

**DISFUNCION TIROIDEA EN LA  
GESTACIÓN  
SCREENING Y ABORDAJE**

**DOCUMENTO DE CONSENSO DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE  
ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN (SAEN).**

**MARZO DE 2013**

## **JUSTIFICACIÓN Y PRESENTACIÓN**

Este documento pretende ser una herramienta de soporte para tomar decisiones respecto a la interpretación de la disfunción tiroidea en gestantes para los profesionales que las atienden en Andalucía. Ha sido realizado por endocrinólogos miembros de la SAEN (Sociedad Andaluza de Endocrinología y Nutrición), y responsables de la atención a las endocrinopatías en la gestación en su área de trabajo; algunos de ellos pertenecen o han colaborado en alguna forma con el grupo de TDY y disfunción tiroidea de la SEEN (Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición) en trabajos de investigación, publicaciones y elaboración de documentos sobre esta patología. Asimismo contamos con la colaboración de una ginecóloga experta, miembro activo también de dicho grupo de la SEEN, y miembro de la SEGO (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia). Requiere un consenso posterior con médicos de atención primaria y matronas, obstetras y laboratorios clínicos, antes de poder considerarlo un documento definitivo.

La estructura del documento es la siguiente: participantes, abreviaturas, introducción, recomendaciones resumidas, soporte para dicha recomendaciones y bibliografía correspondiente.

## **PARTICIPANTES**

**M<sup>a</sup> Victoria Cózar León.** UGC de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Valme, AGS Sur de Sevilla.

**M<sup>a</sup> del Amor García Valero.** UGC de Endocrinología y Nutrición. Hospital Puerta del Mar, Cádiz.

**M<sup>a</sup> Stella González Romero.** UGC de Endocrinología y Nutrición. Hospital R.U. Carlos Haya, Málaga.

**María Laínez López.** UGC de Endocrinología y Nutrición, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva.

**M<sup>a</sup> José López Pérez.** UGC de Endocrinología y Nutrición, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva.

**Cristina López Tinoco.** UGC de Endocrinología y Nutrición. Hospital Puerta del Mar, Cádiz.

**Tomás Martín Hernández.** Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

**Guillermo Martínez de Pinillos Gordillo.** UGC de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Valme, Sevilla.

**Elena Navarro González.** UGC de Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

**Piedad Santiago Fernández.** UGC de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario de Jaén.

**Federico Soriguer Escofet.** UGC de Endocrinología y Nutrición. Hospital R.U. Carlos Haya, Málaga.

**M<sup>a</sup> Inés Velasco López.** UGC de Obstetricia y Ginecología. Hospital Comarcal de Minas de Río Tinto, Huelva.

## ABREVIATURAS

AP - Atención Primaria

ATA - American Thyroid Association

DT - Disfunción tiroidea

DY - Deficiencia de yodo

GPC - Guía de Práctica Clínica

HA - Hipotiroxinemia aislada

HiperC - Hipertiroidismo clínico

HiperSC - Hipertiroidismo subclínico

HipoC - Hipotiroidismo clínico

HipoSC - Hipotiroidismo subclínico

hCG - Gonadotropina coriónica humana

HT - Hormonas tiroideas

IK - Yoduro potásico

LSN - Límite superior de normalidad

P(n) - Percentil

PTU - Propiltiouracilo

SAEN - Sociedad Andaluza de Endocrinología y Nutrición

SEEN - Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

T4L - Tiroxina libre

TBG - Proteína transportadora de HT

TPO - Anticuerpos anti tioperoxidasa

TSH - Tirotropina - su valor se refiere en este documento a  $\mu\text{U}/\text{mL}$  o  $\text{mU}/\text{L}$ .

TRAb - Anticuerpos anti receptor de TSH

## ***INTRODUCCIÓN***

La disfunción tiroidea en la gestación es un aspecto del conocimiento en el que queda mucho por decir y por hacer. La necesidad de screening de hipotiroidismo, ya sea en forma selectiva o bien universal; los valores de referencia de TSH y T4L diferenciados por trimestres; la extensión de la suplementación yodada; los potenciales efectos de la hipotiroxinemia aislada para la gestación o descendencia..., todos continúan siendo objeto de intenso debate en la comunidad científica. Mientras, los clínicos nos vemos obligados a tomar decisiones sobre terapia o abstención, con la mejor evidencia posible, bajo criterios de precaución y sin producir yatrogenia. Sin la ambición de ser una GPC, este documento de consenso está orientado a disminuir la variabilidad en la práctica clínica en nuestro medio (Andalucía) y orientar a otros profesionales (matronas, médicos de AP, etc.) en la toma de decisiones.

## ***MODIFICACIONES DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN LA GESTACIÓN NORMAL: ANEXO 1.***

## **RECOMENDACIONES RESUMIDAS.**

### **1. CRIBADO DE DISFUNCIÓN TIROIDEA EN LA GESTACIÓN**

-El cribado universal de DT en la población gestante estaría justificado para detectar hipotiroidismo clínico (HipoC) e iniciar un tratamiento precoz (<10 semanas).

-No estaría justificado un cribado universal para la detección del hipotiroidismo subclínico (HipoSC) o hipotiroxinemia aislada (HA), situaciones en las que aún no hay suficiente evidencia científica que demuestre el beneficio del tratamiento con levotiroxina.

**Proponemos:** Screening universal de disfunción tiroidea en gestantes en 1º trimestre, orientado a la detección de hipotiroidismo clínico.

Dada la necesidad de iniciar el tratamiento precozmente, se realizará la solicitud analítica en la 1ª visita de la gestación (matrona, obstetra o médico de familia).

El screening consistirá en determinar TSH, y si  $> 2.5$  (ó  $>P97.5^*$ ) en 1º trimestre se realizará por protocolo inmediato T4L y TPO (cada laboratorio debe informar conjuntamente estos valores con la TSH).

\*Es necesario que cada laboratorio de referencia evalúe sus percentiles de TSH y T4L para gestantes yodosuficientes y/o correctamente suplementadas para cada trimestre; ello permitirá establecer referencias locales. En caso de que ya se disponga de referencias locales de TSH para gestantes en 1º trimestre, se aplicará como valor de corte el P97.5 de la población de referencia en vez del citado valor de 2.5. Respecto a la T4L, en caso de no disponerse de valores propios, se aplicará -solo para el 1º trimestre- el límite inferior de normalidad de T4L del laboratorio de referencia.

En los centros en que por protocolo la primera analítica se realiza más tardíamente, asociada al screening de cromosopatías, es preciso redefinir qué parte de dicha analítica se añade a esta determinación, para evitar duplicidades de peticiones o multiextracciones.

## **2. HIPOTIROIDISMO**

### **2.1. PRECONCEPCIONAL**

1. Las mujeres que presentan un hipotiroidismo en tratamiento con levotiroxina deberían planificar la gestación realizando estudio de función tiroidea (TSH) previo, con objetivo de ajustar dosis para mantener nivel de TSH adecuado (0'4-2'5).
  - En las mujeres con HipoSC que no recibían tratamiento previo a gestación y que tengan Ac TPO positivos, proponemos que se inicie el tratamiento antes del embarazo, con el objetivo de control de TSH anteriormente citado.
  - En mujeres con HipoSC que no recibían tratamiento previo a gestación, y que tengan Ac TPO negativos es más cuestionable el beneficio del inicio de medicación, pero dado el aumento de necesidades esperado en primer trimestre de gestación, se propone asimismo iniciar tratamiento con TSH >4.
  - En ésta y cualquiera de las situaciones anteriores se asegurará la ingesta adecuada de yodo mediante el consumo de sal yodada y toma de 3-4 porciones de lácteos al día y/o suplemento farmacológico (ver apartado específico de suplementación yodada).

### **2.2. HIPOTIROIDISMO PREVIO EN TRATAMIENTO SUSTITUTIVO CON LEVOTIROXINA.**

- Al confirmar la gestación se aumentará la dosis de tiroxina previa en un 25-30%. Como sugerencia, incrementar 25 mcg sobre dosis previa, o bien duplicar la dosis 2 días a la semana (precaución si se decide esta opción en mujeres que tomaban dosis altas). Se incluirá TSH y T4L a partir de la 4ª semana del ajuste de dosis, a ser posible coincidente con otras analíticas para evitar multiextracciones
- Los valores de referencia de TSH que se recomiendan según la diferentes Sociedades Científicas EN CASO DE QUE NO EXISTAN VALORES DE REFERENCIA

LOCALES (SEEN, The Endocrine Society; ATA) son los siguientes: -primer trimestre 0'1- 2'5; -segundo trimestre: 0'2-3; -tercer trimestre 0'3-3.

- Se realizarán controles de función tiroidea (TSH, T4L) y ajustes de dosis si procede cada 4 (6) semanas durante las 20 primeras semanas de gestación, y ya ajustada la dosis, coincidentes con las analíticas de 2º (24 semanas) y 3º trimestres (32 semanas) (ATA: al menos una vez entre semanas 26 y 32). Evitar multiextracciones innecesarias.
- Incrementos de dosis propuestos en caso de TSH inapropiada: TSH >2'5(3)-5: +25 mcg, TSH 5-8: +37'5-50 mcg, TSH >8: +75 mcg.
- Recordar que el hierro puede reducir la absorción de la levotiroxina cuando se administran conjuntamente (recomendado intervalo > 4h).
- Proponemos realizar al menos en una analítica (preferible 2º trimestre) TRAb si la paciente sufre un hipotiroidismo yatrógeno tras tratamiento definitivo de un hipertiroidismo previo; en caso de positividad, ver apartado de hipertiroidismo.

### 2.3. HIPOTIROIDISMOS DETECTADOS DURANTE LA GESTACIÓN

Los valores de TSH de referencia que se recomiendan según la diferentes Sociedades Científicas EN CASO DE QUE NO EXISTAN VALORES DE REFERENCIAS LOCALES (SEEN, The Endocrine Society; ATA) son los siguientes: -primer trimestre 0'1- 2'5; -segundo trimestre: 0'2-3; -tercer trimestre 0'3-3.

TSH >2'5 en 1º trimestre detectada por screening: se realizará precozmente determinación de T4L y TPO. Deberían ser informados por el laboratorio de forma simultánea a la TSH. EN CASO DE QUE EL LABORATORIO CLÍNICO YA DISPONGA DE REFERENCIAS LOCALES PARA GESTANTES EN 1º TRIMESTRE, CONSIDERAR COMO PATOLÓGICA TSH >P97'5.

TSH >3 en 2º-3º trimestres en pacientes sin disfunción conocida previa: se realizará asimismo directamente T4L (TPO sólo en caso de que no se haya realizado en 1º trimestre). Recomendamos precaución al interpretar los valores de T4L en 2º y 3º



trimestre en ausencia de referencias de laboratorio específicas a estos periodos de gestación, especialmente en mujeres con TPO negativos.

**Proponemos:**

- Hipotiroidismo clínico en 1º trimestre (TSH >10 con T4L normal o baja, ó TSH 2'5-10 con T4L baja): iniciar lo más precozmente posible tratamiento con levotiroxina.

- TSH >2'5 y <10 en 1º trimestre o >3 y <10 en 2-3º trimestres, con T4 libre normal (HipoSC) y TPO positivos: iniciar tratamiento con levotiroxina. EN CASO DE QUE EL LABORATORIO CLÍNICO YA DISPONGA DE REFERENCIAS LOCALES PARA GESTANTES EN CADA TRIMESTRE, CONSIDERAR COMO PATOLÓGICA TSH >P97'5.

- TSH superior al valor de referencia citado, con T4L normal (HipoSC) y TPO negativos: no existe evidencia suficiente respecto a la recomendación de tratamiento. Sugerimos: iniciarlo con TSH > 4 mU/L.

- TSH en rango de referencia por trimestre: no proceden más determinaciones analíticas en la gestación.

SE REVISARÁN LOS RANGOS PARA INICIO DE TRATAMIENTO AL AÑO DE FUNCIONAMIENTO DEL PROTOCOLO, CUANDO TODOS LOS CENTROS TENGAN REFERENCIAS PROPIAS POR TRIMESTRES PARA TSH Y T4L.

**Sugerencia de dosis de inicio:** TSH 2,5-5, dosis inicial 25-50 mcg; TSH 5-8, dosis inicial 50-75 mcg; TSH >8, dosis inicial 75-100 mcg. Como alternativa iniciar a dosis media de 1'2 µg/kg en hipoSC y 2 µg/kg en hipoC. Considerar, en caso de que el tratamiento se vaya a iniciar a dosis altas (≥100 mcg/día), un inicio progresivo, por ejemplo  $\frac{1}{2}$  dosis ( $\frac{1}{2}$  cp) los 4 primeros días.

Se realizarán controles de función tiroidea (TSH, T4L) y ajustes de dosis si procede, cada 4 (6) semanas durante las 20 primeras semanas de gestación, y ya ajustada la dosis, coincidentes con las analíticas de 2º (24-26 semanas) y 3º trimestres (32 semanas).

Incrementos de dosis propuestos: TSH >2'5-5: +25 mcg, TSH 5-8: +37'5-50 mcg, TSH >8: +75 mcg.

#### **2.4. MUJERES CON AUTOINMUNIDAD TIROIDEA previa (TPO positivos)**

Se realizará analítica precozmente en la gestación (solicitada en 1º visita de embarazo). Si TSH > 2'5 en 1º trimestre (ó >P97,5 SI EXISTEN REFERENCIAS LOCALES), se iniciará tratamiento sustitutivo. Se realizará control de TSH y T4 libre durante la gestación cada 4-6 semanas hasta la 20 semana, y posteriormente coincidentes con las analíticas programadas de 2º y 3º trimestres (ATA: al menos una vez entre semanas 26 y 32).

No recomendamos monitorizar Ac antitiroideos durante la gestación, salvo en antecedentes de hipertiroidismo en que se determinarán Ac TRAb coincidentes con la analítica de 2º trimestre.

#### **2.5. HIPOTIROXINEMIA AISLADA (TSH normal Y T4L baja)**

Su valor en cuanto a implicaciones obstétricas y fetales está por determinar. Este diagnóstico se reduce cuando cada laboratorio establece sus propios valores de normalidad por trimestres de gestación.

**Proponemos:** No tratar. No es necesario derivar a Endocrinología. Sus médicos/matronas deben ser insistentes en estos casos en la adecuada nutrición yódica.

#### **2.6. SUPLEMENTACIÓN YODADA EN MUJERES HIPOTIROIDEAS**

La administración de tiroxina no contraindica el uso de suplementos farmacológicos de yoduro potásico, cuya indicación se realizará en la misma forma que en gestantes sanas.

#### **2.7. EVALUACIÓN DE RECIEN NACIDO**

Al recién nacido de madre con patología tiroidea (hipo o hipertiroidismo) se le realizará el cribado neonatal habitual de metabolopatías en sangre seca de talón extraída al tercer día de vida (40-72h). De acuerdo con la última revisión del documento

del Programa de Detección Precoz de Errores Congénitos del Metabolismo de Andalucía, se ha suprimido la determinación de TSH que se venía realizando a los 15 días de vida en estos casos.

Sólo en hijos de madres con TRAb positivos durante el embarazo se realizará una extracción venosa para análisis en suero de TSH, T4L, T3L, TRAb y TPO aproximadamente a la semana de vida.

JUSTIFICACIONES Y REFERENCIAS HIPOTIROIDISMO E HIPOTIROXINEMIA:

### **ANEXO 3.**

## **3. HIPERTIROIDISMO**

### **3.1. HIPERTIROIDISMO DETECTADO EN LA GESTACIÓN**

A pacientes gestantes que -por screening o analítica dirigida- presenten TSH baja, se les realizará automáticamente por el laboratorio T4L, T3L, TRAb.

- Hipertiroidismo subclínico (HiperSC): TSH baja con T4L y/o T3L normales. Su tratamiento no mejora los resultados del embarazo y podría aumentar el riesgo de complicaciones en el feto por la exposición innecesaria a antitiroideos.
- Hipertiroidismo clínico (HiperC): las mujeres con elevación de T4L y/o T3L deben ser siempre evaluadas por endocrinólogo, dado el riesgo de iatrogenia que supone la introducción de un tratamiento antitiroideo no apropiado.

En el caso de requerirse su uso (especialmente Graves Basedow) se recomienda utilizar propiltiouracilo en 1º trimestre, y a partir de ahí -si precisa- continuar con metimazol o carbimazol (menor toxicidad hepática). Recordar que, especialmente desde finales del 1º trimestre, las hormonas tienden a bajar deprisa (probablemente por el descenso concomitante de la hCG y reducción de la autoinmunidad con la progresión de embarazo), por lo que hay que utilizar los antitiroideos a dosis prudentes (PTU 100-150 mg/día en 1º trimestre, metimazol 5-10 mg/día ó carbimazol 5-15 mg al día en 2º-3º trimestres). En casos muy severos se podría iniciar a más dosis.

Si se decide asociar betabloqueantes, recordar que su uso prolongado (más de 2-6 semanas) puede conllevar retraso de crecimiento intrauterino y bradicardia o hipoglucemia en el feto. En caso preciso, atenolol 25-50 mg/día o propanolol 30-60 mg/día.

Se debe monitorizar estrechamente la evolución de la T4L (inicialmente cada 2-4 semanas, después cada 4-6 semanas), con el objetivo de mantenerla en límite alto de normalidad o incluso ligeramente elevada, y con TSH frenada (evitar hipotiroidismo yatrógeno). Se añadirá control de hemograma, AST, ALT, GGT, fosfatasa alcalina y bilirrubina. Se determinarán TRAb en 1º trimestre si es preciso confirmar el diagnóstico, y en 2º trimestre (24-28 semanas) para evaluar los riesgos fetales.

### **3.2. HIPERTIROIDISMO PREVIO CONOCIDO**

Se recomienda demorar la búsqueda de gestación hasta la estabilización clínica de la enfermedad, ya sea tras tratamiento definitivo, o retirada de la medicación sin recidiva.

Tras tratamiento con yodo radiactivo o realización de gammagrafía o rastreo, se debe asimismo demorar la gestación, idealmente más de 6 meses.

Si la paciente ya estaba previamente de alta y controlada en atención primaria se vigilará la función tiroidea estrechamente en la primera mitad de la gestación (cada 4 semanas), y si presenta una recidiva, será el endocrinólogo el que inicie el tratamiento correspondiente (ver apartado previo). Se sugiere negociar esta cita con Endocrinología de referencia para que la paciente se valore con la menor demora posible.

La exposición a metimazol se ha asociado -aunque con escasa frecuencia-, con embriopatías graves, que no se han descrito con PTU. Por tanto, en mujeres que tenían tratamiento antitiroideo al confirmar gestación, si la T4L previa (reciente) era normal, se sugiere suspender dicho tratamiento antitiroideo. Si la T4L estaba francamente elevada previamente o en 1º trimestre, es deseable el cambio a PTU con la menor demora posible, por lo que debe negociarse una revisión por especialista lo más precozmente posible y en ese intervalo considerar reducir la dosis de AT previa.

### **3.3. SUPLEMENTACIÓN YODADA EN MUJERES HIPERTIROIDEAS**

No existe evidencia para recomendar una forma de suplementación alternativa a la generalidad de gestantes; aunque no existe unanimidad en cuanto a esta recomendación.

### **3.4. EVALUACIÓN DEL FETO Y NEONATO**

El obstetra vigilará con controles ultrasonográficos mensuales la evolución del feto (crecimiento, presencia de bocio y signos de hipertiroidismo), especialmente en 3º trimestre. Si el título de TRAb excede 3 veces el LSN, se estrechará la monitorización fetal. En el caso de que existan signos de afectación fetal la madre puede requerir dosis mayores de (o reiniciar) antitiroideos (si es preciso combinados con tiroxina).

Al recién nacido de madre con patología tiroidea se le realizará el cribado neonatal habitual de metabopatías en sangre seca de talón extraída al tercer día de vida (40-72h). De acuerdo con la última revisión del documento del Programa de Detección Precoz de Errores Congénitos del Metabolismo de Andalucía, se ha suprimido la determinación de TSH que se venía realizando a los 15 días de vida en estos casos.

Sólo en hijos de madres con TRAb positivos y/o en tratamiento con antitiroideos durante el embarazo se realizará una extracción venosa para análisis en suero de TSH, T4L, T3L, TRAb y TPO aproximadamente a la semana de vida.

### **3.5 REACTIVACIÓN DEL HIPERTIROIDISMO AUTOINMUNE EN POSTPARTO /LACTANCIA.**

El metimazol a dosis < 30 mg/día y en 2º línea el PTU a dosis < 300 mg/día se consideran seguros en la lactancia; se recomienda administrarlos en dosis divididas y después de las tomas.

JUSTIFICACIONES Y REFERENCIAS HIPERTIROIDISMO: **ANEXO 4.**

#### 4. SUPLEMENTACIÓN YODADA EN POBLACIÓN GESTANTE

-Valorar en cada mujer en edad fértil, en periodo preconcepcional o en la primera visita de control del embarazo, la ingesta de yodo, especialmente a partir del consumo de sal yodada y lácteos.

-En los casos en que no se pueda garantizar que se cubran los requerimientos nutricionales de yodo a través de la dieta (en gestantes 3 raciones de leche y derivados lácteos + 2 gr de sal yodada cubren alrededor del 100% de las RDA de yodo y en madres lactantes el 90%), se recomienda la administración de suplementos farmacológicos de yoduro potásico asociados a ácido fólico o en complejos polivitamínicos.

-La leche materna constituye la fuente principal de yodo para el recién nacido y además existe una secreción activa de yodo en la leche materna por lo que las necesidades nutricionales de yodo están aumentadas, incluso son ligeramente superiores a las del embarazo. Según la OMS, la Ingesta diaria de yodo recomendada durante la lactancia son 290 mcg/día. Es necesario insistir en la necesidad de continuar con suplementos de IK en aquellas mujeres que los hayan necesitado en el embarazo. En las mujeres que consuman sal yodada y al menos 4 raciones diarias de lácteos durante la lactancia, no está indicado el uso de suplementos de IK.

-Se requieren numerosos esfuerzos institucionales para mantener una vigilancia epidemiológica eficaz sobre la situación nutricional de yodo en la población gestante española.

JUSTIFICACIONES Y REFERENCIAS SUPLEMENTACIÓN YODADA: **ANEXO 5.**

## 5. POSTPARTO

### 5.1. AJUSTE DE LA DOSIS DE LEVOTIROXINA EN EL POSTPARTO

- Recomendamos disminuir la dosis de levotiroxina a la misma que la paciente estuviese tomando previamente a la concepción. Puede ser lactancia natural.

- Recomendamos repetir analítica a las 6-8 semanas de la reducción de dosis dado que, en pacientes con tiroiditis de Hashimoto, se ha descrito que hasta en un 50% de los casos es necesario modificar las dosis respecto a las preconceptionales, debido a un empeoramiento de la disfunción tiroidea autoinmune en el postparto.

### 5.2. TIROIDITIS POSTPARTO

#### Cribado

- No se recomienda cribado universal
- Sí recomendamos cribado selectivo a:
  - Enfermedad autoinmune previa (diabéticas tipo 1, enf de Graves en remisión, hepatitis viral crónica, lupus eritematoso sistémico)
  - Antecedentes Personales de tiroiditis postparto.
  - Ac TPO positivos preembarazo o en primer trimestre de gestación
  - Mujeres con depresión postparto
  - Sintomatología sugestiva de disfunción tiroidea.

Se realizará mediante determinación, de TSH a los 3-6 meses postparto (ambas determinaciones si riesgo o sospecha alta, o en función de síntomas); en general solicitada por el médico de atención primaria.

#### Tratamiento y monitorización

- **Fase hipertiroidea:**
  - No precisa tratamiento en la gran mayoría de los casos (autolimitada).
  - No se recomienda el uso de antitiroideos ni suspender la lactancia materna.

- En casos muy sintomáticos (palpitaciones, intolerancia al calor, nerviosismo, cansancio) se podrían usar betabloqueantes a la mínima dosis que controle la sintomatología. En caso de lactancia materna, el de elección es el propranolol por haberse comprobado su seguridad en lactancia. No se recomienda utilizar atenolol en estos casos.

- Tras la resolución de esta fase, se recomienda realizar un control de TSH cada 2-3 meses - o antes, si clínica- hasta el año postparto como cribado de posible fase hipotiroidea. Este control puede realizarse desde atención primaria

- **Fase hipotiroidea:**

Recordar que puede encontrarse T4L baja con TSH aun frenada o normal.

- Iniciar tratamiento con levotiroxina si hay cualquier de los siguientes:
- Deseo gestacional.
- Lactancia materna , especialmente si la mujer refiere o se sospecha hipogalactia.
- Clínica compatible con hipofunción.
- TSH elevada > 6 meses (o en un plazo menor de forma individualizada en función del nivel de TSH).
- T4L baja.

Recomendamos valorar la retirada de levotiroxina a los 6-12 meses de su inicio (especialmente, si no ha sido necesaria dosis alta y/o se han negativizado los TPO). Con dosis de tiroxina  $\leq$  50 mcg/día, se podría suspender el tratamiento directamente. En caso de utilizar dosis > 50 mcg al día, se podría disminuir primero la dosis a la mitad y realizar un control a las 8 semanas; si la TSH permaneciese normal, se retiraría por completo repitiendo una nueva a analítica a las 6-8 semanas.

En caso de gestación, lactancia materna o deseo gestacional a corto plazo se mantendrá el tratamiento con levotiroxina sin intentar la retirada.

En caso de mantenerse eutiroidea sin levotiroxina, se recomienda realizar una determinación anual de TSH como cribado de hipotiroidismo dado que el haber desarrollado una tiroiditis postparto aumenta la probabilidad de presentar hipotiroidismo en el futuro.



## **6. CRITERIOS DE DERIVACIÓN A ENDOCRINOLOGÍA EN LA DISFUNCIÓN TIRODEA EN GESTACIÓN Y POSTPARTO.**

### **6.1. HIPOTIROIDISMO**

- Si hay planificación de gestación ha de ajustarse dosis de tiroxina para que los valores de TSH sean 0,4-2,5 mU/L antes de la concepción. No precisa derivación.
- Una vez gestante, se aumentará la dosis de tiroxina en cuanto se conozca el mismo (ver apartado de hipotiroidismo). Control función tiroidea cada 4 semanas hasta la semana 20 y al menos un control entre la semana 26 y 32. Después del parto se disminuye la dosis a las previas que recibían antes de la gestación y se realiza nuevo control de función tiroidea en 6-8 semanas. Todo el seguimiento puede realizarse en AP, no precisa derivación a Endocrinología, excepto en situaciones especiales de dificultades en el control.
- En caso de que el diagnostico de hipotiroidismo se realice en el embarazo, iniciar tratamiento sustitutivo según los niveles de TSH y a las dosis acordadas en este documento, y control en 4 semanas. Si los controles se normalizan y la evolución es adecuada, el seguimiento puede ser en Atención Primaria, no precisa derivación a Endocrinología, excepto en situaciones especiales de dificultades en el control.
- En el caso de elevación de TPO aislada no precisa derivación a Endocrinología.

### **6.2. HIPERTIROIDISMO**

- En caso de hipertiroidismo subclínico en primer trimestre de embarazo, sin síntomas clínicos, con TRAb negativos y sin bocio, puede ser fisiológico (por elevación de la gonadotropina coriónica) o acompañar a otros estados. En ese momento el seguimiento es en Atención Primaria, repetir el control en 2-3 semanas, si mejoría repetir cada 3-4 semanas hasta normalidad. Si no mejora, se acompaña de hiperémesis o empeora

analítica o clínicamente o persiste tras la semana 14, derivar a Endocrinología con carácter preferente.

-En casos de hipertiroidismo clínico (T4 libre elevada y TSH baja) remitir a Endocrinología con carácter preferente.

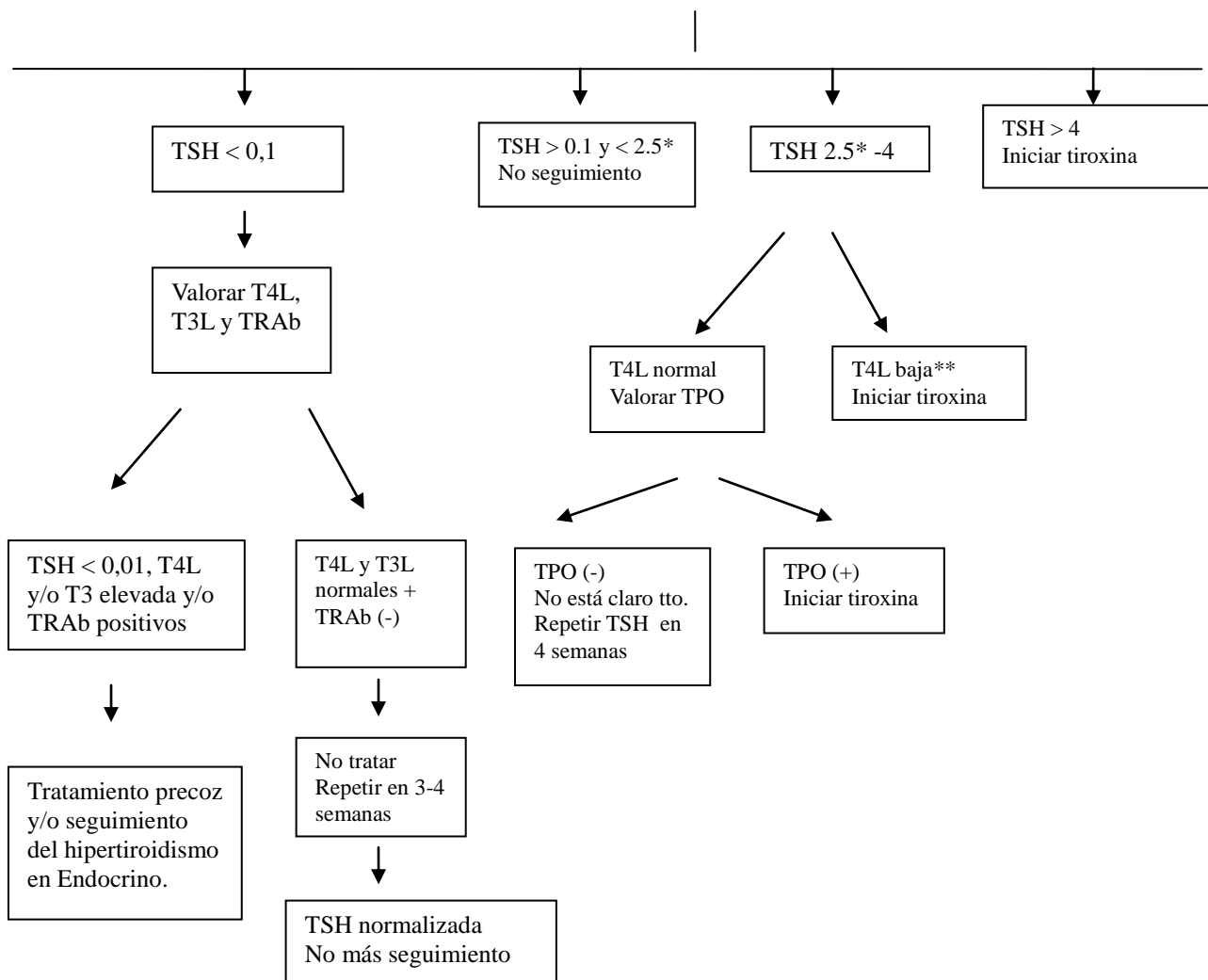
-En caso de diagnóstico previo de hipertiroidismo y en tratamiento médico del mismo, suspender o reducir las dosis de carbimazol o metimazol (ver apartado de hipertiroidismo) y remitir a Endocrinología por vía muy preferente..

### **6.3. TIROIDITIS POSTPARTO**

No existe consenso en los criterios de derivación a Endocrinología en este caso. Sugerimos derivar al menos las situaciones de hiperC, para valorar diagnóstico diferencial y/o necesidad de tratamiento.

## ALGORITMO RESUMEN DE CRIBADO DE LA DISFUNCION TIROIDEA EN EL EMBARAZO\*

**Medir TSH en primer trimestre (PRIMERA VISITA a matrona ó MAP)**  
 Si TSH > P97'5 para referencias locales en gestantes (o en su defecto, > 2'5), se determina automáticamente por el laboratorio T4L y TPO.  
 Si TSH < 0'1 se determina automáticamente por el laboratorio T4L, T3L y TRAb.



\*límite superior de TSH: P97'5 para referencias locales en 1º trimestre, o en su defecto 2'5 mcU/mL (mU/L).

\*\*T4L baja: < P5 para referencias locales en 1º trimestre; si no existen valores de referencia para 1º trimestre de gestación, aplicar los del laboratorio

## ***ANEXOS: JUSTIFICACIONES Y BIBLIOGRAFÍA.***

### **ANEXO 1. ADAPTACION TIROIDEA A LA GESTACION**

En la gestación normal hay cambios fisiológicos que pueden verse reflejados en test de función tiroidea aparentemente alterados si no se realiza una interpretación correcta de los mismos.

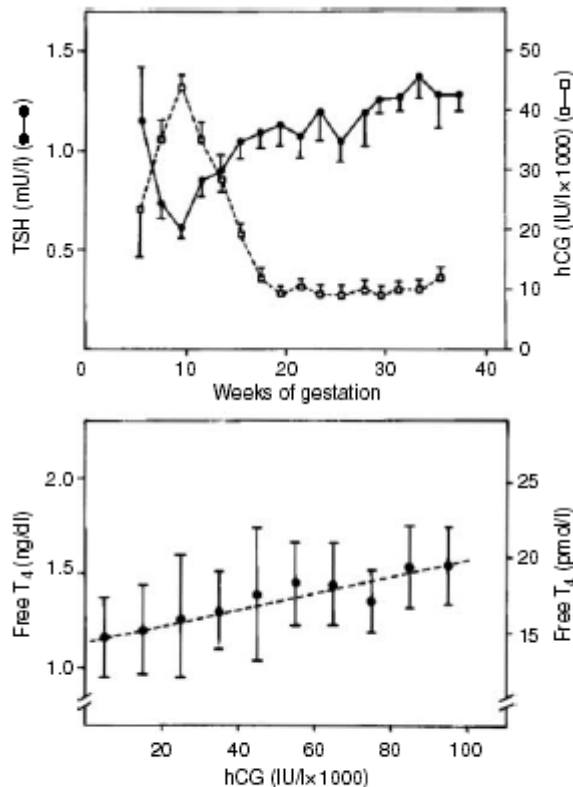
Los mayores cambios iniciales se deben a un aumento en las concentraciones séricas de la TBG y la estimulación del receptor de TSH por la hCG.

- TBG (Thyroxine-Binding Globulin): durante el embarazo la concentración sérica de TBG se duplica debido al incremento de su producción y su capacidad de glicosilación (inducida por el aumento de estrógenos), lo que lleva a una disminución de su aclaramiento. Para mantener una adecuada concentración de hormona tiroidea libre, la glándula tiroidea debe aumentar la producción de HT (T3 y T4). El exceso de TBG lleva a un incremento en los niveles de T3 y T4 totales.

- hCG (Gonadotropina Coriónica humana): hay una considerable homología entre la subunidad beta de la hCG y la TSH; como resultado, la hCG tiene una débil actividad estimuladora tiroidea. Las concentraciones de hCG séricas aumentan pronto tras la fertilización, presentando un pico a las 10-12 semanas. Durante este pico las concentraciones de HT totales aumentan, las concentraciones de HT libres aumentan ligeramente (usualmente dentro del rango normal), y las concentraciones de TSH se reducen apropiadamente.

En un 10-20% de mujeres normales las concentraciones de TSH se hacen bajas o indetectables transitoriamente. No se conoce si este efecto de la hCG pueda beneficiar a la madre o al feto. En un estudio de 63 mujeres con concentraciones de hCG extremadamente altas (>200,000 IU/L) la TSH era <0.2 en el 67% de muestras y la T4L se encontraba elevada en el 32% de las muestras. Todas las mujeres cuya hCG era mayor de 400,000 IU/L tenían suprimida la TSH. Este hiperSC, usualmente transitorio, puede ser considerado como un hallazgo fisiológico. Posteriormente la secreción de hCG disminuye, la concentración de HT libres disminuye y la TSH se normaliza progresivamente (más tardíamente que las HT periféricas).

A partir del 2º trimestre la T4L disminuye, no siendo aplicables a 2-3º trimestres los valores de referencia preconcepcionales. Aunque los valores bajos de T4L puedan asociarse a deficiencia de yodo en áreas con deficiencia grave, el descenso de T4L en la gestación puede observarse en cualquier población de gestantes, incluidas las yodosuficientes, y puede sustentarse o interpretarse en función a diferentes circunstancias, que podrían ser desde la hemodilución (como ocurre con muchos otros analitos en gestantes), pasando por potenciales cambios fisiológicos, hasta la consideración de dificultades analíticas con las técnicas actuales. Ello enfatiza la necesidad de referencias analíticas locales de T4L por trimestre en gestantes sanas yodosuficientes.



**Figure 1** Alteration in serum concentration of hCG, TSH, and FT<sub>4</sub> during pregnancy. Reproduced with permission from Glinner D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocrine Reviews* 1997 **18** 404–433. Copyright 1997, The Endocrine Society.

### VALORES DE REFERENCIA DE HT en gestantes

Existe evidencia suficiente respecto a que el rango de referencia para la TSH es más bajo durante todo el embarazo, es decir, tanto el límite inferior como el límite superior de normalidad se reducen en aproximadamente 0'1-0'2 mUI /L y 1'0 mUI / L, respectivamente, en comparación con la referencia habitual de 0'4-4'0 mUI /L de las mujeres no embarazadas.

Debido a la dificultad para la determinación de T4L con el método de referencia (en el dializado o ultrafiltrado de suero mediante línea de extracción/cromatografía líquida / espectrometría de masas en tándem (LC/MS/MS), los clínicos deben usar el método que esté disponible (técnicas de inmunoensayo), siendo conscientes de las limitaciones de cada método y amplia variación en los resultados de los ensayos de T4L. Se requieren, por tanto, rangos de referencia específicos para cada método y para cada trimestre de embarazo. Dado que la T4L desciende en el 2º y 3º trimestres, en ausencia de la citada técnica de referencia (LC/MS/MS) y de valores de referencia específicos, la TSH se considera un marcador más preciso del estado tiroideo que la T4L.

Tanto la *Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición* (SEEN) como la *Endocrine Society* recomiendan en la actualidad que el límite superior de TSH durante el primer trimestre de embarazo sea de 2'5 mUI/L y durante el segundo y tercer trimestres

de 3'0 mUI/L. En caso de que no se encuentren disponibles para cada laboratorio rangos de referencia específicos por trimestre, la American Thyroid Association (ATA) establece los siguientes rangos de referencia para la TSH:

- 1º trimestre: 0'1-2'5 mUI/L,
- 2º trimestre: 0'2-3'0 mUI/L
- 3º trimestre: 0'3-3'0 mUI/L

Y define el hipotiroidismo clínico (HipoC) como TSH elevada >10 independientemente del valor de T4L, o 2,5-10 con T4L baja; hipotiroidismo subclínico (HipoSC) si TSH elevada y T4L normal; e hipotiroxinemia aislada (HA) si TSH normal y T4L <P5-10 para la población de referencia.

## **ANEXO 2. SCREENING DE DISFUNCIÓN TIROIDEA EN LA GESTACIÓN.**

### **Cribado**

Desde el grupo de trabajo de la Sociedad Andaluza de Endocrinología y Nutrición nos planteamos también este controvertido tema del cribado universal de la función tiroidea en embarazadas. Considerando que debido en primer lugar al desconocimiento del estado de yodación actual en algunas provincias, en España la mayoría de Comunidades Autónomas carecen de programas para la erradicación de la DY. Tan sólo han dispuesto de un programa de estas características, Asturias, Galicia, Extremadura y Cataluña, destacando el de Asturias que tras más de 20 años de seguimiento ha logrado erradicar la DY; y que además no existen medidas oficiales que obliguen a una política de yodación universal.

Creemos que deberíamos realizar el cribado universal de TSH, solicitando dicha analítica en la primera visita a la matrona que suele ocurrir entre la 6-9 semanas de gestación.

No obstante hay que tener en cuenta el potencial aumento de la prevalencia de embarazadas diagnosticadas de DT, con la repercusión que tendría en la práctica clínica habitual y por tanto en la gestión de los recursos.

De hecho, en un estudio preliminar llevado a cabo en el Laboratorio de Hormonas del Hospital Puerta del Mar, Por la Doctora Ana Saez (que abarca el área Cádiz San Fernando y que atiende a una población de unos 300.000 habitantes ) se observa un aumento del 25% de diagnósticos de DT en el embarazo siguiendo las directrices actuales. Se extrajeron los resultados de 589 gestantes en el primer trimestre, seleccionadas del total de TSH determinadas por concurrencia con el Cribado de Aneuploidías de primer trimestre, estando todas entre la semana 9 y la semana 12 de gestación. Los datos estudiados están comprendidos entre el 2 de enero y el 30 de noviembre de 2012. El tramo comprendido entre los valores (2.5-4.2 mUI/L) establecidos para embarazadas de primer trimestre constituye un 25.3% de la población estudiada; que serían 149 mujeres más en un año aproximadamente, a las que se les tendría que realizar T4 libre o Total y Ac TPO , lo que presentaría un incremento en los costes. Aunque para poder valorar adecuadamente los

resultados, necesitaríamos haber determinado simultáneamente los Ac TPO, para excluir de la normalidad aquellas que presentaran positividad a los mismos y excluir también las que tuvieran cualquier patología tiroidea conocida o tratamiento. Por lo que se debería ampliar el estudio estandarizando la semana de gestación y haciendo una adecuada historia clínica a las pacientes, así como la determinación de antiTPO además de TSH para poder determinar de forma fiable el percentil 97.5 en nuestras gestantes.

## **JUSTIFICACIÓN DEL SCREENING UNIVERSAL DE LA DISFUNCION TIROIDEA EN EL EMBARAZO**

La disfunción tiroidea (DT) en el embarazo es prevalente, y está sufriendo en la última década una creciente incidencia. Puede afectar los resultados maternos y fetales. Por lo tanto, es importante identificarla para iniciar tratamiento apropiado.

Hay evidencias más que justificadas de que el tratamiento precoz del HipoC (en las primeras semanas de gestación) consigue beneficios indiscutibles sobre la maduración del feto. No obstante, no las hay para el tratamiento del HipoSC o HA. Hasta la fecha están pendiente los datos de 2 grandes ensayos, diseñados para evaluar los efectos del tratamiento con levotiroxina en embarazadas con HipoSC o HA; el Controlled Antenatal Thyroid Screening Study (CATS), cuyos resultados preliminares no han mostrado diferencia en el desarrollo neuropsicológico de los hijos de las mujeres examinadas y tratadas por HipoSC o HA antes de 16 semanas de gestación, en comparación con los controles., y El National Institutes of Health Maternal Fetal Medicine Thyrotropin Study (TSH Study), que se completará en el año 2015.

Como resultado, hay un importante debate sobre el uso de cribado universal de la DT frente al cribado selectivo a embarazadas de alto riesgo.

Desde el grupo de trabajo de Trastornos por Deficit de Yodo y Disfunción Tiroidea de la SEEN y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), además

conveniente abordar el controvertido tema del cribado universal de la función y de la autoinmunidad tiroideas en la población gestante. Para ello han realizado un minucioso análisis y han establecido unas recomendaciones basadas en el *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*:

El cribado de la DT en la población gestante estaría justificado para detectar HipoC e iniciar un tratamiento precoz (< 10 semanas). Este debería realizarse preferiblemente en la preconcepción, si es posible, o al inicio de la gestación (SIGN: B).

1. No estaría justificado un cribado para la detección del HipoSC o HA, situaciones en las que aún no hay suficiente evidencia científica que demuestre el beneficio de un ulterior tratamiento con levotiroxina (SIGN: C).
2. Debe garantizarse una adecuada ingesta de yodo a toda la población, especialmente a las mujeres en edad fértil, a todas las embarazadas y las lactantes. En estos últimos grupos la ingesta recomendada de yodo es de 250  $\mu\text{g}/\text{día}$ . En poblaciones yododeficientes la suplementación con 150-200  $\mu\text{g}$  de yodo permite alcanzar la ingesta recomendada. Idealmente un aporte suficiente de yodo tendría que garantizarse ya en situación preconcepcional (SIGN: B).

3. Concluyen que en el caso del HipoC, por ser una enfermedad relativamente frecuente, con riesgos bien conocidos tanto obstétricos como para los hijos, que es de diagnóstico sencillo y barato y que tiene un tratamiento seguro y también barato, estaría justificado el cribado universal de la función tiroidea durante la gestación para su detección y tratamiento precoz.

Sin embargo, según la ATA y la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) no hay suficiente evidencia ni estudios de coste-efectividad prospectivos concluyentes para recomendar el cribado universal mediante determinación de TSH en el primer trimestre. Debido a que ningún estudio hasta la fecha ha demostrado beneficio del tratamiento de la HA, el screening universal mediante detección de T4L tampoco se recomienda. Recomiendan, con un nivel de evidencia B, el cribado en embarazadas con riesgo de DT y que por tanto podrían beneficiarse de cribado selectivo: antecedentes de DT o de cirugía tiroidea; mayores de 30 años; síntomas de DT o presencia de bocio; positividad de TPO; diabetes tipo 1 u otras enfermedades autoinmunes; antecedentes de aborto involuntario o parto prematuro; antecedentes de radiación en cabeza o el cuello; antecedentes familiares de DT; obesidad mórbida (IMC 40 kg/m<sup>2</sup>); tratamiento con amiodarona o litio, o administración reciente de contraste yodados; infertilidad; residir en un área con insuficiencia de yodo.

En la actualidad se desconocen las prácticas clínicas relativas a la gestión de la DT en el embarazo. La Asociación Europea de Tiroides (ETA) ha llevado a cabo una encuesta, de donde se extrae que el 42% de los encuestados realizan cribado universal, el 43% selectivo a pacientes de alto riesgo y 17% no hace nada. En España y Andalucía, al igual que en el resto de Europa existe una amplia variabilidad en la práctica clínica en relación tanto con el tratamiento y como en la detección de la DT el embarazo.

## ANEXO 3. HIPOTIROIDISMO EN LA GESTACIÓN

### Antecedentes

El hipotiroidismo clínico (HipoC) durante la gestación es la causa de efectos adversos tanto obstétricos como fetales.

En la mujer embarazada el hipoC puede causar:

- Parto pretérmino
- Mayor riesgo de aborto, hasta un 60% en mujeres no tratadas (1).
- HTA gestacional con evolución hacia preeclampsia y mayor riesgo de eclampsia (2).
- Mayor porcentaje de complicaciones obstétricas del tipo de sufrimiento fetal intraparto y necesidad de realizar partos intervencionistas y cesáreas (3).

Para el feto las consecuencias más graves del hipotiroidismo materno afectan al área del desarrollo neuromotor (4), así como más frecuencia de bajo peso al nacer.

El hipoSC se asocia también con un mayor riesgo durante la gestación de complicaciones obstétricas y déficits neurocognitivos, si bien este tema es motivo de controversia en la



actualidad. Un estudio de intervención realizado por R. Negro (5) demuestra que gestantes con hipoSC (definiendo como tal aquellas que presentan TSH  $>2.5 \mu\text{UI/ml}$  y TPO (+)) sometidas a tratamiento con hormona tiroidea, tienen menos complicaciones obstétricas que el grupo control no tratado; con lo que estaría plenamente justificado el tratamiento con hormona tiroidea a este subgrupo de mujeres.

En relación a las posibles implicaciones en el desarrollo neurointelectual de la prole, está claro que el hipoC puede provocar una pérdida de cociente intelectual en los hijos nacidos de madres hipotiroideas con respecto a los hijos nacidos de madres normotiroideas (4). Sin embargo hay estudios que muestran datos no concordantes con estos resultados, como por ejemplo el estudio de Cleary-Goldman que valora una cohorte de 10.990 gestantes y no observa efectos adversos en mujeres con hipoSC; en otro estudio publicado por Mannisto, en el que siguen a 5.805 gestantes, no se observa relación entre hipoSC y mortalidad perinatal. No obstante estos estudios son de pobre calidad metodológica (6,7).

Si ya existía cierta controversia en relación al tema de hipoSC y desarrollo neurointelectual en los hijos, el estudio CATS (8) nos muestra una vez más que la situación no está nada clara; se trata de un estudio de intervención aleatorizado en mujeres con TSH elevada ( $>P97$  de la muestra) y/o T4L  $<P2.5$ , a las que se somete a tratamiento con hormona tiroidea comparándolas a un grupo control de similares características no tratadas; muestra que no hay diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones de los test de inteligencia en los niños de ambos grupos.

Parece claro por tanto que es de obligado cumplimiento el tratar a mujeres gestantes con hipoC, para prevenir tanto los problemas obstétricos como los efectos adversos en los hijos; y en relación al hipoSC, es conveniente tratar cuando se confirma la presencia de TPO (+) tal como recomienda la ATA (9).

Por otro lado está el tema de la hipotiroxinemia aislada (HA) y su relación con posibles efectos adversos en los hijos nacidos de madres con este problema. Hay varios estudios que correlacionan la hipotiroxinemia materna con alteración en el desarrollo psicomotor de la prole. Así el estudio de Pop, demostró cómo los hijos nacidos de madres cuya T4L se encontraba por debajo del percentil 5 y percentil 10 a las 12 semanas de gestación presentaban menor puntuación en el test de Bailey con respecto a los hijos nacidos de madres con niveles de hormonas tiroideas normales (10).

Otro estudio recientemente publicado (11), prospectivo, no randomizado, muestra que a los 18 meses de edad los hijos de madres con hipotiroxinemia tienen 1.5-2 veces más riesgo de tener efectos adversos asociados cuando la T4L materna ésta está entre el P5-P10 de la muestra; Así mismo P. Berbel, en España, encuentra que en situación de hipotiroxinemia moderada (T4L por  $<P20$  de su muestra), el retraso en la suplementación yódica más allá de las 7 primeras semanas de gestación conlleva menor puntuación en los test de inteligencia (12).

Para complicar la interpretación de la hipotiroxinemia materna respecto a su perjuicio para la madre o el feto, hay otros estudios que informan acerca de que un nivel de T4L en el límite superior de la normalidad provoca con más frecuencia parto prematuro y bajo peso al nacer, siendo el valor de la T4L un buen predictor de esta posibilidad (13).

Otro estudio reciente publicado en Japón concluye que en áreas yodosuficientes la hipotiroxinemia en etapas tempranas de la gestación no afecta necesariamente al desarrollo neurointelectual de los hijos, y que hay que investigar otros posibles factores que determinen esta eventualidad, tal como la deficiencia de yodo (14).

Por tanto, siguiendo los criterios de la ATA (9) el diagnóstico de hipotiroidismo en gestación se realiza de la siguiente forma:

1. Hipotiroidismo clínico:
  - a. TSH  $> 10 \mu\text{UI/ml}$  independientemente de los niveles de T4L.
  - b. TSH 2'5-10  $\mu\text{UI/ml}$  con T4L por debajo del límite inferior de la normalidad para el rango de referencia (en ese trimestre).
2. Hipotiroidismo subclínico: TSH 2'5-10 con T4L normal
3. Hipotiroxinemia: valores de T4L  $< P10$  del obtenido para la población de referencia para el mismo trimestre de gestación

Se recomienda establecer unos rangos de referencia específicos para cada laboratorio y para cada población y trimestre de gestación, teniendo en cuenta tanto el método de determinación de hormonas tiroideas como el grado de nutrición yódica de esa población.

En cuanto al **tratamiento del hipotiroidismo** durante la gestación, y siguiendo así mismo el consejo de la ATA, se recomienda iniciar tratamiento con levotiroxina lo más precozmente posible en aquellas mujeres con hipoC diagnosticado durante el curso de la misma, haciendo ajuste de dosis mediante la determinación de TSH cada 3-4 semanas hasta conseguir mantener los valores de TSH  $< 2.5 \mu\text{UI/ml}$  en primer trimestre y por debajo de  $3 \mu\text{UI/ml}$  en segundo y tercer trimestres. La dosis de inicio se puede calcular a razón de  $2 \mu\text{g/kg}$  de peso y día.

Si el hipotiroidismo tenía tratamiento previo a la gestación, se aconseja aumentar la dosis de levotiroxina entre un 30-50% respecto a los requerimientos previos, y asimismo realizar ajustes periódicos de dosis para mantener los valores de TSH en los niveles anteriormente expuestos. Tras el parto, se le recomendará a la mujer reducir la dosis de levotiroxina a la dosis que tenía previa a gestación siempre y cuando estuviera adecuadamente controlada.

En el caso del hipoSC, se aconseja tratar a aquellas mujeres en las que los TPO sean (+) y la TSH  $> 2.5 \mu\text{UI/ml}$ ; en caso de TPO (-) también se recomienda tratar cuando los niveles de TSH sean  $> 4 \mu\text{UI/ml}$  con el objetivo de mejorar los resultados obstétricos, ya que no hay evidencia de que el tratamiento mejore los resultados fetales. La dosis en este caso de levotiroxina es más baja que en el caso del hipotiroidismo clínico calculando a razón de  $1.2 \mu\text{g/kg}$  de peso y día. Tras el parto y especialmente si los TPO son negativos, lo más probable es que la mujer no precise continuar tratamiento de por vida; por lo que se podrá suspender el tratamiento.

## ANEXO 4. HIPERTIROIDISMO EN LA GESTACIÓN.

El hipertiroidismo clínico (HiperC) (TSH suprimida y elevación de T4L y/o T3L) es relativamente poco común durante el embarazo, en torno al 0,1-0,4% de las gestaciones. Aunque el hipertiroidismo de cualquier causa podría complicar la gestación, son la enfermedad de Graves y el hipertiroidismo mediado por hCG las causas más comunes.

La enfermedad de Graves suele ser menos severa en los fases más tardías del embarazo, debido a la reducción de TRAb, o incluso por un cambio en la actividad de este Ac de estimulador a bloqueador.

El hipertiroidismo mediado por hCG puede ocurrir transitoriamente en la primera mitad del embarazo y es típicamente menos severo que el Graves (es la causa común del hipertiroidismo subclínico en gestantes)

Thyroid disease	Nonautoimmune transient hyperthyroidism of the first trimester	Iatrogenic
Graves' disease	Hyperemesis gravidarum	Excessive LT4 intake
Chronic thyroiditis	Nausea and vomiting	Overtreatment
Painless thyroiditis	Multiple gestations	Factitious
Subacute thyroiditis	Trophoblastic disease	Drugs
Toxic adenoma	Hyperplacentalis	Iodine
Multinodular goiter	Hyperreactio luteinalis	Amiodarone
	TSH receptor mutation	Lithium

TSH, thyroid-stimulating hormone.

### HIPERTIROIDISMO SUBCLINICO

Hablamos de HiperSC cuando encontramos TSH baja con valores de HT libres normales.

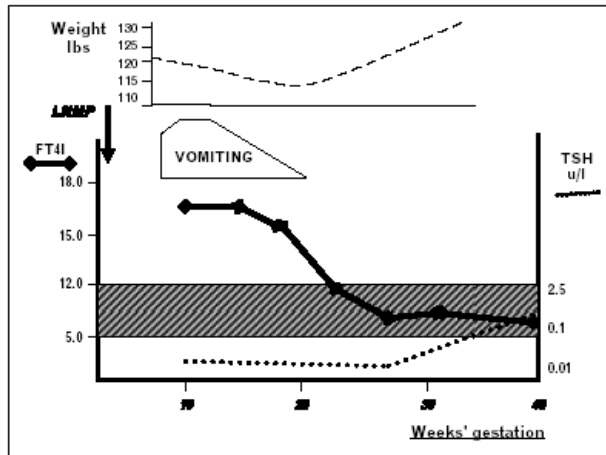
#### Causas

El diagnóstico de HiperSC o HiperC durante el embarazo puede ser difícil, por los cambios en la función tiroidea que ocurren en la gestación normal. El HiperSC transitorio del primer trimestre es considerado un hallazgo fisiológico. HiperSC verdaderos pueden ocurrir, pero no es típico que se asocien con efectos adversos durante el embarazo, y no requieren tratamiento (Casey). Por otra parte, en embarazadas con HiperC el objetivo del tratamiento es mantener las concentraciones de T4L en el valor normal-alto con TSH en el normal-bajo o suprimidas (evitar siempre provocar hipotiroidismo yatrógeno).

En la gestación pues, encontraríamos HiperSC que podríamos clasificar como:

-Verdaderos: Cuyas causas podrían ser exógenas e endógenas, similares al hiperC, y arriba recogidas.

-No verdaderos: generalmente suceden durante el 1º trimestre en relación con los cambios de hCG y TBG (fisiológico, hiperemesis gravídica, gestación múltiple, etc; ver tabla de causas de hipertiroidismo en la gestación).



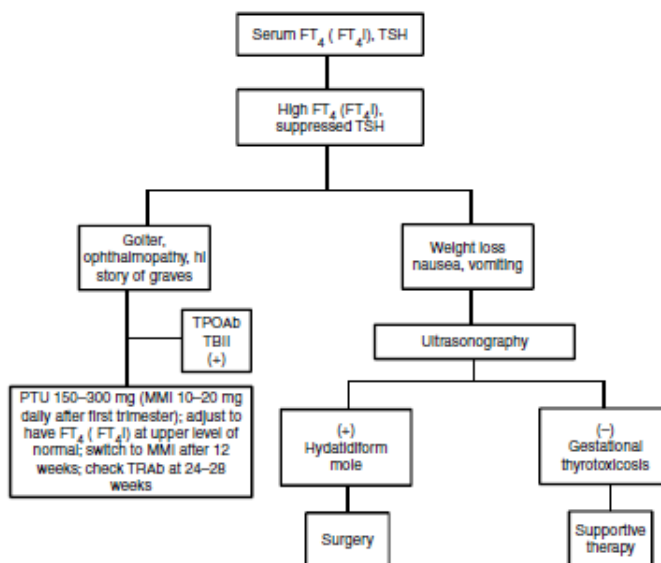
**FIGURE 1.** A representative example of transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. By week 6, vomiting begins and becomes severe by week 10. Serum free thyroxine (T4) index is elevated and thyrotropin is suppressed. By weeks 16–18, vomiting subsides with marked improvement in the free T4 index value. During this period, the patient loses 3.6 kg. By week 18, the serum free T4 index returns to normal, but the serum thyrotropin remains suppressed until week 26. Patient regains and gains weight with a term delivery of a healthy infant. The gray band indicates reference range. LNMP, last normal menstrual period. Reproduced with permission from [2].

Dentro de este segundo grupo, el HiperSC, usualmente transitorio, podría ser considerado como un hallazgo fisiológico. A medida que avanza el embarazo la concentración de hCG disminuye, las concentraciones de HT libres disminuyen, y la TSH aumenta ligeramente o se normaliza.

### Evaluación

Valorar síntomas de hipertiroidismo, antecedente de enfermedad tiroidea, exposición a contrastes con yodo o productos de herboristería con yodo y el uso de medicación que suprime la TSH. Solicitar autoinmunidad y ecografía cervical.

Conviene repetir analítica con el fin de valorar la evolución.



**Figure 2** Algorithm for the systematic approach to hyperthyroidism suspected during pregnancy.

## **Consecuencias maternofetales**

Por definición es asintomático u oligosintomático, aunque conviene preguntar por clínica de hiperfunción tiroidea. Considerar que hay síntomas propios de la gestación que pueden imitar el hipertiroidismo.

Casey et al (2006) realizaron un amplio estudio de la función tiroidea en 25.765 mujeres gestantes, la mayoría hispanas o afroamericanas, entre las que identificaron 433 (1,7 %) con HiperSC. Encontraron que las mujeres embarazadas con HiperSC tenían menor frecuencia de hipertensión gestacional. No se halló ninguna variación con respecto a otras complicaciones de la gestación o morbimortalidad perinatal: no se relacionó con preeclampsia, diabetes gestacional, abrupcio placentae, prematuridad ni aumento en la tasa de abortos. Los hijos de mujeres con HiperSC no tuvieron menor peso que los de madres eutiroideas ni otras complicaciones como disminución de Apgar, disnea, malformaciones congénitas o muerte fetal.

El estudio de Anselmo et al (2004) en gestantes con síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas (TSH y T4 elevadas) demostró que un ligero aumento en la concentración de HT es perjudicial para el feto y causa un elevado número de abortos. Deducen que el HiperSC puede ser perjudicial para el feto, aunque en realidad el perfil bioquímico no es extrapolable.

## **Manejo**

El tratamiento del hiperSC durante el embarazo no mejora los resultados del embarazo y podría aumentar el riesgo de complicaciones en el feto por la exposición innecesaria a antitiroideos. Por tanto no está indicado su tratamiento.

## **HIPERTIROIDISMO CLÍNICO/ANALÍTICO**

Cursa con valores elevados de hormona/s periférica/s.

Aunque el hipertiroidismo de cualquier causa podría complicar la gestación, son la Enfermedad de Graves (entre 0,1 a 1 % de todas las embarazadas) y el hipertiroidismo mediado por hCG (entre 1 a 3 % de todas las embarazadas) las causas más comunes. La enfermedad de Graves suele ser menos severa en las fases más tardías del embarazo (debido a reducción de TRAb, o por un cambio en la actividad de este anticuerpo de estimulador a bloqueador). El hipertiroidismo mediado por hCG puede ocurrir transitoriamente en la primera mitad del embarazo y es típicamente menos severo que el Graves. La presencia de bocio y/o oftalmopatía y/o anticuerpos positivos orientan el diagnóstico. Dentro del hipertiroidismo mediado por hCG hay que diferenciar también si es por un embarazo molar o asociado a una hiperemésis gravídica, en los que la actuación sería diferente.

	Graves' hyperthyroidism	Gestational thyrotoxicosis
Symptoms prepregnancy	++	–
Symptoms during pregnancy	+ /+++	– /+
Nausea/vomiting	– /+	++++
Goiter/ophthalmopathy	+	–
Anti-TPO/TSHRAb	+	–
TT3/TT4 ratio	>20	<20

TSHRAb, thyrotropin (thyroid-stimulating hormone) receptor antibodies.

## Tratamiento

Sólo se tratarían con antitiroideos las mujeres con hipertiroidismo moderado o severo por enfermedad de Graves; y en la enfermedad trofoblástica si existe mucha clínica, teniendo en cuenta que la cirugía (extirpación de la mola) es el tratamiento de elección.

Las otras causas de hipertiroidismo mediado por hCG no requieren tratamiento, ya que los niveles de hCG bajan entre las 14 y 18 semana de gestación. Algunas mujeres con hiperémesis severa precisan rehidratación intravenosa y tratamiento específico para los vómitos.

Las tionamidas están recomendadas en el tratamiento de la enfermedad de Graves y la enfermedad trofoblástica. Todas pasarían la placenta, con el consecuente riesgo de teratogenia. Se han descrito aplasia cutis, defectos en el cuero cabelludo, fístulas traqueoesofágicas y atresia coanal en neonatos cuyas madres se trataron con metimazol. Por ello se ha considerado el PTU como fármaco de elección durante el embarazo, aunque en otros estudios no existen diferencias significativas entre los dos grupos de fármacos. Pero hay que tener en cuenta también sus efectos secundarios: los casos descritos de hepatotoxicidad con el uso de PTU han limitado su uso en las recomendaciones de las últimas guías tanto americanas como europeas de las sociedades de endocrinólogos. No se recomienda como primera elección en hipertiroidismos en niños ni en adultos, y en la gestación se limita al primer trimestre para evitar la probable teratogenia del metimazol y carbimazol.

TABLE 1  
Thioamides side effects

Side Effects	PTU	MMI
Minor	1%–5%	1%–5% (dose correlates)
Major	0.2%–0.5%	0.2%–0.5% (dose correlates)
Agranulocytosis	(unclear correlation between severity and drug dose)	
Liver toxicity	Acute hepatitis (1%?) Severe liver failure	Cholestatic jaundice

PTU indicates propylthiouracil; MMI, methimazole.

Los betabloqueantes también nos podrían ayudar al tratamiento de los síntomas durante el hipertiroidismo. Típicamente se empezaría con atenolol de 25 a 50 mg/día o con propranolol 20 mg cada 6-8h modificando según la clínica. Sin embargo el uso de estos fármacos más de 2-6 semanas puede conllevar un retraso del crecimiento intrauterino del

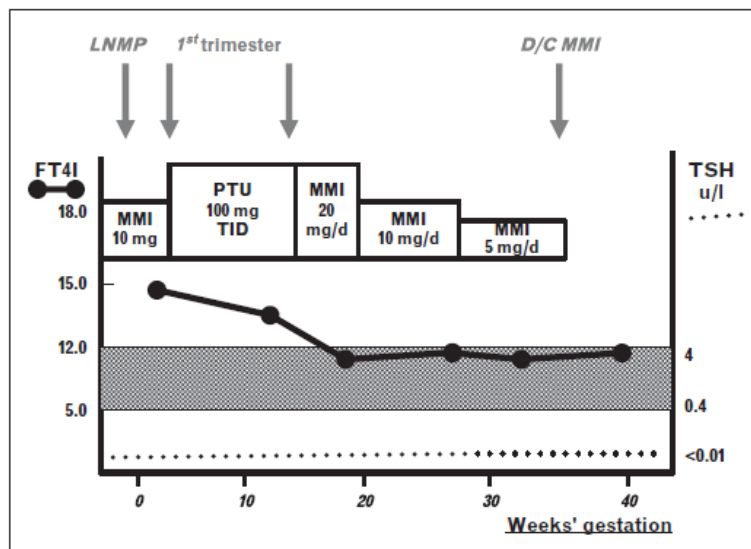
feto e hipoglucemia, depresión respiratoria y bradicardias en la madre, e incluso en un estudio aumentó el número de abortos. Por lo tanto no se recomienda su uso más de 6 semanas.

La tiroidectomía sería una opción en aquellas mujeres que no toleran los antitiroideos por alergia o agranulocitosis o que hacen mal seguimiento del tratamiento. Las indicaciones son las mismas que en mujeres no embarazadas. Se recomienda realizarla en el 2º trimestre para evitar el riesgo de aborto. El yodo se podría usar previo a cirugía a bajas dosis, dosis mayores y prolongadas producen frenación en las hormonas tiroideas del feto y bocio. El radioyodo está completamente contraindicado durante la gestación. La plasmaféresis se ha usado en pacientes con clínica severa en enfermedad trofoblástica o en crisis tirotóxicas.

### Dosis, monitorización y seguimiento

Para minimizar el riesgo de hipotiroidismo fetal se debe iniciar el tratamiento con antitiroideos a bajas dosis (PTU 50 mg 2 o 3 veces al día en 1º trimestre o Metimazol 5-10 mg al día /Carbimazol 5-15 mg al día en 2º-3º trimestres) con un seguimiento de TSH y HT cada 3-4 semanas. En casos muy severos se podría iniciar a más dosis (PTU 100 mg 3 veces al día en 1º trimestre o Metimazol 10-30 mg al día en 2º y 3º trimestres).

La dosis de antitiroideos se monitoriza cada cuatro semanas controlando las concentraciones de T4 ajustadas a los estándares de cada trimestre.



Se incluye la determinación de enzimas hepáticas y hemograma para controlar posibles efectos secundarios. Se recomienda la determinación de TRAb entre la 24 y 28 semana -ya que su paso transplacentario podría provocar bocio y un hipertiroidismo fetal o neonatal; así como controles ecográficos del feto para monitorizar aparición de bocio, crecimiento fetal, FC fetal, y otros signos de hipertiroidismo.

Si existe duda sobre la presencia de afectación fetal (por ejemplo, exclusivamente bocio sin poderse precisar otros datos de hipertiroidismo) se podrían realizar en casos

excepcionales (dado que la técnica es invasiva) unas hormonas tiroideas mediante cordocentesis.

En el posparto también se precisa control de hormonal tiroideas, ya que en la Enfermedad de Graves existe una exacerbación de la enfermedad. Incluso se han descrito nuevos brotes tras el parto en Enfermedad de Graves en principio curada.

## **Resumen**

- Mujeres con HiperC moderado y/o severo por Enfermedad de Graves o Enfermedad trofoblástica requieren tratamiento. El HiperSC y/o asintomático no lo precisa.
- En las mujeres en que se inicia tratamiento se monitoriza TSH y T4 cada 3-6 semanas.
- Los betabloqueantes se podrían usar para tratar el hipertiroidismo severo y los síntomas hiperadrenérgicos, no más de 6 semanas por el riesgo de retraso de crecimiento fetal, hipoglucemia, depresión respiratoria y bradicardia. Iniciaríamos 25-50 mg/día de Atenolol o 20 mg 3-4 veces al día de Propanolol (Evidencia 2B)
- En mujeres con HiperC moderado severo la primera elección son las tionamidas (Evidencia 2B)
- Para el primer trimestre PTU (Evidencia 2C) y en segundo y tercer trimestre Metimazol (Evidencia 2C)
- Se deben monitorizar las concentraciones de T4L, manteniéndola en niveles altos de la normalidad y TSH en límites bajos -incluso suprimidos-.
- Las dosis iniciales de PTU son de 50 mg dos veces al día y Metimazol de 5 a 10 mg al día. Dosis mayores podrían provocar bocio e hipotiroidismo fetal.
- La tiroidectomía en segundo trimestre se podría usar en aquellas pacientes que no toleran las tionamidas por alergia o agranulocitosis (Evidencia 2C) y en su preparación se podría usar yodo y betabloqueantes en corto período de tiempo.
- El radioyodo está absolutamente contraindicado.
- Los fetos de mujeres con Enfermedad de Graves deben ser monitorizados ecográficamente para control del crecimiento y bocio o signos de hipertiroidismo fetal.

## **ANEXO 5. ¿ES NECESARIO TOMAR SUPLEMENTOS YODADOS EN FORMA FARMACOLÓGICA EN EL EMBARAZO?**

El grupo TDY-DT de la SEEN (Trastornos por Deficiencia de Yodo y Disfunción Tiroidea de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición) es un grupo multidisciplinar que durante más de 25 años de actividad ha venido desarrollando tareas de divulgación en forma de monografías, publicaciones originales de sus miembros o colaboraciones con otros



grupos y manifiestos a la sociedad; aportando evidencias tanto experimentales como clínicas sobre la importancia y magnitud del problema de la deficiencia de yodo en nuestro país.

Recientemente, organizado por la Dirección General de Salud Pública y por la Dirección General de Investigación del País Vasco se ha desarrollado un taller sobre **Suplementación Con Yodo Y Ácido Fólico Durante El Embarazo Y La Lactancia**, en el que miembros del grupo de trabajo de la SAEN participaron activamente.

En este informe se sigue la estructura de las conclusiones de aquel taller y se matizan algunas conclusiones desde la experiencia concreta de quienes hemos elaborado esta propuesta.

### **Resumen de la evidencia**

1. España, como muchos otros países de Europa y del mundo es una zona de deficiencia de yodo (1,2). El cretinismo ha estado presente en algunas zonas de nuestro país hasta fechas muy recientes. En Andalucía el bocio endémico estaba generalizado en todo el territorio aún en los años ochenta (3) y, por ejemplo, la prevalencia de bocio endémico en los niños de Axarquía y en los de Jaén era aún, a finales del siglo XX, cercana al 30 % (4,5).

2. El embarazo constituye una situación fisiológica especialmente sensible a la deficiencia de yodo, en la que las demandas de yodo aumentan para satisfacer las necesidades materno-fetales. Todos los estudios realizados en España hasta fechas muy recientes han mostrado que la ingesta de yodo en el embarazo no alcanzaba las recomendaciones nutricionales (6). Estudios epidemiológicos recientes en la población de embarazadas de diferentes CCAA muestran que la situación nutricional de yodo estimada a partir de la yoduria está por debajo del rango recomendado por la OMS durante el embarazo, excepto en las embarazadas que consumen suplementos (7). Estos estudios muestran también niveles superiores de yoduria en mujeres en edad fértil en comparación con los presentes durante el embarazo, no explicados por las diferencias en la ingesta. Hasta ahora, los criterios para establecer los rangos recomendados de yoduria dependían de la correspondencia entre ingesta y excreción de yodo en población no gestante. Las adaptaciones fisiológicas producidas en un embarazo normal pueden alterar esta equivalencia haciendo necesario adecuar estos valores recomendados al contexto del embarazo para conocer la situación nutricional de yodo real en la población de embarazadas (8). Por todo ello, en 2007, la OMS fijó unos rangos de yoduria específicos para mujeres gestantes significativamente superiores a los empleados en el resto de la población (9).

3. La relación entre la deficiencia de yodo y el cretinismo bocioso endémico está fuera de discusión. También la existencia de los llamados TDY (trastornos por deficiencia de yodo) (IDD: Iodine deficiency disorders) en zonas con deficiencia media o moderada de yodo (5,10). La eficacia de los programas de yodoprofilaxis (mediante la administración de sal yodada y/o suplementos de yodo) constituye una evidencia epidemiológica de esta relación causal. Por ello, aumentar la ingesta de yodo en la población ha sido un objetivo estratégico de salud de la OMS (11), lo que ha permitido la erradicación del cretinismo en prácticamente en todo el mundo (12). En nuestro país, los resultados del estudio Asturias (13), son un claro ejemplo de estas medidas.

4. Al mismo tiempo, la OMS establecía en 2007 una serie de recomendaciones programáticas (14) destinadas a aquellos países en los que no se garantizaba una adecuada

ingesta de yodo en la población de mujeres embarazadas. Esta es la razón por la que en los últimos años se ha incorporado a la práctica clínica la prescripción de suplementos farmacológicos de IK, habiéndose incluido como recomendación en muchos programas de salud reproductiva (15).

5. No obstante, las experiencias de suplementación con yoduro potásico oral en mujeres embarazadas en regiones de deficiencia nutricional leve-moderada de yodo han mostrado resultados dispares (16-19). Si bien algunos estudios han mostrado el efecto beneficioso de la suplementación con IK o sobre la maduración neurocognitiva de los niños (16,17), otros no lo han encontrado (18,19) y algunos estudios epidemiológicos ponen en cuestión la necesidad de continuar con la suplementación en el momento actual (20), pues las evidencias sobre los beneficios tanto para la madre como para la descendencia de la suplementación con yodo durante el embarazo en áreas yodosuficientes o con deficiencia leve, son escasas y contradictorias (16-22).

6. Por otra parte, estudios epidemiológicos en diferentes países muestran una asociación entre el exceso de yodo y un mayor riesgo de hipoC y SC en población general y en mujeres en edad reproductiva (23-25).

7. En España, en la última década, la situación relacionada con la ingesta de yodo en niños ha cambiado sensiblemente (1). La mayoría de los estudios epidemiológicos recientes realizados en la población escolar muestran que se ha producido un aumento considerable de la ingesta de yodo en la dieta (26). Dada la estrecha asociación entre ingesta de leche y yoduria de los estudios epidemiológicos (3,26) y, sobre todo, el gran aumento de la concentración de yodo que ha tenido lugar en las leches de vaca del mercado español (27), la mejoría de la ingesta nutricional de yodo probablemente esté relacionada con la mayor riqueza de yodo en la leche (atribuible a la utilización generalizada de piensos enriquecidos con este oligoelemento en la alimentación de los animales, de modo que sólo las etiquetadas como "leches ecológicas" podrían presentar contenidos de yodo muy bajos).

8. Sin embargo solo el 50 % de la población adulta española consume sal yodada y, además, no lo hacen de una manera estable. Un estudio reciente en todo el territorio nacional (28) ha mostrado que la mediana de la yoduria de las personas adultas, incluidas las mujeres en edad de procrear es de 131,07  $\mu\text{g/L}$  o 111,48  $\mu\text{g}$  de yodo en orina/g de creatinina en orina en aquellas que toman sal yodada, y de 110, 83  $\mu\text{g/L}$  o 101,21  $\mu\text{g}$  de yodo en orina/g de creatinina las que no toman sal yodada, un valor demasiado cercano del estricto punto de corte de 100 mcg/L considerado por la OMS como el indicador de una adecuada ingesta poblacional de yodo.

9. Los dos estudios más recientes llevados a cabo en mujeres embarazadas en Andalucía han mostrado medianas de yoduria de 112,31  $\mu\text{g/L}$  en el primer trimestre en Jaén (18), y de 126,58  $\mu\text{g/L}$  en el momento del parto en Málaga (29), aun cuando el consumo de suplementos con yoduro potásico aislado o en forma de complejos multivitamínicos alcanza el 92,8% de las gestantes estudiadas. Ambas medianas de yoduria se encuentran por debajo del límite de 150  $\mu\text{g/L}$  considerado como adecuado durante la gestación.

10. Finalmente estudios recientes sugieren que es posible que la interpretación que se está haciendo de los criterios de hipotiroidismo subclínico a partir de la medición de la TSH en los recién nacidos no sea adecuada pues, por un lado la TSH es en este momento

biológica y estructuralmente distinta a la del adulto y por otro lado es también distinto el mecanismo de autorregulación entre la TSH y la T4L (29); y un gran estudio epidemiológico ha ratificado la importancia de niveles adecuados de T4L en el primer trimestre del embarazo para garantizar una adecuada maduración neurocognitiva de los niños a los dos años de edad (20). Estudios estos que ponen de manifiesto la dificultad de interpretar los resultados epidemiológicos sólo desde la medida de variables indirectas de la función tiroidea, cuyo significado en función de la edad o del estatus nutricional no son suficientemente conocidos todavía. Una dificultad que se añade a la de medir adecuadamente la ingesta de yodo en el embarazo (32).

### **Consideraciones sobre las medidas preventivas**

1. Dado que el consumo de sal yodada en el ámbito estatal está solamente en torno al 50% de la población adulta, en este momento resulta prioritario que las autoridades sanitarias tomen medidas de salud pública dirigidas a extender el consumo de sal yodada a toda la población, con especial atención a las mujeres en edad fértil, para que, junto con otros alimentos aportadores en yodo como la leche y los derivados lácteos, consigan un estado nutricional de yodo adecuado. Sólo así se garantiza que todas las mujeres, tanto las que programen el embarazo como las que no, dispongan de un buen depósito intratiroideo en caso de embarazo, y tengan una ingesta adecuada del micronutriente durante la gestación y la lactancia materna.

2. Teniendo en cuenta las medianas más recientes de yoduria en gestantes de Andalucía es razonable garantizar la ingesta suficiente de yodo en el embarazo mediante la recomendación/administración de suplementos que contengan yodo, (pues están bien demostrados los beneficios de evitar la yododeficiencia pero no lo están los riesgos de la suplementación), mientras que los responsables de salud pública de las CCAA (o de todo el territorio nacional) no sean capaces de garantizar que:

- a) toda la sal yodada que hay en el mercado tiene 60 ppm de I.
- b) que más del 90 % de las familias consumen sal yodada
- c) que las mujeres pregestacional y gestacionamente, así como durante la lactancia tomen, además, al menos 2-3 vasos de leche al día.

3. En aquellos casos en los que no se opte por la suplementación sistemática con IK, el médico de familia, el ginecólogo o la matrona deben decidir en cada caso a quien deben y a quien no deben suplementar. Una encuesta sistemática debe ser realizada a todas las mujeres, bien pregestacionalmente en el caso de embarazos programados, bien en la primera visita del embarazo. En la encuesta se debe preguntar, al menos, por la ingesta de sal yodada, la forma de hacerlo y la ingesta de leche. En gestantes, 3 raciones de leche y derivados lácteos + 2 gr de sal yodada cubren alrededor del 100% de las RDA de yodo y en madres lactantes el 90% (30). Aún así, en el momento actual no hay ningún criterio que pueda establecer con una razonable seguridad que la ingesta de yodo es suficiente en la mujeres embarazadas no suplementadas, dado que la media poblacional española de yoduria está demasiado cerca de 100 mcg/L, existiendo además una gran variabilidad individual en la respuesta a la ingesta.

4. Una alternativa sería, en caso de poder hacerlo, la realización de una yoduria en la primera visita. Si la yoduria está por encima de 150 mcg/L, la mujer toma sal yodada y leche suficiente no haría falta suplementar (9,11). Si la yoduria está por debajo de 150 mcg/L sería aconsejable repetir en una semana la yoduria. No obstante la yoduria no es una prueba que esté incluida en las determinaciones de rutina de la mayoría de los laboratorios

clínicos y, además, una muestra aislada tiene validez epidemiológica pero, no tanto, individual sobre la ingesta de yodo, pues deben repetirse varias muestras en varios días para indicarnos con mayor precisión la ingesta de yodo de una persona determinada. La validación como prueba de screening para decidir quién se suplementa debería ser investigada.

5. En el momento actual es más urgente solucionar la ausencia de una política de salud pública que garantice que el 90 % de las personas adultas sustituyan la sal sin fortificar por la yodada, y que todas las mujeres embarazadas tomen una adecuada ingesta de leche, que tomar decisiones precipitadas sobre la recomendación (o no) de suplementos con IK.

6. Es necesario establecer una vigilancia epidemiológica poblacional sobre la evolución del uso de sal yodada y sobre los niveles de yodo en los productos lácteos, con la finalidad de identificar posibles cambios. Al mismo tiempo, esta vigilancia debe favorecer la consolidación de los logros hasta ahora conseguidos, a fin de evitar experiencias como la recientemente descrita en Reino Unido (31). Algunas de las actuaciones que podrían contribuir a establecer una vigilancia continua son:

- Incluir en las encuestas de salud que se llevan a cabo de forma periódica a nivel nacional y autonómico, preguntas específicas sobre el consumo de sal yodada y lácteos.

- Aumentar la vigilancia de yodurias y función tiroidea en distintos grupos de población.

- Alentar la inclusión del contenido de yodo en el etiquetado de las leches.

- Garantizar, a través de la puesta en marcha de los adecuados mecanismos de control, que todas las marcas de sal yodada del mercado tienen la concentración de yodo que exige la reglamentación española.

- Informar a profesionales y también a usuarios/as del efecto sumatorio de las distintas fuentes de aporte.

- Profundizar en este campo a través de la **investigación** tanto en población general como en el embarazo.

- Fomentar los estudios que evalúen los riesgos y beneficios de la suplementación con yodo durante el embarazo y lactancia, teniendo en cuenta la situación nutricional basal de yodo de la población

- Difundir los resultados de los estudios de investigación que evidencian las consecuencias del consumo excesivo de yodo.

- Promover la investigación experimental, clínica y epidemiológica sobre las consecuencias de una ingesta inadecuada de yodo en la dieta

## BIBLIOGRAFÍA

### GUÍAS

Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S, Wiersinga W. **Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum.** *Thyroid* 2011; 21:1081-125.

De Groot L, Abalovich M, Alexander E, Amino N, Barbour L, Cobin RH, Eastman CJ, Lazarus JH, Luton D, Mandel SJ, Mestman J, Rovet J, Sullivan S. **Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline.** *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:2543-65.

### SCREENING DE DISFUNCIÓN TIROIDEA EN LA GESTACIÓN.

1. Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, McClain MR, Pulk-kinen AJ. The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. *J Med Screen* 2004; 11:170-174.

2. Stricker R, Echenard M, Eberhart R, Chevailler MC, Perez V, Quinn FA, Stricker R. Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. *Eur J Endocrinol* 2007; 157:509-514.

3. Bocos-Terraz JP, Izquierdo-Alvarez S, Bancalero-Flores JL, Alvarez-Lahuerta R, Aznar-Sauca A, Real-Lopez E, et al. Thyroid hormones according to gestational age in pregnant Spanish women. *BMC Res Notes* 2009; 2:237.

4. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:E44-8.

5. n MJ, Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia?. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3975-87.

6. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92 8 Suppl:S1-47.

7. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:1699-707.

8. 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.

9. Moleti M, Trimarchi F, Vermiglio F. Doubts and concerns about isolated maternal hypothyroxinemia. *J Thyroid Res* 2011; 463029.
10. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med* 2012; 366:493-501.
11. 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. *Endocrinol Metab* 2012; 97:1536-1546.
12. Scottish Intercollegiate Guidelines Network Key to evidence statements and grades of recommendations 2011. [consultado 2 junio 2012]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/annexb.html>
13. Vaidya B, Hubalewska-Dydejczk A, Poppe K, Vermiglio F, Negro R, Lauberg P. Treatment and screening of hypothyroidism in pregnancy: results of a European Survey. *Eur J Endocrinol* 2012; 166:49-54
14. Santiago P, Berrio M, Olmedo P, Velasco I, Sánchez B, García Fuentes E, Martínez J, Soriguer F. Valores de referencia de hormonas tiroideas en la población de mujeres gestantes de Jaén. *Endocrinol Nutr.* 2011; 58:62-7.
15. Bocos-Terraz JP, Izquierdo-Álvarez S, Bancalero-Flores JL, Alvarez-Lahuerta R, Aznar-Sauca A, Real-López E, et al. Thyroid hormones according to gestational age in pregnant Spanish women. *BMC Res Notes* 2009; 2:237.
16. García de Guadiana Romualdo L, González Morales M, Martín-Ondarza González MC, Martín García GE, Martínez Uriarte J, Blázquez Abellán A, et al. Evaluation of thyroid function during pregnancy: first-trimester reference intervals for thyroid-stimulating hormone and free thyroxine. *Endocrinol Nutr* 2010; 57:290-5.
17. Vila L, Serra-Prat M, Palomera E, Casamitjana R, de Castro A, Legaz G, et al. Reference values for thyroid function tests in pregnant women living in Catalonia, Spain. *Thyroid.* 2010; 20:221-5.
18. Vila L, Velasco I, González-Romero S, Morales F, Sánchez E, Laila JM, Martínez-Astorquiza T, Puig-Domingo M y el Grupo de Trabajo de Trastornos por Deficiencia de Yodo y Disfunción Tiroidea de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Detección de la disfunción tiroidea en la población gestante: está justificado el cribado universal. *Med Clin (Barc)* 2012; 139:509.e1 -509.e11.

## **HIPOTIROIDISMO**

1. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002; 12:63-8.

2. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993; 81:349-53.
3. Wasserstrum N, Anania C. Perinatal consequences of maternal hypothyroidism in early pregnancy and inadequate replacement. *Clinical endocrinology* 1995; 42:353-58.
4. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341:549-55.
5. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2587-91.
6. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, Luthy D, Gross S, Bianchi DW. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2008; 112:85-92.
7. Männistö T, Vääräsmäki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, Bloigu A, Järvelin MR, Suvanto-Luukkonen E. Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 9:772-9.
8. Lazarus. Estudio CATS antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *NEJM* 2012; 366:
9. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3- year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59:282-8.
10. Li Y, Shan Z, Teng W, Yu X, Li Y, Fan C, Teng X, Guo R, Wang H, Li J, Chen Y, Wang W, Chawinga M, Zhang L, Yang L, Zhao Y, Hua T. Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72:825-829.
11. Medici M, Timmermans S, Visser W, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Jaddoe VWW, Hofman A, Hooijkaas H, de Rijke YB, Tiemeier H, Bongers-Schokking JJ, Visser TJ, Peeters RP, Steegers RAP. Thyroid Hormone Parameters during Early Pregnancy and Birth Weight: The Generation R Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:59-66.
12. Berbel P, Mestre JL, Santamaría A, Palazón I, Franco A, Graells M, González-Torga A, Morreale de Escobar G. Delayed neurobehavioral Development in Children Born to Pregnant Women with Mild Hypothyroxinemia During the First Month of Gestation: The Importance of Early Iodine Supplementation. *Thyroid* 2009; 19:511-19.
13. Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, Ghassabian A, Schmidt HG, Visser TJ, Hooijkaas H, de Muinck Keizer-Schrama SM, Hofman A, Jaddoe VV, Visser W, Steegers EA, Verhulst FC, de Rijke YB, Tiemeier H. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the Generation R Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:4227-34.

14. Medici M, Timmermans S, Visser W, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Jaddoe VWW, Hofman A, Hooijkaas H, de Rijke YB, Tiemeier H, Bongers-Schokking JJ, Visser TJ, Peeters RP, Steegers EAP. Maternal Thyroid Hormone Parameters during Early Pregnancy and Birth Weight: The Generation R Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:59-66.

15. Momotani N, Iwama S, Momotani K. Neurodevelopment in Children Born to Hypothyroid Mothers Restored to Normal Thyroxine (T4) Concentration by Late Pregnancy in Japan: No Apparent Influence of Maternal T4 Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1104-8.

## ADAPTACIONES FISIOLÓGICAS E HIPERTIROIDISMO

1. Uptodate® 2012:

- Petraglia F. Maternal endocrine and metabolic adaptation to pregnancy.
- Ross DS. Euthyroid hyperthyroxinemia and hypothyroxinemia.
- Ross DS. Thyroid function in nonthyroidal illness.
- Wang Jing BJ. Gestational trophoblastic disease: Epidemiology, clinical manifestations and diagnosis.
- Ross DS. Subclinical hyperthyroidism.
- Ross DS. Overview of thyroid disease in pregnancy.
- Ross DS. Hyperthyroidism during pregnancy: Clinical manifestations, diagnosis and causes.
- Ross DS. Hyperthyroidism during pregnancy: Treatment.

2. Santos Palacios S, Pascual Corrales E, Galofre JC. Management of subclinical hyperthyroidism. *Int J Endocrinol Metab* 2012; 10:490-6.

3. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012; 379:1142-54.

4. Galofré Ferrater JC. et al. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la disfunción tiroidea subclínica en la gestación. *Endocrinol Nutr* 2009; 56:85-91.

5. Casey B, Dashe J, Well C, McIntire D, Leveno K, Cunningham F. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstetrics and Gynecology* 2006; 107: issue 2, part 1-pp337-41.

6. Anselmo J, Cao D, Karrison T, Weiss R, Refetoff S. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. *JAMA* 2004; 292:691-5.

7. Vila L, Velasco I, González-Romero S, Morales F, Sanchez E, Laila JM, Martínez-Astorquiza T, Puig-Domingo M, y el Grupo de Trabajo de Trastornos por deficiencia de yodo y Disfunción tiroidea de la SEEN. Detección de la disfunción tiroidea en la población gestante: está justificado el cribado universal. *Endocrinol Nutr* 2012; 59:547-60.



8. Vissenber R, van der Boogaard E, van Wely M, van der Post JA, Fliers E, Bisschop PH, Goddijn M. Treatment of thyroid disorders before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Human Reproduction Update* 2012; 18:360-73.
9. Azizi F, Amouzegar A. Management of hyperthyroidism during pregnancy and lactation. *Eur J Endocrinology* 2011; 164:871-6.
10. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012; 19:394-401
11. Fumarola A, Di Fiore A, Dainelli M, Grani G, Cabrota G, Calvanese A. Therapy of hyperthyroidism in pregnancy and breastfeeding. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2011; 66:378-85.
12. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010; 31:702-55.
13. Luewan S, Chakkabut P, Tongsong T. Outcomes of pregnancy complicated with hyperthyroidism: a cohort study. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283:243-7.
14. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012, 19:394-401.
15. Vissenberg R. Treatment of thyroid disorders before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Human Reproduction Update* 2012; 18:360-73.

#### **SUPLEMENTACIÓN YODADA**

1. Morreale de Escobar G, Escobar del Rey F. Iodine deficiency and children's rights. *An R Acad Nac Med (Madr)*. 1998; 115:683-701.
2. Soriguer F, Santiago Fernández P. La erradicación de la deficiencia de yodo en España. *Endocrinología y Nutrición* 2008; monográfico. 55:1-88.
3. Rivas M, Torres A, Costa C. Prevalencia de bocio e hipotiroidismo en Andalucía. *Endocrinología* 1984; 31:98.
4. Millón MC, Soriguer F, Mancha I, et al. Prevalencia de bocio endémico en la Axarquía. Comparación de diferentes criterios de deficiencia de yodo. *Endocrinología y Nutrición* 1999, 46(supl.1):23-9.
5. Santiago Fernández P, Torres-Barahona R, Muela-Martínez JA, Rojo Martínez G, García Fuentes E, Garriga MJ, León AG, Soriguer F. Intelligence quotient and iodine intake: a cross-sectional study in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3851-7.
6. Domínguez I, Reviriego S, Rojo-Martínez G, Valdés MJ, Carrasco R, Coronas I, López-Ojeda J, Pacheco M, Garriga MJ, García-Fuentes E, González Romero S, C-Soriguer Escofet FJ. Iodine deficiency and thyroid function in healthy pregnant women. *Med Clin (Barc)* 2004; 122:449-53.

7. Murcia M, Rebagliato M, Espada M, Vioque J, Santa Marina L, Alvarez-Pedrerol M, Lopez Espinosa MJ, Leon G, Iniguez C, Basterrechea M, Guxens M, Lertxundi A, Perales A, Ballester F, Sunyer J; INMA Study Group. Iodine intake in a population of pregnant women: INMA mother and child cohort study, Spain. *J Epidemiol Community Health* 2010; 64:1094-9.
8. Wong EM, Sullivan KM, Perrine CG, Rogers LM, Peña-Rosas JP. Comparison of median urinary iodine concentration as an indicator of iodine status among pregnant women, school-age children, and nonpregnant women. *Food Nutr Bull* 2011; 32:206-12.
9. WHO Secretariat on behalf of the participants to the Consultation: M Andersson, B de Benoist, F Delange and J Zupan. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public Health Nutrition* 2007; 10:1606-11.
10. Soriguer F, Millón MC, Muñoz R, Mancha I, López Sigüero JP, Martínez Aedo MJ, Gómez-Huelga R, Garriga MJ, Rojo-Martínez G, Esteva I, Tinahones FJ. The auditory threshold in a school-age population is related to iodine intake and thyroid function. *Thyroid* 2000; 10:991-9.
11. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers, Third edition, 2007.
12. Arnold Timmer. Iodine nutrition and universal salt iodization: a landscape. *IDD Newsletter* 2012, p.5
13. Delgado, E; Díaz-Cadorniga, FJ; Tartón, T; Bobis, ML; Valdés, MM; Méndez, A Erradicación de los trastornos por deficiencia de yodo en Asturias (España): 18 años de yodoprofilaxis con sal. *Endocrinol Nutr* 2004; 51:492-6.
14. Untoro J, Mangasaryan N, de Benoist B, Darnton-Hill I. Reaching optimal iodine nutrition in pregnant and lactating women and young children: programmatic recommendations. *Public Health Nutr* 2007; 10:1527-9.
15. Embarazo, parto y puerperio: proceso asistencial integrado. 2ª Edición. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. 2005.
16. Velasco I, Carreira M, Santiago P, Muela JA, Garcia-Fuentes E, Sanchez-Munoz B, Garriga MJ, Gonzalez-Fernandez MC, Rodriguez A, Caballero FF, Machado A, Gonzalez-Romero S, Anarte MT, Soriguer F. Effect of iodine prophylaxis during pregnancy on neurocognitive development of children during the first two years of life. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:3234-41.
17. Berbel P, Mestre JL, Santamaría A, Palazón I, Franco A, Graells M, González-Torga A, de Escobar GM. Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. *Thyroid* 2009; 19:511-9.
18. Santiago P, Velasco I, Muela JA, Sánchez B, Martínez J, Rodríguez A, Berrio M, Gutiérrez-Repiso C, Carreira M, Moreno A, García-Fuentes E, Soriguer F. Infant

neurocognitive development is independent on the use of iodized salt or iodine supplements given during pregnancy. *BJN* 2013 Feb 4:1-9. [Epub ahead of print].

19. Rebagliato M, Murcia M, Espada M, Alvarez-Pedrerol M, Bolumar F, Vioque Basterrechea M, Blarduni E, Ramon R, Guxens M, Foradada CM, Ballester F, Ibarluzea -Sunyer J. Iodine intake and maternal thyroid function during pregnancy. *Epidemiology* 2010; 21:62-9.

20. Julvez J, Alvarez-Pedrerol M, Rebagliato M, Murcia M, Fornis J, Garcia-Esteban R, Lertxundi N, Espada M, Tardón A, Riaño Galán I, Sunyer J. Thyroxine Levels During Pregnancy in Healthy Women and Early Child Neurodevelopment. *Epidemiology* 2013; 24:150-157.

21. Moleti M, Di Bella B, Giorgianni G, Mancuso A, De Vivo A, Alibrandi A, Trimarchi F, Vermiglio F. Maternal thyroid function in different conditions of iodine nutrition in pregnant women exposed to mild-moderate iodine deficiency: an observational study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74:762-8.

22. Zimmermann MB. Iodine deficiency in pregnancy and the effects of maternal iodine supplementation on the offspring: a review. *Am J Clin Nutr* 2009; 89:668S-72S.

23. Laurberg P. Global or Gaelic epidemic of hypothyroidism? *Lancet* 2005;365:738-40.

24. Teng W, Shan Z, Teng X, et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med*. 2006; 354:2783-93.

25. Pedersen IB, Laurberg P, Knudsen N, et al. An increased incidence of overt hypothyroidism after iodine fortification of salt in Denmark: a prospective population study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3122-27.

26. Vanderver GB, Engel A, Lamm S. Cigarette smoking and iodine as hypothyroxinemic stressors in U.S. women of childbearing age: a NHANES III analysis. *Thyroid* 2007; 17:741-6.

27. Soriguer F, Gutierrez-Repiso C, González-Romero S, Olveira G, Garriga MJ, Velasco I, Santiago P, de Escobar GM, Garcia-Fuentes E; Iodine Deficiency Disorders Group of Spanish Society of Endocrinology and Nutrition. Iodine concentration in cow's milk and its relation with urinary iodine concentrations in the population. *Clin Nutr* 2011; 30:44-8.

28. Soriguer F, García-Fuentes E, Gutiérrez-Repiso C, Rojo-Martínez G, Velasco I, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu E, Calle A, Carmena R, Casamitjana R, Castaño L, Castell C, Catala M, Delgado E, Franch J, Gaztambide S, Girbes J, Gomis R, Gutierrez G, Lopez-Alba A, Martínez-Larrad MT, Menéndez E, Mora-Peces I, Ortega E, Pascual-Manich G, Serrano-Rios M, Valdes S, Vazquez JA, Vendrell J. Iodine intake in the adult population. Di@bet.es study. *Clin Nutr* 2012; 31: 882-8.

29. Velasco I, Martín J, Gallego M, Gutiérrez-Repiso C, Santiago P, López-Siguero, JP, Pérez V, García-Fuentes E, Soriguer F. Función tiroidea materno-fetal en el momento del parto y su relación con la ingesta de yodo (pendiente aceptación).

30. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington, DC: National Academy Press 2001: 258-89.

31. Vanderpump MP, Lazarus JH, Smyth PP, Laurberg P, Holder RL, Boelaert K, Franklyn JA; British Thyroid Association UK Iodine Survey Group. Iodine status of UK schoolgirls: a cross-sectional survey. Lancet 2011; 377(9782):2007-12.

32. Skeaff SA. Assessing iodine intakes in pregnancy and strategies for improvement. J Trace Elem Med Biol 2012; 26:141-4.

## **OTROS**

Programa de Detección Precoz de Errores Congénitos del Metabolismo. Instrucciones para profesionales. Servicio Andaluz de salud. 2013.

<http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/publicaciones/listadodetalle.asp?idp=561>