencia de bocio es la presencia de Ac TPO positivos.

El análisis multivariante, sí mostró una asociación entre volumen tiroideo y la presencia de Ac TPO positivos.

En resumen, nuestro grupo de embarazadas independientemente de los distintos niveles de TSH, muestra una baja prevalencia de bocio y un volumen tiroideo en el primer trimestre similar al descrito en otras zonas yodo-suficientes.

La única variable que se relaciona de forma estadísticamente significativa con la presencia de bocio y volumen tiroideo en las embarazadas, en el análisis multivariante, es la presencia de Ac TPO positivos, independientemente del nivel de TSH.

Los niveles de TSH no parecen tener ninguna relevancia en las alteraciones del volumen tiroideo observadas en el primer trimestre de la gestación. En el grupo de gestante con DTE, solo hallamos una asociación entre el volumen tiroideo y el IMC. Hallazgo descrito en numerosos trabajos y poco tiene que ver en nuestra opinión con las alteraciones de la función tiroidea. ^(52,51)

3. Nódulos tiroideos

3 a. Población general.

La yodo-deficiencia no sólo se correlaciona con un aumento de la prevalencia de bocio, sino también con un aumento de la prevalencia de nódulos tiroideos. En población general, la prevalencia de nódulos tiroideos oscila entre el 4 -7 %, aumentando con la edad llegando hasta un 20 - 60 % cuando se realizan estudios necrópsicos y ecográficos. ⁽⁸⁴⁾

Con los ecógrafos de alta resolución pueden detectarse nódulos con un diámetro de tan sólo 2 mm. Estudios poblacionales han verificado que estos nódulos no palpables pueden encontrarse hasta en el 20 - 35 % de la muestra estudiada y en las series de pacientes con un único nódulo palpable pueden encontrarse otros nódulos hasta en el 50 % de los casos. ⁽⁸⁴⁾

En nuestro estudio, la prevalencia de nódulos en el grupo control de no embarazadas ha sido del 15,38 %, concordante con otros estudios poblacionales realizados en zonas yodo-deficientes. ⁽⁸⁴⁾

En el análisis univariante, la presencia de nódulos se correlacionó con la presencia de Ac TPO positivos y una ecoestructura tiroidea heterogénea.

En el análisis multivariante, la nodularidad se relacionó con la presencia de Ac TPO positivos.

Estos datos apuntan a la relación entre nódulos tiroideos y enfermedad tiroidea autoinmune en mujeres sanas no embarazadas. ⁽⁴⁵⁾

3 b. Población gestante.

Durante el embarazo, el aumento de las necesidades de yodo, suele asociarse con un aumento de la prevalencia de nódulos sobre todo en zonas deficitarias de este micronutriente, como han puesto de manifiesto numerosos trabajos, ^(1,51,56,58) detectando además una correlación positiva entre la prevalencia de nódulos y el número de gestaciones previas. A mayor número de gestaciones, mayor riesgo de aparición de nódulos.

En nuestro grupo de embarazadas, hemos hallado una prevalencia global de nódulos tiroideos del 10,73 %, discretamente inferior a lo publicado en la literatura. Esta baja prevalencia podría ser explicada al menos en parte por el adecuado estado nutricional de yodo de las gestantes de nuestro estudio previo al embarazo.

La ecografía realizada en el tercer trimestre a todas las gestantes con nódulos detectados en el primer trimestre, no mostró cambios significativos ni en el tamaño, ni en el número, a diferencia de lo publicado en otros estudios ^(1,51,56,58). (Figuras 7,8) También esto podría ser explicado por el adecuado estado nutricional de yodo en nuestras gestantes.

Si comparamos la prevalencia de nódulos entre los distintos subgrupos establecidos según niveles de TSH ($\leq 2,5$ mUI/l, entre 2,5- 4 mUI/l y ≥ 4 mUI/l, 10,8 %, 10 % y 11,4 % respectivamente) tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas ni tampoco hallamos diferencias en el crecimiento de los mismos.

Pensamos que una correcta suplementación de yodo durante el embarazo podría ser un factor determinante para disminuir la frecuencia de nódulos y frenar el crecimiento de los nódulos a lo largo de la gestación.

En el análisis univariante, la nodularidad se relacionó una vez más con la presencia de Ac TPO positivos.

En el análisis multivariante, la presencia de nódulos tiroideos, independientemente del nivel de TSH, únicamente se correlacionó de forma significativa con la presencia de anticuerpos antiperoxidasa y con el índice de masa corporal. Estos datos confirman los resultados de estudios previos que ponen de manifiesto la posible relación entre la presencia de nódulos tiroideos y enfermedad tiroidea autoinmune y el IMC. ^(45,51,52)

A diferencia de otros trabajos, no hemos encontrado relación significativa entre la presencia de nódulos y el número de gestaciones previas ⁽⁵⁶⁾, ni en el grupo control ni en el de gestantes, probablemente por el adecuado estado nutricional de yodo de nuestra población y por disponer en nuestro departamento desde hace años de un protocolo que establece la suplementación con yoduro potásico en todas las gestantes.

Dado que ninguno de los nódulos detectados presentaba características sospechosas de malignidad como microcalcificaciones puntiformes, márgenes irregulares, patrón vascular central, marcada hipocogenicidad, no se realizó PAAF en ninguno de ellos durante el embarazo. Este procedimiento se llevo a cabo en los tres primeros meses después del parto en aquellas gestantes con nódulos > 1 cm según recomiendan las guías clínicas. ⁽⁷⁾

4. Anticuerpos antiperoxidasa.

4 a. Población general.

En estudios de población general, la prevalencia de Ac TPO positivos es muy variable y oscila entre un 10 - 22 %, siendo superior en áreas de ingestión adecuada de yodo. ^(62,63) En el grupo control de no embarazadas de nuestro estudio, la prevalencia de Ac TPO positivos asciende a 15,38 %, concordante con otros estudios publicados en la literatura. ^(62,63)

Las mujeres controles con Ac TPO positivos presentaron unos niveles medios de TSH de 5,29 mUI/l, significativamente superiores a aquellas con Ac TPO negativos ($p < 0,001$) ⁽⁸⁵⁾ y un nivel medio de T4 libre de 0,67 ng/dl.

Hemos encontrado una asociación entre la presencia de anticuerpos antiperoxidasa positivos en controles no embarazadas con una mayor tasa de abortos ($p < 0,031$). Existen múltiples estudios en la literatura que han relacionado una mayor tasa de abortos espontáneos en mujeres con Ac TPO positivos. ^(2,15,86,87) Estos datos van en la línea de lo observado en nuestro trabajo, que apunta a un papel trascendental de los Ac TPO positivos tanto en la presencia de las alteraciones ecográficas como en las complicaciones del embarazo.

4 b. Población gestante.

Durante la gestación, el sistema inmunitario materno se autorregula a la baja para asegurar una mayor histocompatibilidad con los tejidos fetales. Así, las enfermedades autoinmunes suelen remitir en el embarazo y los títulos iniciales de anticuerpos antitiroideos descienden a lo largo de la gestación. Se ha descrito una asociación entre la presencia de Ac TPO positivos y un incremento de la TSH durante el embarazo, aunque previamente fuese normal. Entre las gestantes que desarrollaron hipotiroidismo subclínico, hasta un 31 % presentaban los Ac TPO positivos antes de la gestación. Incluso con valores de TSH dentro del rango de

normalidad, ésta es significativamente más elevada en mujeres con Ac TPO positivos que en las que no los presentan. Los niveles elevados de anticuerpos antiperoxidasa al inicio de la gestación aumentan hasta 20 veces el riesgo de padecer hipotiroidismo subclínico durante la misma. ^(88,89,90,91,92,93)

Respecto a la prevalencia de anticuerpos antiperoxidasa en la gestación, varía entre un 6 -20 % según diversos autores como muestra la tabla 28.

Se ha relacionado la presencia de Ac TPO positivos con infertilidad, aumento de abortos espontáneos, riesgo de hipotiroidismo y aumento de complicaciones perinatales como el parto pretérmino. ^(1,15,88,90,93)

Tabla 28. Estudios epidemiológicos de prevalencia de anticuerpos antiperoxidasa en el embarazo.

Estudio /año	País	Población	Prevalencia (%)
Jansson /1984 ⁽⁹⁴⁾	Suecia	460	9.6
Stagnaro-Green /1990 ⁽⁹⁵⁾	EEUU	552	19.6
Lijima/1997 ⁽⁹⁶⁾	Japón	1179	10.6
Haddow/1999 ⁽⁹⁷⁾	EEUU	124	14
Premawardhana/2000 ⁽⁹⁸⁾	Reino Unido	1248	11.6

En nuestro grupo de embarazadas, existe una prevalencia global de 21,46 % de Ac TPO positivos, similar a lo descrito en estudios previos^(94,95,96,97,98).

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de TSH ($\leq 2,5$ mUI/l, entre 2,5- 4 mUI/l y ≥ 4 mUI/l) y la presencia de Ac TPO positivos, 18,5 %, 25,7 % y 20 % respectivamente.

Sí hallamos diferencias estadísticamente significativas en el título de Ac TPO positivos entre los subgrupos según niveles de TSH ($\leq 2,5$ mUI/l, entre 2,5- 4 mUI/l y ≥ 4 mUI/l, 15,8 UI/l, 57,7 UI/l y 52,4 UI/l) respectivamente, siendo éstos superiores en el grupo de embarazadas con disfunción tiroidea.

En el análisis multivariante, la presencia de Ac TPO positivos se relacionó de forma significativa positiva, independientemente del nivel de TSH en las gestantes, con la presencia de bocio, volumen tiroideo, nódulos, nivel de T4 libre y ecoestructura tiroidea heterogénea.

Actualmente existe una importante controversia sobre la necesidad de instaurar el tratamiento con hormona tiroidea en el grupo de embarazadas con hipotiroidismo subclínico. Por todo lo expuesto hasta este momento, la presencia de Ac TPO positivos, sería más trascendental a la hora de tomar la decisión sobre la necesidad de tratamiento más que los niveles de TSH.

Finalmente hemos hallado unos niveles de T4 libre significativamente superiores en las gestantes con Ac TPO positivos. Se ha descrito que los valores de la T4 libre se incrementan cuando se toman suplementos yodados.⁽⁹⁹⁾ (Efecto Jod Basedow).

En nuestro estudio, en el que todas las gestantes tomaban suplemento yodado, sólo hemos encontrado unos niveles elevados de T4 libre en aquellas que presentaban Ac TPO positivos. El efecto Jod Basedow se observa fundamentalmente en zonas deficitarias de yodo. En un área yodo-suficiente como la nuestra, es posible que este efecto solo se ponga de manifiesto en aquellas gestantes con patología autoinmune de base previa, que podría explicar este aumento estadísticamente significativo de T4 libre, aunque sin ninguna relevancia clínica.⁽¹⁰⁰⁾

5. Ecoestructura tiroidea.

5 a. Población general.

En nuestro grupo control de no embarazadas, las 8 mujeres que mostraban una ecoestructura tiroidea heterogénea presentaban Ac TPO positivos, mientras que de las 57 que tenían una ecoestructura tiroidea homogénea tan sólo dos presentaban Ac TPO positivos.

Según nuestros resultados, la presencia de una ecoestructura tiroidea heterogénea, tiene un valor predictivo positivo del 100 % para la presencia de Ac TPO positivos en mujeres no embarazadas.

En el análisis multivariante, encontramos una elevada correlación significativa positiva entre ecoestructura tiroidea heterogénea y Ac TPO positivos en el grupo de mujeres no embarazadas ($p < 0,001$).

En nuestro estudio al igual que en el de Jiskra et al ⁽⁴²⁾, también hemos hallado una elevada prevalencia de ecoestructura tiroidea heterogénea en mujeres con Ac TPO positivos (80 % y 71,4 % respectivamente).

Existen números estudios realizados en población general que han demostrado la relación entre la presencia de una ecoestructura tiroidea hipoecoica/pseudonodular, característica de la tiroiditis de Hashimoto, con el aumento de los niveles de TSH y con la presencia de Ac TPO positivos. ⁽¹⁰¹⁾

Por otra parte, en sujetos sanos con una ecografía tiroidea que muestra este patrón de características autoinmunes (hipoecoica/pseudonodular) se ha observado una mayor asociación con la presencia de niveles elevados de TSH y de Ac TPO positivos, comparándolos con sujetos controles con ecografía tiroidea normal. ^(102,103)

Dvoráková et al⁽¹⁰⁴⁾ y Raber et al⁽¹⁰⁵⁾, demostraron que la hipoecogenecidad es un indicador precoz de enfermedad tiroidea autoinmune incluso apareciendo antes que las alteraciones de la tirotropina, con un valor predictivo positivo del 95 % para la presencia de Ac TPO positivos y un valor predictivo negativo del 90 % para Ac TPO negativos.

5 b. Población gestante.

En el análisis realizado en los distintos subgrupos establecidos según niveles de TSH ($\leq 2,5$ mUI/l, entre 2,5- 4 mUI/l, y ≥ 4 mUI/l) no encontramos diferencias significativas en la prevalencia de ecoestructura tiroidea heterogénea, 9,2 %, 12,9 % y 15,7 % respectivamente. Las 26 gestantes que tenían una ecoestructura tiroidea heterogénea presentaban todas Ac TPO positivos (100 %), mientras que de las 179 con una ecoestructura tiroidea homogénea tan sólo 18 presentaron Ac TPO positivos.

En nuestro estudio, la presencia de una ecoestructura tiroidea heterogénea muestra un valor predictivo positivo del 100 % para confirmar la presencia de Ac TPO positivos en embarazadas.

En el análisis multivariante, existe una correlación significativa entre la existencia de una ecoestructura tiroidea heterogénea y la presencia de Ac TPO positivos, independientemente del nivel de TSH ($p < 0,001$) en el grupo de gestantes.

En nuestro trabajo, la prevalencia de ecoestructura tiroidea heterogénea en gestantes con Ac TPO positivos es discretamente superior al porcentaje hallado en otros estudios como el de Jiskra et al⁽⁴²⁾, un 59,10 % frente al 48,9 % de ellos.

Si analizamos la prevalencia de ecoestructura tiroidea heterogénea en las gestantes con Ac TPO positivos por niveles de TSH, encontramos que en el grupo con TSH $\leq 2,5$ mUI/l, es de un 50 %; en el grupo con TSH entre 2,5- 4 mUI/l, es también de un 50 %, y en el grupo con TSH ≥ 4 mUI/l, es de un 78,57 %, aunque superior no llega a alcanzar diferencia estadísticamente significativa. Únicamente en el análisis univariante, en las gestantes con niveles de TSH ≥ 4 mUI/l, hallamos correlación

positiva entre ecoestructura tiroidea heterogénea y nivel de TSH, similar a otros estudios realizados en población general. ^(101,106)

En este último subgrupo de gestantes con $TSH \geq 4$ mUI/l, la especificidad del patrón ecográfico heterogéneo se mantuvo en el 100 %, igualándose la sensibilidad a la observada en mujeres no embarazadas, un 80 %.

Estos datos van en la línea de considerar al subgrupo de gestantes con DTE y niveles de TSH entre 2,5- 4 mUI/l exactamente similar al subgrupo de gestantes con TSH en rango de normalidad. Únicamente el subgrupo de gestantes con DTE con niveles de $TSH \geq 4$ mUI/l, presentan realmente alteraciones tiroideas clínicamente relevantes desde el punto de vista ecográfico con la presencia de Ac TPO positivos que probablemente sean las responsables de la aparición de las comorbilidades en el binomio materno-fetal.

Jiskra et al ⁽⁴²⁾ concluyeron que existe un riesgo del 3% de sufrir un parto pretérmino en aquellas mujeres embarazadas con Ac TPO positivos y ecografía tiroidea homogénea, frente a un 15 % si la ecoestructura tiroidea es heterogénea. Aunque los resultados son muy preliminares, se nos plantea la posibilidad de considerar como factor protector para el parto pretérmino, tener una ecoestructura tiroidea homogénea frente a una heterogénea en aquellas embarazadas con Ac TPO positivos.

La posibilidad de que la ecografía tiroidea presente un bajo rendimiento diagnóstico en los estadios iniciales de una tiroiditis de Hashimoto en el embarazo, no nos resulta convincente tras el análisis de los estudios previamente descritos. ^(45,101,102,103,104,105)

Como habíamos comentado, el estudio de Jiskra et al ⁽⁴²⁾, pensamos que muestra un importante factor de confusión, ya que incluye en el mismo grupo a embarazadas que presentaban Ac TPO positivos y/o TSH elevada. Probablemente la elevación aislada de la TSH en ausencia de Ac TPO positivos no presenta una buena asociación con la presencia de una ecoestructura tiroidea heterogénea. ^(102,103) Un título elevado de Ac TPO va paralelo al grado de infiltración linfocitaria de la glándula tiroides y es un factor de riesgo para desarrollar hipotiroidismo. ⁽¹⁰⁶⁾ En general, los Ac TPO se suelen considerar positivos si multiplican por dos o por tres el nivel más alto del rango establecido por el laboratorio, que puede variar entre 16-150 UI/l. ⁽¹⁰⁷⁾.

Con los resultados de nuestro estudio, queda claro que presentar una ecoestructura tiroidea heterogénea tiene un alto valor predictivo positivo (100 %) para detectar Ac TPO positivos en las gestantes.

La sensibilidad para detectar Ac TPO positivos en presencia de una ecoestructura tiroidea heterogénea asciende a un 80 % en gestantes con una TSH ≥ 4 mUI/l, siendo similar a lo observado en el grupo de no embarazadas.

En vista de los resultados de nuestro estudio, nos inclinamos a pensar que las alteraciones ecográficas detectadas en el primer trimestre de la gestación se relacionan con la presencia de Ac TPO positivos y no con la elevación de los niveles de TSH.

En este sentido es importante destacar que no hemos hallado diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de bocio, aumento de volumen, nódulos y una ecoestructura tiroidea heterogénea en los distintos subgrupos de gestantes en función de los rangos de TSH. (Tabla 29)

Tabla 29. Variables clínicas y ecográficas en gestantes por rango de TSH

Variables	Niveles de TSH			p
	≤2,5mUI/L	2,5-4 mUI/l	≥ 4 mUI/l	
Bocio, n (%)	2 (3,1%)	2 (2,9%)	2 (2,9%)	
Volumen tiroideo (ml), media± DE	9,6±3,7	9,1±3,0	8,8±3,4	0,26
Yoduria (µg/l), mediana±IQR	190,2±349,1	190,1±253,8	196,1±194,1	0,81
TSH(mUI/l), media± DE	1,44±0,54	3,21±0,46	5,52±1,65	<0,001*
T4l(ng/dl), media± DE	0,66±0,18	0,75±0,17	0,71±0,12	<0,001*
Anticuerpos TPO positivos, n (%)	12 (18,5%)	18 (25,7%)	14(20%)	0,55
Título de Ac TPO (UI/L), media±DE	15,8±53,9	57,7±167,5	52,4±153,7	0,055*
Ecoestructura tiroidea heterogénea, n (%)	6 (9,2%)	9 (12,9%)	11 (15,7%)	0,53
Número de nódulos, n (%)	7 (10,8%)	7(10%)	8(11,4%)	0,99

Es decir, en una zona yodo-suficiente como la nuestra, hemos detectado que la variable que más y mejor se relaciona con las alteraciones ecográficas tiroideas (volumen, bocio, nódulos y ecoestructura heterogénea) en las embarazadas, en el primer trimestre de gestación, es la presencia de Ac TPO positivos, no existiendo relación de las alteraciones ecográficas con los niveles de TSH. (Tabla 30)

Tabla 30. Nivel de significación estadística entre anticuerpos TPO positivos y otras variables en el grupo de embarazadas independientemente del nivel de TSH.

Variables	Ac TPO + (n=44)	Ac TPO – (n=161)	p
Bocio, n (%)	5 (11,4%)	1 (0,6%)	0,002
T4l(ng/dl), media±DE	0,78±0,17	0,70±0,16	0,030
Nódulos, n (%)	5 (11,4%)	16 (9,9%)	0,025
Ecoestructura heterogénea, n (%)	26 (59,1%)	0%	<0,001
Volumen tiroideo (ml), media±DE	10,7±4,9	8,7±2,7	0,011

En definitiva, pensamos que las gestantes con disfunción tiroidea presentan la misma prevalencia de alteraciones ecográficas independientemente del valor de TSH, ya sea ésta entre 2,5 – 4 mUI/l o ≥ 4 mUI/l, habría que dar más valor a la presencia de Ac TPO positivos a la hora de tratar a dichas mujeres, ya que ha sido la variable que más se ha relacionado de forma significativa en nuestro estudio.

Dentro del grupo de gestantes con disfunción tiroidea, únicamente el subgrupo de gestantes con TSH ≥ 4 mUI/l, ha presentado alteraciones tiroideas clínicamente relevantes desde el punto de vista clínico y ecográfico.

Pensamos que el subgrupo de gestantes con niveles de TSH entre 2,5-4 mUI/l, no es relevante desde el punto de vista clínico a la vista de nuestros resultados y creemos que debería valorarse la presencia o no de Ac TPO positivos a la hora de decidir el inicio del tratamiento con hormona tiroidea en este grupo de gestantes.

Los datos obtenidos apoyarían la necesidad de incluir screening de los Ac TPO en las gestantes, al menos en aquellas que presentaran niveles de TSH $> 2,5$ mUI/l. Nos inclinamos por la necesidad de tratar con tiroxina a aquellas con disfunción tiroidea y presencia de anticuerpos. El protocolo que proponemos en nuestro departamento a la vista de estos resultados es el siguiente:

- Niveles de TSH entre 2,5 - 4 mUI/l y Ac TPO negativos, no se recomienda administrar tratamiento con levotiroxina y se aconseja realizar un control de TSH en segundo trimestre de embarazo.
- Niveles de TSH entre 2,5 - 4 mUI/l y Ac TPO positivos, se aconseja tratamiento con levotiroxina.
- Niveles de TSH ≥ 4 mUI/l con ó sin Ac TPO, se les trata con levotiroxina a todas.

Como explicábamos en la introducción de nuestro proyecto, en las últimas “Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and Postpartum”, publicadas en el 2012, ⁽⁷⁾ uno de los aspectos que más discusión ha generado es la realización ó no del cribado universal de la función tiroidea en primer trimestre de gestación, por las repercusiones desde el punto de vista coste – beneficio que ello supone.

Tanto la Guía conjunta de la American Association of Clinical Endocrinologists, la ATA y la Endocrine Society, se posicionan en contra de la determinación universal de la TSH en el primer trimestre de la gestación, recomendando el cribado selectivo, exclusivo en gestantes con factores de riesgo (antecedentes personales o familiares de enfermedad tiroidea, mujeres con diabetes mellitus tipo 1 u otra enfermedad autoinmunitaria o síntomas sugestivos de enfermedad tiroidea). La crítica a estas guías es que esta actitud puede dejar sin diagnosticar hasta un 30 % de mujeres embarazadas con hipotiroidismo como refleja el estudio de Vaidya et al ⁽¹⁰⁸⁾ o hasta un 80 % de las gestantes con alteraciones de la función tiroidea como refleja el estudio de Wang et al. ⁽¹⁰⁹⁾

En contra de la propuesta realizada por estas Guías, los estudios sobre coste-efectividad realizados tanto sobre el modelo de determinación de TSH ⁽¹¹⁰⁾ como de autoinmunidad tiroidea positiva en el primer trimestre de gestación ⁽¹¹¹⁾ son favorables al cribado universal.

Una prueba de screening debe cumplir con los criterios de Frame y Carlson: que la enfermedad buscada sea una causa común de morbimortalidad, detectable en etapa presintomática, las pruebas diagnósticas deben tener sensibilidad y especificidad aceptables, el tratamiento temprano debe ser mejor que en la etapa sintomática y el daño potencial de la intervención debe ser menor que en el tratamiento no precoz.

A la vista de nuestros resultados, planteamos que en aquellos países que aún no tienen instaurado el screening universal de TSH en el primer trimestre de embarazo, se podría plantear que al realizar la ecografía obstétrica del primer trimestre, se realizase también una ecografía tiroidea. La presencia de una ecoestructura tiroidea

heterogénea, fácil de reconocer incluso por clínicos poco expertos en ecografía tiroidea debería incluirse como factor de riesgo para el cribado de TSH y Ac TPO.

En cualquier caso, nuestra opinión es favorable a la realización del cribado universal como recomienda el grupo de trabajo de la SEEN.

Podríamos concluir dando una respuesta afirmativa a la hipótesis planteada en nuestro estudio:

“Las alteraciones ecográficas observadas en el primer trimestre de la gestación en embarazadas diagnosticadas de disfunción tiroidea se relacionan con el estado nutricional de yodo y con la autoinmunidad tiroidea más que con las alteraciones de la TSH permitiéndonos tener más criterio a la hora de tomar decisiones sobre el tratamiento con tiroxina en este grupo de población.”

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Una de las limitaciones del estudio ha sido tomar como valores de referencia de TSH los recomendados por la ATA ⁽⁸⁾ y no haber obtenido valores propios de referencia de TSH para cada trimestre de gestación en función de los valores de nuestro laboratorio del área de salud de Castellón.

Tampoco hemos realizado una ecografía tiroidea en segundo y tercer trimestre de la gestación. En nuestro estudio hemos priorizado la realización de una ecografía tiroidea a un mayor número de gestantes a la realización de ésta en todos los trimestres, ya que los datos existentes en la literatura muestran alteraciones poco relevantes en la ecografía tiroidea a lo largo de la gestación.

No se pudo analizar los partos pretérminos en nuestras embarazadas por no estar a término muchas de ellas cuando finalizamos el estudio y tampoco se pudo relacionar éstos con la ecoestructura tiroidea y la presencia de Ac TPO. Pensamos que estos datos son relevantes y se analizarán en el futuro.

A pesar de que el tamaño muestral es bastante elevado en términos de valoración de ecografía tiroidea, sin embargo el número de gestantes con Ac TPO positivos no es muy elevado. Sería interesante desarrollar nuevos trabajos que valoraran un mayor número de gestantes con Ac TPO positivos.

CONCLUSIONES

1. El Departamento de Salud de Castellón presenta un adecuado estado nutricional de yodo con los datos obtenidos en las yodurias en mujeres sanas no embarazadas según las recomendaciones de la OMS.
2. La población gestante del Departamento de Salud de Castellón es yodo-suficiente, según las recomendaciones de la OMS. Sin embargo la toma de un suplemento de yoduro potásico de 200 ug /día es fundamental para mantener un adecuado nivel de yoduria durante el embarazo.
3. La ecografía es el método de elección para valorar el volumen tiroideo en estudios poblacionales. El discreto aumento de volumen tiroideo observado en embarazadas en el primer trimestre de la gestación respecto a controles sanas no embarazadas es el esperado en regiones yodo-suficientes.
4. No hemos hallado diferencias estadísticamente significativas en el estado nutricional de yodo, en el volumen tiroideo, en la prevalencia de bocio ni en la prevalencia de nódulos en gestantes según sus niveles de TSH.
5. El volumen tiroideo en el grupo de gestantes se relaciona con los Ac TPO positivos.
6. En el grupo de gestantes con disfunción tiroidea, el volumen tiroideo se relaciona además con el IMC.
7. La presencia de nódulos tiroideos en las embarazadas se correlaciona de forma significativa positiva además de con la presencia de Ac TPO positivos con el IMC sin hallar ninguna relación con los niveles de TSH.
8. Las gestantes con nódulos tiroideos detectados mediante ecografía tiroidea en el primer trimestre no presentaron cambios significativos ni en su volumen ni en su diámetro máximo al final de la gestación.

9. El hallazgo ecográfico de una ecoestructura tiroidea heterogénea tiene un elevado valor diagnóstico para la detección de gestantes y controles con Ac TPO positivos y enfermedad tiroidea autoinmune. La especificidad fue del 100 %.

10. La sensibilidad de la ecografía sin embargo ha sido superior en mujeres no embarazadas.

11. La presencia de una ecoestructura tiroidea heterogénea en gestantes con anticuerpos antiperoxidasa positivos fue superior en el subgrupo con niveles de TSH ≥ 4 mUI/l. En este subgrupo, la especificidad del patrón ecográfico heterogéneo se mantuvo en el 100 %, igualándose la sensibilidad a la observada en mujeres no embarazadas, un 80 %.

12. La presencia de una ecoestructura tiroidea heterogénea al realizar una ecografía tiroidea en primer trimestre de embarazo, debería considerarse como un factor de riesgo para el cribado de TSH y Ac TPO.

13. En el grupo de mujeres control no embarazadas, la presencia de anticuerpos antiperoxidasa positivos se relacionó de forma significativa con el número de abortos, nivel de TSH, nódulos y ecoestructura tiroidea heterogénea.

14. No hemos hallado correlación positiva entre el número de abortos y los niveles de TSH ni en gestantes ni en controles.

15. La presencia de anticuerpos antiperoxidasa positivos sí se correlacionaba con una mayor tasa de abortos en controles, no así en gestantes.

16. La positividad de los Ac antiperoxidasa en gestantes se relacionó con el resto de variables ecográficas estudiadas: un mayor volumen tiroideo, mayor prevalencia de bocio, de nódulos tiroideos y de ecoestructura tiroidea heterogénea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kooistra L, Crawford S, L van Baar A, Brouwers EP, Pop VJ. Neonatal Effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. *Pediatrics*. 2006 ; 117: 161-7.
2. Glioner D, Soto MF, Bourdoux P, Leujene B, Delange F, Lemone M, et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:421-27
3. Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormona during early brain development. *Eur J Endocrinol*.2004; 151 Suppl 3: U 25-37
4. Jaén Díaz, F. López de Castro, B. Cordero García, F, Santillana Balduz, J. Sastre Marcos, C. Martín Dal. Enfermedad tiroidea y estado de yodación en el primer trimestre del embarazo. *Endocrinol Nutr*. 2008; 55(5):196-201
5. Karger S, Schötz S, Stumvoll M, Berger F ,Führer D . Impact of pregnancy on prevalence of goitre and nodular thyroid disease in women living in a region of borderline sufficient iodine supply. *Horm Metab Res* 2010; 42:137-142
6. Sahin SB, Ogullart S, Mete U, Ural, K, Ikilics I , Metin Y,Ayazs T. Alterations of thyroid volume and nodular size during and after pregnancy in a severe iodine-deficient area. *Clinical Endocrinology* (2014) 81. 762-768
7. *Thyroid*, 2011, 21: 1081-1125
8. Garber JR; Cobin RH, Gharib H, Hennessey Jv, Klein I, Mechanick JI; et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: Co-sponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 2012; 22:1200-35
9. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2,5 and 5,0 in the first trimester of pregnancy. *JClin Endocrinol Metab* 2010; 95: E44-8

10. Santiago P, Berrio M, Oledo P, Velasco I, Sánchez B, García E, Martínez J, Soriguer F. Valores de referencia de hormonas tiroideas en la población de mujeres gestantes de Jaén. *Endocrinología y Nutrición*. Vol 58, febrero 2011.
11. Menéndez E, Sánchez V, Avello N, Aller J, Bellido V, Boix P. Cribaje poblacional de la función tiroidea en mujeres embarazadas del área sanitaria de Oviedo. *Endocrinol Nutr* 2011;58: 120-1
12. Donnay S, Arena J, Lucas A, Velasco I, Ares S. Suplementación con yodo durante el embarazo y la lactancia. Toma de posición del Grupo de Trabajo de Trastornos relacionados con la deficiencia de Yodo y Disfunción Tiroidea de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. *Endocrinol Nutr* 2014; 61:27-34
13. Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, Vrijkotte TG, van der Wal MF, Bonsel GJ 2007, Ethnic differences in TSH but not in free T4 concentrations or TPO antibodies during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 66:765-770
14. Vila L, Velasco I, González S, Morales F, Sánchez E, Laila JM, et al. Detección de la disfunción tiroidea en la población gestante: ¿está justificado el cribado universal? *Endocrinol Nutr* 2012; 59:547-60
15. Ghafoor F, Mansoor M, Malik T, Malik MS, Khan Au, Edwards R, Akhtar W 2006 Role of thyroid peroxidase antibodies in the outcome of pregnancy. *J Coll Physicians Surg Pak* 16: 468-471
16. Pérez FR. Iodine and thyroid hormones during pregnancy and postpartum. *Gynecol Endocrinol* 2007 jul, 23:414-428
17. Escobar del Rey. Apuntes históricos sobre la carencia de un micronutriente, el yodo, que ha sido y sigue siendo una rémora para el desarrollo óptimo del hombre. En: *Yodo y Salud en el siglo XXI*. Ed. Médica s.l. 2004:29-75
18. WHO; ICCIDD; UNICEF: Recommended Iodine levels in salt and guidelines for monitoring their adequacy and effectiveness. Geneva: WHO/NUT 1996, p 96/13
19. ICCIDD: Iodine requirements in pregnancy and infancy. *IDD Newsletter* 2007; 1-2

20. Millón MC, Soriguer I, Mancha MJ, Garriga R, Muñoz S, González R, et al. Comparación de diferentes criterios de diagnóstico poblacional de la deficiencia de yodo. *Endocrinol Nutr* 2000; 47:260-266
21. WHO. Iodine Deficiency in Europe: A continuing public health problem. Anderson M, de Benoist B, Darnton-Hill I, Delange F, editors. Geneva: WHO; 2007.
22. Garcia-Mayor RV, Rios M, Fluiters E, Mendez LF, Garcia-Mayor EG, Andrade A. Effect of iodine supplementation on a pediatric population with mild iodine deficiency. *Thyroid*. 1999; 9(11):1089-93.
23. Delgado E, Díaz-Cadorniga FJ, Tartón T, Bobis ML, Valdés MM, MA. Erradicación de los trastornos por deficiencia de yodo en Asturias (España): 18 años de yodoprofilaxis con sal. *Endocrinol Nutr*. 2004; 51(9):492-6
24. Serna C, Serra L, Gascó E, MJ, Ribas L, Escobar del Rey F. Situación actual de la endemia de bocio endémico y del consumo de yodo en la población del Pirineo y de la comarca del Segrià de Lleida. *Aten Prim*. 1998; 22(10):66-76
25. Santiago P, Muela JA, Delgado A, Origuer F, Torres R, Sánchez C et al. Prevalencia de déficit de yodo en la provincia de Jaén. *Endocrinología y Nutrición*, 2002; 49, Supl 1: 77-78.
26. Madueño Caro AJ, Cabezas Saura PB, Diaz OJ, Benitez RE, Ruiz GM, Gomez A. Prevalencia de bocio y deficiencia de yodo en población escolar de una zona básica de salud tradicionalmente endémica. *Aten Primaria*. 2001; 27(4):258-62.
27. Serra-Prat M, Diaz E, Verde Y, Gost J, Serra E, Puig DM. Prevalencia del déficit de yodo y factores asociados en escolares de 4 años. *Med Clin (Barc)*. 2003; 120(7):246-9
28. Vila L, Castell C, Wengrovicz S, de Lara N, Casamitjana R. Estudio de la yoduria de la población catalana adulta. *Med Clin (Barc)*. 2006; 127(19):730-3

29. Peris RB, Atienzar HN, Merchante Alfaro AA, Calvo RF, Tenias Burillo JM, Selfa MS et al. Bocio endémico y déficit de yodo: ¿sigue siendo una realidad en España? *An Pediatr (Barc)*. 2006; 65(3):234-40
30. Zubiaur A, Zapico MD, Ruiz L, Sanguino L, Sánchez-Serrano FJ, Alfayate R et al. Situación nutricional de yodo en la población escolar de Alicante. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 66:260-6.
31. Domínguez I, Reviriego S, Rojo-Martinez G, Valdés MJ, Carrasco R, Coronas I et al. Déficit de yodo y función tiroidea en una población de mujeres embarazadas sanas. *Med Clin (Barc)*. 2004; 122(12):449-53
32. Rodriguez I, Luna R, Ríos M, Fluiters E, Paramo C, Garcia-Mayor RV. Deficiencia de yodo en mujeres embarazadas y en edad fértil en una zona con ingesta normal de yodo. *Med Clin (Barc)*. 2002; 118(6):217-8
33. Gonzalez Mateo M, Fernández Fernández M, Diez Hernandez A, Delgado Gomez M, Garcia Menéndez L, Diaz Cadórniga F. Bocio, función tiroidea y excreción de yodo en gestantes de la zona del Bierzo. *Endocrinol Nutr*. 2002; 49(9):289-92.
34. Almodóvar F, Gorgojo J, Lahera M, Cava F, Valor S, Donnay S. Déficit de yodo en una población de mujeres embarazadas pertenecientes a un área con leve deficiencia de yodo. *Endocrinol Nutr*. 2006; 53(10):577-81]
35. Grupo para el estudio de la DY de la Sociedad Gallega de Endocrinología y Nutrición. Deficiencia de yodo en gestantes de la Comunidad Gallega. *Endocrinología* 2001; 48(Supl, 2):62
36. Garcia-Delgado C, Delgado E, Díaz-Cadornica F, Álvarez JA, Valdés M, Méndez A et al. Estudio sobre nutrición de yodo en embarazadas asturianas. *Endocrinol Nutr*. 2003 50[Supl 2]:5-6
37. Menéndez E, Larrañaga C, Forga L, Roche M, Rico B, Goñi MJ. Estudio del estado nutricional del yodo en mujeres embarazadas del área sanitaria de Pamplona. *Endocrinol Nutr*. 2006. 53: 124-5

38. Martull P, Castaño L, Aguayo A, Grau G, Rica I, Vela A. Indicaciones del tratamiento con yodo a las embarazadas. Situación de Bizkaia. Bol S Vasco-Nav Pediatr. 2007; 39:16-21
39. Glioner D, Clinical and biological consequences of iodine deficiency during pregnancy. Endocr Dev 2007; 10:62-85.
40. De Groot L, Abalovich M, Alexander Ek, Amino N, Barbour L, Cobin, RH. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97:2543-65
41. Berghout A, Wiersinga Wn, Smits Nj, Touber Jl. The value of thyroid volume measured by ultrasonography in the diagnosis of goiter. Clin Endocrinolo (Oxf) 1988; 28: 409-14.
42. J.Jiskra, J.Bartakova, S.Holinka, Z.Limanova, D.Springer, T. Fait, M.Antosova, Z.Telieka, E.Potlukova. Low concordance between positive antibodies to thyroperoxidase and thyroid ultrasound autoimmune pattern in pregnant women. Endocrine Journal 2011,58(10); 849-859
43. Fister P, Simona G, Katja Z,Blaz K, Ksenija G, Sergej H. Thyroid volume changes during pregnancy and after delivery in an iodine-sufficient Republic of Slovenia. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology 145(2009),45-48
44. Berghout A, Endert E, Rosst A, Hendrikus V, Hogerzell N. Thyroid function and thyroid size in normal pregnant women living in an iodine replete area. Clinical Endocrinology (1994): 41.375-379
45. Rago T, Chiovato L, Grasso L, Pinchera A, Vitti P. Thyroid ultrasonography as a toll for detecting thyroid autoimmune diseases an predicting thyroid dysfunction in apparently healthy subjects. J. Endocrinol. Invest. 24:763-769, 2001

46. Soldin O, Tractenberg R, Hollowell J, Jonklaas J, Janicic N. Trimester-Specific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin, and thyroglobulin concentrations during gestation: trends and Associations Across Trimesters in Iodine Sufficiency. *Thyroid*, vol 14; number 12 : 2004
47. Zimmermann P, Takala T, Poyhonen L, Punnonen R. Ultrasonography of the thyroid gland in pregnancies complicated by autoimmune thyroid disease. *J Clin Ultrasound* 1993 Feb 21(2):109-113.
48. Brander A, Kivisaar L. Ultrasonography of the thyroid during pregnancy. *J Clin Ultrasound* 1989 Jul-Aug; 17(6):403-6
49. Hansen PS, Brix TH, Bennedbaek FN, Bonnema SJ, Kyvik KO, Hegedüs L. Genetic and environmental causes of individual differences in thyroid size: a study of healthy Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2071-7
50. Berghout A, Wiersinga WM, Smits NJ, Tauber JL. Determinants of thyroid volume as measured by ultrasonography in healthy adults in a non-iodine deficient area. *Clin Endocrinol (oxf)* 1987.26:273-80
51. Karger S, Schotz S, Stumvoll M, Berger F, Fuhrer D. Impact of pregnancy on prevalence of goitre and nodular thyroid disease in women living in a region of borderline sufficient iodine supply. *Horm Metab Res*. 2010 Feb;42 (2):137-42.
52. Soares R, Vanacor R, Manica D, Dorneles LB, Resende VI, Bertoluci MC, Furlanetto T. Thyroid volume is associated with family history of thyroid disease in pregnant women with adequate iodine intake: a cross-sectional study in southern Brazil. *J Endocrinol Invest*: 2008 Jul; 31(7):614-7
53. Romano R, Jannini E, Pepe M, Grimaldi A, Olivieri M, Spennati P, Cappa F, Darmiento M. The effects of iodoprophylaxis on thyroid size during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1991 Feb ; 164 (2):482-5
54. Brauer V, Fuhrer D, Paschke R. Iodine nutrition, nodular thyroid disease and urinary iodine excretion in a German University Study Population. *Thyroid* vol 15, num 4, 2005

55. Krasnodebska M, Kondracka A, Bartoszewicz Z, Niedzwiedzka B. Iodine supply and thyroid function in the group of healthy pregnant women living in Warsaw. *Pol Merkur Lekarski* 2013; Apr; 34 (202):200-4
56. Struve C, Haupt S, Ohlen S. Influence of frequency of previous pregnancies on the prevalence of thyroid nodules in women without clinical evidence of thyroid disease. *Thyroid* spring 1993; 3 (1):7-9
57. Bejarano R. Sociedad de Estudiantes de Medicina de la Universidad Nuestra Señora de la Paz. Aumento del volumen de la glándula tiroides en mujeres embarazadas de la ciudad de la Paz-Bolivia: signo de deficiencia moderada de yodo. *Climel* 2005, vol 10,2.
58. Kung A, Chau M, Lao T. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. *Journal of Clinical Endocrinology and metabolism*, (2002) 87:1010-14.
59. Nelson M, Wickus GG, Caplan RH et al: Thyroid gland size in pregnancy: An ultrasound and clinical study. *J Reprod Med* 32:888,1987
60. Rasmussen NG, Hornes PJ, Hegedus L: Ultrasonographically determined thyroid size in pregnancy and postpartum: The goitrogenic effect of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 160:1216,1989.
61. Benotti J, Benotti N. Protein-bound iodine, total iodine, and butanol-extractable iodine by partial automation. *Clin Chem*. 1963,12:408-16
62. Londoño A, Gallego M, Bayona A, Landázuri P. Prevalencia de hipotiroidismo y relación con niveles elevados de anticuerpos antiperoxidasa y yoduria en población de 35 y más años en Armenia. *Rev. salud pública*, 13(6),998-1009; 2011
63. Escobar M, Villamil M, Ruiz O. Prevalencia de anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina en jóvenes con hipotiroidismo subclínico y clínico. *Medicina y Laboratorio* 2011, vol 17, números 7-8.
64. Gallo M, Ortega V, Castro N. Estrategias para suplementar con yodo durante el embarazo y lactancia. *Prog Obstet Ginecol* 2007; 50 (supl 2):43-48 (será el 68)

65. Morreale de Escobar G. Yodo y embarazo. En: Yodo y Salud en el siglo XXI. Ed Médica s.l.2004, p 107-144.
66. Velasco I. Yodoprofilaxis en el embarazo. Una nueva mirada para una vieja historia. *Endocrinol Nutr* 2008 ; 55 (supl 1):73-78
67. Liesenkotter K.P., Gopel W., Bogner U., et al. Earliest prevention of endemic goiter by iodine supplementation during pregnancy. *Europ J Endocrinol* 134: 443-448, 1996.
68. Utiger RD. Iodine nutrition-more is better. *N Engl J Med*. 2006; 354:2819-21.
69. Nisshiyama S, Mikeda T, Okada T, Nakamura K, Kotani T, Hishinuma A. Transient hypothyroidism or persistent hyperthyrotropinemia in neonates born to mothers with excessive iodine intake. *Thyroid* 2004; 14: 1077-1083.
70. Swift D. Pregnant women receiving insufficient iodine supplementation. *Acta Obstet et Gynecol Scand*. Published online August 20, 2015
71. Velasco I, Carreira M, Santiago P, Muela J, García-Fuentes E, Sánchez-Muñoz Bea. Effect of iodines prophylaxis during pregnancy on neurocognitive development of children during the first two years of live. *J Clin Endocrinol Metab*.2009, sept: 94(9):3234-41
72. Santiago P, Velasco I, Muela JA, Sánchez B, Martínez J, Rodríguez A et al. Infant neurocognitive developments is independent of the use of iodised salt or iodine supplements given during pregnancy. *Br J Nutr*.2013 sept: 110(5): 831-9
- .
73. González MC, Fernández M, Valdazo V, García L, Díez A, Rodríguez R. Assesment of iodine nutritional status and thyroxines levels in pregnant women from different geographic areas of the Castile and Leon. *Endocrinol Nutri*.2011, oct;58(8):416-21
74. Delange F. The disorders induced by iodine deficiency. *Thyroid* 1994;4: 107-128

75. Knudsen N, Bulow I, Jorgensen T, Lauberg P, Ovesen L, Perrild H. Goitre prevalence and thyroid abnormalities at ultrasonography: a comparative epidemiological study in two regions with slightly different iodine status. *Clin endocrinol (Oxf)*. 2000; 53:479-485
76. Gutekunst R, Smolarek H, Hasenpusch U, Stubbe P, Friedrich HJ, Wood WG, Scriba PC. Goitre epidemiology: thyroid volume, iodine excretion, thyroglobulin and thyrotropin in Germany and Sweden. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986; 112: 494 – 501.
77. Wesche MFT, Wiersinga WM, Smits NJ. Lean body mass as a determinant of thyroid size. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48: 701 – 706.
78. Barrère X, Valeix P, Preziosi P, Bensimon M, Pelletier B, Galan P, Hercberg S. Determinants of thyroid volume in healthy french adults participating in the SU.VI.MAX cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 273 – 278.
79. Maravall FJ, Gómez N, Gumá A, Abós R, Soler J, Gómez JM. Reference Values of Thyroid volumen in a healthy, non iodine deficient Spanish population. *Horm Metab Res* 2004,36:645-49.
80. Nygaard B, Gideon P, Dige-Petersen H, Jespersen N, Sølling K, Veje A. Thyroid volume and morphology and urinary iodine excretion in a Danish municipality. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; 129: 505 – 510.
81. Hegedüs L, Perrild H, Poulsen RL, Andersen JR, Holm B, Schnohr P, Jensen G, Hansen JM. The determination of thyroid volume by ultrasound and its relationship to body weight, age and sex in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 260 – 263.
82. Olbricht T, Schmitka T, Mellinghoff U, Benker G, Reinwein D. Sonographic determination of thyroid volume in subjects with healthy thyroids. *Dtsch Med Wochenschr* 1983; 108: 1355 – 1358.

83. Hintze G, Winderler J, Baumert J, Stein H, Köbberling J. Thyroid volume and goiter prevalence in elderly as determined by ultrasound and their relationship to laboratory indices. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991; 124: 12 – 18.
84. Burguera B, Gharib H. Thyroid incidentalomas: prevalence, diagnosis, significance and management. *Endocrinol Metab Clin Nort Am* 2000; 29: 187-203
85. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Dec; 92(12):4575-82.
86. Katz VI, Lentz GM, Lobo RA, Gershenson DM. Spontaneous and recurrent abortion: etiology, diagnosis, treatment. *Comprehensive Gynecology*. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby: 2012, chap 16
87. Rabięga- GmyrekD, Olejniczack T, Niepsuj-Binias J, Guglas B, Jachowski P. Chromosomal aberrations-the cause of spontaneous abortions. *Ginecokol Pol*. 2015 may, 86 (5): 357-61
88. Strieder TGA, Prummel MF, Tissent JGP, Ender E, Wiersinga WM. Risk factors for and prevalence of thyroid disorders in a cross-sectional study among healthy female relatives of patients with autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol* 2003;59:396-401
89. Lazarus JH. Thyroid disorders associated with pregnancy: etiology, diagnosis and management. *Treat Endocrinol* 2005, 41: 31-41.
90. Poppe K, Glioner D. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. *Hum Reprod Update* 2003; 2:149-161.
91. Casey BM. Subclinical hypothyroidism and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61:415-420.
92. Glinoeer D, Riahi M, Grün JP, Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 197-204.

93. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2587-2591.
94. Jansson R, Bernander S, Karlsson A, Levin K, Nilson G. Autoimmune thyroid dysfunction in the postpartum period. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984 Apr; 58 (4):681-687.
95. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, El-Harazy E, Alvarez-Marfany M, Davies TF. Detection of at risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA.* 1990, sep 19;264(11):1422-5
96. Lijima T, Tada H, Hidaka Y, Mitsuda N, Murata Y, Amino N. Effects of autoantibodies on the course of pregnancy and fetal growth. *Obstet Gynecol.* 1997 sep; 90 (3):364-9.
97. 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 Aug 19; 341(8):549-55
98. 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 Jan; 85 (1):71-5.
99. De Santiago J, Pastor I, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Thyroid function in pregnant women from an area with mild iodine deficiency. *J Endocrinol Invest* 1999; 22 (Supl 6):68 (abstract 126)
100. Shirbiny S, Stavrou S, Dnistrian A, Sonenberg M, Larson SM. Jod-Basedow syndrome following oral iodine and radioiodinated-antibody administration. *J Nucl. Med.* Nov 2011; 38 (11) :1816-17

101. Schiemann U, Avenhaus W, Konturek JW, Gellner R, Hengst K, Gross M (2003). Relationship of clinical features and laboratory parameters to thyroid echogenicity measured by standardized grey scale ultrasonography in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Med Sci Monit* 9: MT 13-17 (este 99)
- 102: Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H, Laurberg P, Pedersen IB, Rasmussen LB, Ovesen L, Jorgensen T (2006). The association between hypoechogenicity or irregular echo pattern at thyroid ultrasonography and thyroid function in the general population. *Eur J Endocrinol* 155:547-552
103. Döbert N, Balzer K, Diener J, Wegscheider K, Vaupel R, Grünwald F (2008). Thyroid sonomorphology, thyroid peroxidase antibodies and thyroid function: new epidemiological data in unselected German employees. *Nuklearmedizin* 47: 194-199
104. Dvorakova M, Hill M, Cerovska J, Novak Z, Sterzl I (2006). Is decreased thyroid echogenicity a good indicator of thyroid autoimmune disorder? *Vnitr Lek* 52:900-905
105. Raber W, Gessl A, Nowotny P, Vierhapper H (2002) Thyroid ultrasound versus antithyroid peroxidase antibody determination: a cohort study of four hundred fifty-ones subjects. *Thyroid* 12:725-731
106. Saravanan P, Dayan CM. Thyroid autoantibodies. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2001, junio: 30(2):315-337
107. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid peroxidase autoantibodies in euthyroid subjects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005;19,1.15.
108. 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; 92:203-7.(seria 105)
109. 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: 263-268.

110. Thung SF, Funai EF, Grobman WA. The cost-effectiveness of universal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 267e1-267e7.

111. Dosiou C, Barnes J, Schwartz A, Negro R, Crapo L, Stagnaro-Green A. Cost-effectiveness of universal and risk-based screening for autoimmune thyroid disease in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:1536-46

ANEXO

Plantilla de recogida de datos

Tabla 31. Características basales de las participantes.

GESTANTE	
SIP	
EDAD	
PESO	
TALLA	
ANTECEDENTES FAMILIARES	
NÚMERO DE GESTACIONES	
EDAD GESTACIONAL	
ABORTOS	
TSH	
T4L	
Ac TPO +	
YODURIA	

Tabla 32. Encuesta nutricional de yodo de las participantes.

	SI	NO	NO SABE
SAL YODADA			

PESCADO SEMANAL	
VASOS 200 cc LECHE/DÍA	

SUPLEMENTO	SI	NO	DOSIS	SEMANA INICIO
YODADO				

Tabla 33. Datos ecográficos tiroideos de las participantes.

LOBULO TIROIDEO	ANTERO POSTERIOR	TRANSVERSO	LONGITUDINAL
DERECHO			
IZQUIERDO			

NÓDULOS	SI				NO
	2-5 mm	6-10 mm	>10mm	Ø máximo	

ECOESTRUCTURA TIROIDEA	HETEROGÉNEA	HOMOGÉNEA