

UNIVERSIDAD DE GRANADA



FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

TESIS DOCTORAL

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN LA POBLACIÓN GESTANTE DEL ÁREA NORTE
DE GRANADA. PREVALENCIA Y CONSECUENCIAS PERINATALES.

SUSANA BELMONTE PÁEZ

GRANADA 2009

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Susana Belmonte Páez
D.L.: GR. 2105-2009
ISBN: 978-84-692-2714-5

D. LUIS NAVARRETE LÓPEZ-CÓZAR, CATEDRÁTICO DE OBSTERICIA Y GINECOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA.

CERTIFICA:

Que Dña SUSANA BELMONTE PÁEZ ha realizado bajo mi dirección el trabajo de la presente TESIS DOCTORAL, sobre el tema: "HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN LA POBLACIÓN GESTANTE DEL ÁREA NORTE DE GRANADA. PREVALENCIA Y CONSECUENCIAS PERINATALES", que ha finalizado con aprovechamiento, habiendo sido revisado y estando conforme con su presentación para obtener el grado de Doctor, siempre que así lo considere el Tribunal que designe la Universidad de Granada.

Granada, 15 de enero de 2009

Fdo. D. Luis Navarrete López-Cózar

D. JUAN MOZAS MORENO, PROFESOR ASOCIADO DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA, FACULTATIVO ESPECIALISTA DE ÁREA DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO "VIRGEN DE LAS NIEVES" DE GRANADA,

CERTIFICA:

Que Dña SUSANA BELMONTE PÁEZ ha realizado bajo mi dirección el trabajo de la presente TESIS DOCTORAL, sobre el tema: "HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN LA POBLACIÓN GESTANTE DEL ÁREA NORTE DE GRANADA. PREVALENCIA Y CONSECUENCIAS PERINATALES", que ha finalizado con aprovechamiento, habiendo sido revisado y estando conforme con su presentación para obtener el grado de Doctor, siempre que así lo considere el Tribunal que designe la Universidad de Granada.

Granada, 15 de enero de 2009

Fdo. D. Juan Mozas Moreno

D. JOSE MANUEL LLAMAS ELVIRA, PROFESOR ASOCIADO DE CIENCIAS DE LA SALUD DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA Y JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO "VIRGEN DE LAS NIEVES" DE GRANADA.

CERTIFICA:

Que Dña SUSANA BELMONTE PÁEZ ha realizado bajo mi dirección el trabajo de la presente TESIS DOCTORAL, sobre el tema: "HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN LA POBLACIÓN GESTANTE DEL ÁREA NORTE DE GRANADA. PREVALENCIA Y CONSECUENCIAS PERINATALES", que ha finalizado con aprovechamiento, habiendo sido revisado y estando conforme con su presentación para obtener el grado de Doctor, siempre que así lo considere el Tribunal que designe Universidad de Granada.

Granada, 15 de enero de 2009

Fdo. D. José Manuel Llamas Elvira

AGRADECIMIENTOS

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

A D. Luis Navarrete López-Cózar por su supervisión y orientación en la realización de este proyecto.

A. D. José Manuel Llamas Elvira por su dirección en la realización de todas las determinaciones hormonales y orientación en la selección de los parámetros idóneos a estudiar.

A D. Juan Mozas Moreno, cuyos consejos, orientación y ayuda compartiendo todos los problemas planteados a lo largo de este tiempo, han hecho posible la realización de esta Tesis.

A D. José Juan Jiménez Moleón, por su inestimable ayuda en la realización del tratamiento de los datos.

A D. José Sánchez Pérez, y resto del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital General Básico de Baza, especialmente a los facultativo/as, matrona/os y enfermeros/as de la consulta de Obstetricia por ayudarme en la realización de las extracciones sanguíneas en las gestantes.

A D. Juan José Pérez Guerrero, a Dña. Mercedes Lorca García, y al resto del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital General Básico de Baza, por su colaboración a la hora de organizar, enviar y recibir todas las muestras sanguíneas utilizadas.

A D. Ángel Ramírez, por la facilitarme toda la información necesaria y la realización de los procedimientos de laboratorio utilizados.

Al D. Francisco Chamorro, por facilitarme los datos del Centro Detección Neonatal de Enfermedades Metabólicas Congénitas de Granada.

A las gestantes, pues sin su colaboración no hubiera podido realizar el trabajo.

A mi familia política, por acogerme en su casa.

A todos aquellos que con su apoyo han hecho posible este trabajo.

A MI FAMILIA

ÍNDICE

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	12
ABREVIATURAS DEL TEXTO	13
UNIDADES DE MEDIDA	14
1. HIPOTIROIDISMO Y REPERCUSIONES PERINATALES	15
2. DÉFICIT DE YODO EN LA NATURALEZA. YODODEFICIENCIA EN ESPAÑA	17
2.1. Necesidad de suplementos yodados: sal yodada	19
2.2. Suplementos yodados en la gestación	21
3. HISTOFISIOLOGÍA DEL TIROIDES	22
3.1. Metabolismo del yodo	23
3.2. Síntesis de las hormonas tiroideas	23
3.3. Regulación tiroidea	24
3.4. Transporte de las hormonas tiroideas	24
3.5. Metabolismo periférico de las hormonas tiroideas	24
3.6. Mecanismo de acción de las hormonas tiroideas	25
4. CAMBIOS DE LA FUNCIÓN TIROIDEA DURANTE LA GESTACIÓN	25
4.1. Fisiología materna	25
4.1.1. Alteraciones de las proteínas transportadoras de hormona tiroidea	26
4.1.2. Alteración de los niveles hormonales de T4 y T3	26
4.1.3. Metabolismo del yodo	27
4.1.4. Control del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. Papel de la HCG	27
4.1.5. Tiroglobulina	28
4.1.6. Actividad de la 5'desyodasa	29
4.2. Fisiología tiroidea fetal	29
4.2.1. Primera mitad de la gestación: cuando no existe función tiroidea fetal.	29
4.2.2. Segunda mitad de la gestación: ya existe función tiroidea fetal	31

5. FISIOPATOLOGÍA DEL TIROIDES EN LA GESTACIÓN CON DEFICIENCIA DE YODO	32
5.1. Fisiopatología materna en caso de deficiencia de yodo	32
5.2. Fisiopatología fetal en caso de deficiencia de yodo	34
6. AUTOINMUNIDAD ANTITIROIDEA Y GESTACIÓN	35
7. HIPOTIROIDISMO EN LA GESTACIÓN	38
8. HIPERTIROIDISMO EN LA GESTACIÓN	39
9. HIPOTIROIDISMO E HIPERTIROIDISMO FETAL	42
10. FÁRMACOS QUE INTERFIEREN EN LA FUNCIÓN TIROIDEA	43
11. VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN LA MUJER GESTANTE	44
12. NECESIDAD DE CURVAS POBLACIONALES LOCALES EN GESTANTES	46
13. REPERCUSIONES PRENATALES DEL HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN LA GESTACIÓN	49
14. REPERCUSIONES NEONATALES E INFANTILES DEL HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO Y EL DÉFICIT DE YODO EN LA GESTACIÓN	51
15. NIVELES DE YODO EN LAS GESTANTES ESPAÑOLAS	53
16. SEGURIDAD Y DOSIS DE LOS SUPLEMENTOS DE YODO	55
17. NECESIDAD DE CRIBADO UNIVERSAL DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN LA GESTACIÓN	57
JUSTIFICACIÓN	62
OBJETIVOS	65
SUJETOS Y MÉTODOS	67
1. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	68
1.1. Diseño del estudio	68
1.2. Ámbito del estudio	68
1.3. Periodo de estudio	68
1.4. Población de estudio	68
1.5. Criterios de inclusión	69
1.6. Criterios de exclusión	69
1.7. Variables clínicas	70
1.8. Determinaciones de laboratorio	71
1.9. Análisis de las muestras sanguíneas	72
2. ANÁLISIS DE DATOS	73
2.1. Análisis descriptivo	73

2.2 Análisis de las hormonas tiroideas	74
3. MÉTODO BIBLIOGRÁFICO	74
RESULTADOS	75
LISTADO DE TABLAS Y GRÁFICOS	76
ABREVIATURAS DE TABLAS Y GRÁFICOS	80
1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA. COMPARACIÓN DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO	81
2. DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA COMO YODODEFICIENTE	84
3. ESTUDIO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS	86
3.1. Evolución de la TSH en función de la HCG	86
3.2. Evolución de las distintas hormonas tiroideas en la población de estudio.	90
3.2.1. Evolución de TSH	90
3.2.2. Evolución de T4L y T3L en la gestación	93
3.2.3 Hipotiroidismo subclínico e hipotiroxinemia relativa	95
3.3. Evolución de la función tiroidea alterada a lo largo de la gestación	96
3.3.1. Evolución del hipotiroidismo subclínico	96
3.3.2. Evolución de la hipotiroxinemia relativa del embarazo	99
3.4. Percentiles 5 y 95 de los niveles de hormonas tiroideas en la gestación en la población estudio	102
4. INFLUENCIA DE LA INGESTA DE SUPLEMENTOS YODADOS EN LA FUNCIÓN TIROIDEA	104
4.1. Evolución de los valores de TSH en la gestación en las mujeres sin autoinmunidad tiroidea. Influencia de la introducción de suplementos yodados	104
4.2. Evolución de los valores de T4L y T3L en la gestación en las mujeres sin autoinmunidad tiroidea. Influencia de la introducción de suplementos yodados	106
4.3. Porcentaje de mujeres con niveles de T4L y T3L por debajo de la normalidad.	110
4.4. El hipotiroidismo subclínico y la hipotiroxinemia relativa en función del suplemento de yodo	111
4.5. T4L, T3L y TSH según las diferentes dosis de yodo	113
5. INFLUENCIA DE LA AUTOINMUNIDAD TIROIDEA EN LOS NIVELES DE LAS HORMONAS TIROIDEAS EN LA GESTACIÓN	115
5.1. TSH en función de la autoinmunidad tiroidea	115
5.2. T4L en función de la autoinmunidad tiroidea	116

5.3. T3L en función de la autoinmunidad tiroidea.	117
6. NIVELES DE LAS HORMONAS TIROIDEAS EN LA GESTACIÓN TENIENDO EN CUENTA LOS DOS FACTORES DIFERENCIALES: LA AUTOINMUNIDAD TIROIDEA Y LA TOMA O NO DE SUPLEMENTOS YODADOS EN EL EMBARAZO.	118
6.1. Evolución de la TSH	118
6.2. Niveles de T4L en la gestación en los diferentes grupos estudio	120
6.3. Niveles de T3L en los diferentes grupos estudio en el embarazo	122
6.4. Hipotiroidismo subclínico	124
6.5. Hipotiroxinemia reactiva	125
7. NIVELES DE HORMONAS TIROIDEAS EN SANGRE VENOSA DE CORDÓN UMBILICAL	128
7.1. Población total	128
7.2. Mujeres del grupo estudio TPO+	128
7.3. Mujeres del grupo estudio TPO-	129
8. REPERCUSIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA MATERNA EN LA EVOLUCIÓN DE LA GESTACIÓN	131
DISCUSIÓN	134
1. DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN ESTUDIO COMO YODODEFICIENTE	143
2. NIVELES DE HORMONAS TIROIDEAS EN LA GESTACIÓN	145
3. INFLUENCIA DE LA INGESTA DE SUPLEMENTOS YODADOS EN LOS NIVELES DE HORMONAS TIROIDEAS DURANTE LA GESTACIÓN	150
4. INFLUENCIA DE LA AUTOINMUNIDAD TIROIDEA EN LOS NIVELES DE HORMONAS TIROIDEAS DURANTE LA GESTACIÓN	155
5. INFLUENCIA DE LA AUTOINMUNIDAD TIROIDEA Y LOS SUPLEMENTOS YODADOS EN LA EVOLUCIÓN DE LA GESTACIÓN Y LOS NIVELES HORMONALES EN SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL	157
6. NECESIDAD DE CRIBADO UNIVERSAL EN LA POBLACIÓN GESTANTE DE LA FUNCIÓN TIROIDEA, LA AUTOINMUNIDAD Y LA DEFICIENCIA DE YODO	158
CONCLUSIONES	166
BIBLIOGRAFÍA	168

INTRODUCCIÓN

ABREVIATURAS DEL TEXTO

AACE: American Association of Clinical Endocrinologist

ATA: American Thyroid Association

CI: Coeficiente intelectual

CV.: Coeficiente de variación

EAT: Enfermedad autoinmune tiroidea

HCG: Hormona coriónica gestacional humana

HSC: Hipotiroidismo subclínico

OMS: Organización Mundial de la Salud.

L-T4: Levotiroxina

TBG: Proteína transportadora de tiroxina

TG: tiroglobulina

TRH: Hormona Liberadora de Tirotropina

TSH: Hormona estimulante de tiroides. Tirotropina

TPO-AC: Anticuerpos antiperoxidasa

T3: Triyodotironina

T3L: Triyodotironina libre

T4: Tiroxina

T4L: Tiroxina libre

T4T: Tiroxina total

p5: percentil 5

p10: percentil 10

p25: percentil 25

p50: percentil 50

p75: percentil 75

p90: percentil 90

p95: percentil 95

UNIDADES DE MEDIDA

g: gramos

μ g: microgramos

μ g/día: microgramos por día

μ g/l: microgramos por litro

mg/día: miligramos por día

ml/min: mililitros por minuto

mU/l: miliunidades por litro

1. HIPOTIROIDISMO Y REPERCUSIONES PERINATALES.

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

El trastorno funcional tiroideo es el segundo trastorno endocrinológico por su prevalencia que puede afectar a la mujer en edad reproductiva, por lo que es frecuente encontrar gestantes con el diagnóstico previo de hipo o hipertiroidismo. Estas alteraciones, además, pueden ponerse de manifiesto por primera vez durante la gestación, o también pasar inadvertidas (ACOG, 2002).

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

La disfunción tiroidea durante la gestación conlleva múltiples complicaciones en el buen curso de la misma. El hipotiroidismo está asociado a: infertilidad, abortos de repetición, pre-eclampsia, retardo del crecimiento intrauterino, abrupcio placentae y prematuridad; así como con secuelas en los neonatos: alteraciones en el desarrollo neurológico y motor, siendo su máxima expresión el cretinismo (Glioner, 1997a).

Basándose en diferentes estudios epidemiológicos, ha prevalecido la idea de que existe una clara correlación directa entre el grado de hipotiroxinemia materna y la gravedad de las lesiones neurológicas del recién nacido: cuanto más baja la tiroxina libre (T4L) en suero materno, más graves las minusvalías del feto. Se ha observado que la disminución del desarrollo mental de los niños de madres con hipofunción tiroidea, no sólo se producía en casos de hipofunción severa, sino también con hipofunciones leves o moderadas (Haddow et al., 1999; Klein et al., 2001; Morreale de Escobar, 2005; Spong, 2005). Así mismo, se ha relacionado la prematuridad, los abortos de repetición y la hipertensión inducida por la gestación con estos déficits

tiroideos leves (Mitchell et al., 2004).

Se han definido dos nuevos conceptos, en los que el déficit tiroideo es leve, la mujer permanece asintomática y el único criterio diagnóstico es analítico:

- Hipotiroidismo subclínico. Incluye las situaciones asintomáticas en las que la reducción de la función tiroidea ha sido compensada por un aumento de la secreción de TSH. Es una situación bioquímica definida como TSH con valores por encima del percentil 95 con valores de T4L dentro de la normalidad (entre el percentil 5 y 95). Las causas más comunes son la deficiencia de yodo y las alteraciones tiroideas autoinmunes.

- Hipotiroxinemia relativa en la gestación. Aquellas situaciones en las que existiendo una sobrecarga fisiológica de la función tiroidea por aumento de las necesidades, el tiroides materno no es capaz de conseguir niveles de tiroxina (T4) necesarios, sin que exista hipotiroidismo (niveles de TSH normales, niveles de T4L bajos o en el límite bajo de la normalidad, niveles de T3L normales o aumentados). La causa más frecuente es la deficiencia de yodo (Morreale de Escobar, 2004a).

Estas situaciones, sin signos ni síntomas clínicos evidentes, parecen tener repercusiones perinatales adversas, aunque todavía son necesarios estudios poblacionales que definan el verdadero riesgo y las consecuencias (Lafranchi et al., 2005).

La prevalencia del hipotiroidismo subclínico está en torno al 2-2,5% (Casey et al., 2005; Schlienger et al., 2007) y varía según las zonas geográficas en función de la ingesta de yodo. En España se ha documentado una ingesta de yodo deficiente de forma leve-moderada (Velasco, 2007a), por lo que se presupone una prevalencia de hipotiroidismo subclínico no despreciable, así como de aparición de hipotiroxinemia relativa.

Para poder identificar a estas gestantes es necesario establecer curvas de normalidad de la función tiroidea en la gestación. Aunque, para estandarizar los valores o niveles límite de la normalidad tiroidea, es necesario tener en cuenta la

fisiología materno-fetal y los cambios que la gestación provoca en el funcionamiento de la glándula tiroidea, ya que un mal conocimiento de la fisiología tiroidea materno-fetal podría inducir a errores diagnósticos. En el embarazo se alteran la producción, circulación y distribución de las hormonas tiroideas, y lo hace de diferentes maneras en función de las distintas etapas gestacionales. Es importante el estudio de estos cambios, para no confundir a las mujeres que realmente presentan patología tiroidea, con aquellas en quienes los cambios son parte de la adaptación y respuesta normales del embarazo (Brent, 1997).

2. DÉFICIT DE YODO EN LA NATURALEZA. YODODEFICIENCIA EN ESPAÑA.

El yodo es un oligoelemento esencial para el organismo que interviene en la síntesis de hormonas tiroideas. Se adquiere exclusivamente por la dieta, siendo los alimentos con mayor contenido en yodo los procedentes del mar (Pérez, 2007; Bonet-Mansó et al., 2007).

Se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza, pero en cantidades pequeñas y que varían de unas zonas geográficas a otras. Tras la última glaciación, los depósitos de yodo de la superficie terrestre fueron arrastrados con el agua del deshielo hacia los mares. Se estableció un nuevo ciclo del yodo, donde el yodo pasa del mar a la atmósfera, en el vapor de agua y de allí a la superficie terrestre con las precipitaciones. Su permanencia en la superficie dependerá de si ésta está erosionada y desertificada o no, a más erosión el yodo vuelve a ser arrastrado hacia el mar (Escobar del Rey, 2004).

La riqueza o pobreza de yodo en la superficie terrestre actual es muy variable y está estrechamente relacionada con la geografía y la geología, por lo que los países desarrollados no están exentos de carecer del mismo (Escobar del Rey, 2004).

Existen varias formas de evaluar la yododeficiencia en una población:

- El nivel urinario de yodo en la población. Se considera una población yododeficiente si la yoduria media es inferior a 100 µg/l, siendo una deficiencia leve si el valor está entre 50-99 µg/l, moderada entre 20-49 µg/l y grave por debajo de 20 µg/l (Millón, et

al., 2000 Donnay, 2004)

- Nivel de TSH en sangre de cordón umbilical. Se considera que existe yododeficiencia, si más de un 3% de los neonatos tienen una TSH mayor de 5 mUI/l. Dividiéndola en yododeficiencia leve si afecta entre un 5-19%, moderada entre 20-29% y grave si aparece en más del 30% de los recién nacidos (Millón, et al., 2000; Donnay, 2004; Vila, 2002).

- Porcentaje de bocio en niños en edad escolar. Se considera una población deficiente en yodo si más del 5% de los escolares presentan bocio. A su vez también se subdivide en yododeficiencia leve si aparece entre un 5-20% de los escolares estudiados, moderada cuando la prevalencia es entre 20-29% y grave a partir del 30% de niños afectados (Millón et al. 2000; Donnay, 2004).

Más de la mitad de los países de Europa central y del oeste tienen deficiencia de yodo (Díaz et al., 2004). En España, en la mayoría de las regiones estudiadas se han encontrado zonas con bocio endémico o con alguna alteración relacionada con la deficiencia de yodo (Domínguez et al., 2004). Entre los últimos estudios existentes en España en escolares, destacan los de la zona del Bierzo (González et al., 2002), Comunidad de Madrid (De Santiago et al., 1999), la Axarquía en Málaga (Millón et al., 2000) y de otras regiones (Díaz et al., 2004). Todos concluyen que las zonas geográficas estudiadas en España, tienen déficit de yodo de leve a moderado. La mayoría de los estudios realizados detectaban endemias bociosas de grados I o II de gravedad (Díaz et al., 2004).

Andalucía ha sido una zona endémica de bocio. En la última década se han realizado diferentes estudios. En Málaga se llevaron a cabo dos estudios importantes, uno en la zona de la Axarquía y otro en Pizarra (Soriguer et al., 2000; Millón et al., 2000); donde se encontraron yodurias inferiores a 100 µg/l en el 48,5% y el 59,5% de las poblaciones estudiadas respectivamente, con una prevalencia de bocio para el primer estudio del 37%. Otros estudios se han realizado en: Jaén (Santiago et al., 2004) y Cádiz (Madueño et al., 2001) encontrándose yodurias medias de 109 ± 75,6 µg/l y 130,7 µg/l respectivamente.

Respecto a los últimos estudios realizados en embarazadas, muestran que entre el 53% y el 96% de las gestantes se encuentran en situación de yododeficiencia (Donnay, 2008).

2.1. NECESIDAD DE SUPLEMENTOS YODADOS: SAL YODADA.

Las hormonas tiroideas son fundamentales en el desarrollo del sistema nervioso central. Estas hormonas tienen en el yodo uno de sus principales componentes, consecuentemente, el yodo es crucial en el buen desarrollo neuro-cognitivo (Berbel et al., 2007).

Las necesidades de yodo varían a lo largo de la vida y proporcionalmente son mayores en la edad infantil. La dosis de yodo recomendada es de tan sólo 50 µg/día el primer año de vida, 90 µg/día de 1 a 6 años, 120-150 µg/día durante la adolescencia y la edad adulta y 250-300 µg/día durante el embarazo y la lactancia. La cantidad de yodo necesaria para toda la vida es de unos 4 g, pero es preciso ingerirlo diariamente, porque no podemos almacenarlo en el organismo (Arena, 2004).

Según la OMS (Organización Mundial de la Salud) el déficit de yodo sigue siendo la primera causa de retraso mental y parálisis cerebral evitable en el mundo. La deficiencia de este micronutriente es un problema no sólo médico, sino social y económico. La carencia de yodo no está limitada a los países en vías de desarrollo, ni están exentos de padecerla los más desarrollados (Escobar del Rey, 2004).

En 1833 el químico Boussingault sugirió formalmente por primera vez el empleo de sal yodada como profilaxis del bocio, pero no consta que se llevara a cabo dicha recomendación hasta casi 100 años después (Escobar del Rey, 2004).

La sal es un buen vehículo para que llegue el yodo a todos los hogares, porque su ingesta no depende de la época del año, es aceptable por las diferentes economías, se utiliza ampliamente en todos los hogares, se produce en pocos centros por lo que tiene un buen control de calidad y es barata su suplementación (Wu et al., 2007). El nivel apropiado de yodo en la sal, depende de la cantidad de sal que se consume diariamente, del grado de yododeficiencia que exista en la zona y de las

pérdidas de yodo que existan entre el productor y el consumidor. Se recomienda una yodación de 20-40 mg de yodo por kilo de sal. Existen otros factores como el consumo de comida bocigénica o la deficiencia de otros elementos como el hierro o el selenio que pueden disminuir la respuesta al suplemento yodado (Clar et al., 2002).

La yodación de la sal se empleó por primera vez en Suiza y en Estados Unidos en 1922, donde se obtuvieron los primeros resultados positivos en el tratamiento y la prevención del bocio endémico con sal yodada. Sin embargo, existen pocos estudios randomizados que hayan estudiado el efecto de la sal yodada sobre los efectos de la yododeficiencia poblacional, pero realizando una revisión en conjunto se objetiva una tendencia a la reducción del bocio y aumento de la yoduria (Clar et al., 2002; Wu et al., 2007).

Desde 1986 la yododeficiencia, tras la inanición extrema, se ha reconocido como la causa mas frecuente de retraso mental previsible en todo el mundo (Donnay, 2004).

En 1993, en Irán, se realizó un estudio determinando los coeficientes intelectuales (CI) de los escolares de zonas yododeficientes y comparándolas con la presencia de bocio y la función tiroidea. Se concluyó, que en situaciones de déficit leve-moderado, la función tiroidea y la exploración física pueden ser normales, mientras que existe un déficit en el desarrollo psicomotor y del CI (Azizi F et al., 1993). En un estudio realizado en Sicilia, comparando distintos test de inteligencia aplicados a niños de áreas con déficits de yodo diferentes, desde zonas con cretinismo endémico a zonas yodosuficientes pasando por déficits moderados, concluyeron que un número importante de niños presumiblemente normales, nacidos de madres de las áreas yododeficientes, presentaban defectos en la capacidad perceptiva visual y motriz (Vermiglio et al., 2004)

Se podría concluir que una deficiencia de yodo repercute en el cociente intelectual de los niños y hace que quienes han sufrido este déficit puedan ser menos inteligentes que los que han tenido un aporte adecuado (Muñoz, 2008).

Entre las diferentes acciones para conseguir la eliminación de la deficiencia de

yodo se plantearon las siguientes: llevar a cabo estudios para valorar la extensión actual de la deficiencia de yodo, implementar la yodación universal de la sal por medio de una legislación adecuada y controles de calidad, suplementar con tabletas de yoduro potásico la alimentación de las mujeres embarazadas y durante la lactancia y garantizar el aporte suficiente de yodo en la infancia en las zonas con déficit leve o moderado (Vila, 2002).

La yodación de la sal es una de las acciones más eficaces para la promoción de la salud (Arena, 2004) pero hasta el momento, a pesar del empeño de numerosos profesionales conocedores del problema y de su fácil solución, aquí en España no se ha logrado un compromiso firme y eficiente de las distintas administraciones (Vila, 2002).

2.2. SUPLEMENTOS YODADOS EN LA GESTACIÓN.

Durante la gestación, se incrementan las necesidades de yodo, porque aumenta la producción de T4 y a partir de la segunda mitad del embarazo existe un paso de yodo hacia el tiroides fetal (Morreale de Escobar et al., 2007).

Gracias a la experimentación animal podemos resaltar y extrapolar a humanos, varias ideas fundamentales para entender la problemática que se desprende de la yododeficiencia durante la gestación (Vila, 2008):

- La T3 tiene un papel fundamental en el desarrollo del cerebro fetal, y esta T3 que interacciona a nivel celular viene de la transformación de la T4 plasmática.
- El paso de T4 materna al feto es imprescindible e importante desde etapas muy tempranas de la gestación.
- La hipotiroxinemia materna en ratas, provoca una alteración en la migración neuronal fetal.
- Esta hipotiroxinemia puede ser debida a la yododeficiencia.

Los estudios realizados en embarazadas, que residían en una zona de deficiencia de yodo grave (África central, Zaire, Chile), indican que pueden tratarse de

manera adecuada mediante la suplementación de yodo, mejorando los parámetros de función tiroidea y previniendo el bocio y el cretinismo endémico (Glioner,1997). Otros estudios en zonas con yododeficiencias moderadas (principalmente en Europa), a pesar de que no encuentran diferencias significativas en la función tiroidea (niveles de T4L o de TSH), si que objetivan una tendencia a la disminución del incremento de los valores de TSH, del volumen tiroideo y otros signos de un estado nutricional de yodo adecuado (Pedersen et al., 1993; Liesenkötter et al., 1996; Glioner et al., 1995; Antongnateli et al., 2002; Fadeyev et al., 2003).

En España, un trabajo realizado por Morreale de Escobar y su equipo, si encontró diferencias significativas para los valores de TSH y T4L, tras la administración de 300 µg/día de yoduro potásico (De Santiago et al., 1999).

Se ha calculado que para mantener yodurias medias de 180 µg/l, el aporte diario de yodo en una gestante debe ser de 260-300 µg/día (Morreale de Escobar et al., 2003). Esta cantidad no se consigue sólo con sal yodada (Donnay, 2008), teniendo en cuenta que en el embarazo se suele disminuir el consumo de sal, y por esto se ha propuesto administrar suplementos yodados, normalmente en forma de comprimidos de yoduro potásico.

La cantidad de yodo a administrar depende de la yododeficiencia inicial. En zonas yodosuficientes será de 150 µg/ día, en cambio, en zonas con yododeficiencias leve-moderada, el suplemento yodado será de 200 µg/día (Morreale de Escobar, 2007; Glioner, 2007).

3. HISTOFISIOLOGÍA DEL TIROIDES.

Para comprender mejor las alteraciones tiroideas fisiológicas o patológicas que tienen lugar en la gestación, es necesario conocer previamente el metabolismo del yodo, el mecanismo de secreción, transporte y metabolismo de las hormonas tiroideas y los sistemas de regulación de la glándula.

La glándula tiroides es un órgano situado en la región anterior del cuello, debajo del hueso hioides y por arriba de la escotadura esternal (Nader, 2004). Con forma de

mariposa, consta de dos lóbulos simétricos adosados a ambos lados de la tráquea y unidos entre sí por la parte central de la glándula llamada istmo. Desde el punto de vista microscópico, la glándula está constituida por folículos cerrados de tamaño variable, revestidos de células epiteliales cilíndricas y llenos, en su mayor parte, de sustancia coloide.

3.1. Metabolismo del yodo.

El yodo resulta indispensable para la biosíntesis de las hormonas tiroideas. La fuente de yodo del organismo depende exclusivamente de la ingesta.

El yodo es absorbido en el intestino delgado proximal, tanto en forma orgánica como inorgánica. La liberación de yoduro, tras hidrólisis enzimática, se completa después en el hígado y el riñón. De este modo, el yoduro forma parte del "pool" de yoduro del líquido extracelular. Este yoduro a su paso por el torrente sanguíneo es captado por el riñón, tiroides, células gástricas y glándulas salivales, aunque a la práctica, la competencia se establece sólo entre riñón y tiroides. La eliminación del yodo se realiza en el riñón, el aclaramiento renal del yoduro es de unos 30-40 ml/min y no está relacionado con los factores humorales ni con la concentración de yoduro, lo que plantea una competitividad con el tiroides, independiente de la necesidades de dicha glándula.

La reserva intratiroidea de yoduro es la más importante del organismo, el aclaramiento de yoduro por el tiroides es de 8 ml/min y sí depende de la situación funcional de la glándula (Foz et al., 1995).

3.2. Síntesis de las hormonas tiroideas.

La función del tiroides consiste en elaborar T4 y triyodotironina (T3). El complejo mecanismo de biosíntesis de estas hormonas se puede resumir en:

- Captación del yodo plasmático mediante la bomba de yoduro de la célula tiroidea.
- Organización del yodo por medio de las peroxidasas.
- Yodación de los componentes tirosílicos de la tiroglobulina (TG), previamente

formada por la célula tiroidea, para la elaboración de monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT). Proceso dependiente de la enzima peroxidasa (Nader, 2004).

- Acoplamiento de las tirosinas para formar T3 y T4.
- Almacenaje de las hormonas en el coloide, junto con la TG.
- Captación de gotitas de coloide por la célula tiroidea y tras la rotura proteolítica de los enlaces TG-hormona tiroidea, liberación de ésta en la sangre. La tasa diaria de secreción de T4 y T3 es de 90 µg y 30 µg respectivamente (Neale et al, 2004).

3.3. Regulación de la función tiroidea.

La glándula tiroidea forma parte del sistema endocrino hipotálamo-adenohipófiso dependiente, por lo tanto su principal regulación funcional está vinculada a dicho eje mediante el sistema de retroalimentación negativa. La TRH hipotalámica estimula la producción de TSH. En respuesta de la TSH se producen T4 y T3. Otro aspecto importante es la autorregulación tiroidea, íntimamente relacionada con la cantidad de yodo del organismo; cuanto más yodo en la dieta menos capta el tiroides y a la inversa (Foz et al., 1996; Morreale de Escobar, 2004a). El paso limitante de la velocidad de producción de hormona tiroidea es el atrapamiento de yodo, que es de 80-100 µg/día (Neale et al., 2004).

3.4. Transporte de las hormonas tiroideas.

La T4 circula casi en su totalidad unida a distintas proteínas transportadoras, siendo las más importantes la TBG (75%), la pre-albúmina (TBPA) (20%) y albúmina (5-10%). La T3 es transportada casi en su totalidad por la TGB (Glioner, 1997a).

La acción biológica en los tejidos periféricos no la realizan las hormonas unidas a proteínas, sino la fracción libre, que supone un 0,02% del total de T4 y un 0,3% de T3 (Brent, 1997).

3.5. Metabolismo periférico de las hormonas tiroideas.

La T4 secretada por el tiroides realiza a nivel periférico una transformación en T3 (35%) y rT3 (T3 reversa; 35% con efectos metabólicos nulos). Este proceso se

lleva a cabo mediante la desyodación, realizado por tres tipos distintos de 5 'desyodasas (Glioner, 1998; Morreale de Escobar, 2004b):

- TIPO I: A nivel hepático, tiroideo y renal, da origen a la mayor parte de T3 circulante. Muchos factores obstruyen la actividad de la desyodasa tipo I, como el ayuno, la enfermedad, los glucocorticoides, medios de contraste a base de yodo y tratamientos como el propranolol o el propiltiouracilo. La desyodasa tipo I requiere selenio para su funcionamiento, los individuos con déficit de este oligoelemento padecen bocio y bajos niveles de hormona tiroidea (Brent, 1997).
- TIPO II: Actúa en el sistema nervioso central, hipófisis, grasa parda y placenta, aportando selectivamente T3 a los tejidos.
- TIPO III: Localizada a nivel de sistema nervioso central, placenta y piel. Inactiva la T3 y transforma la T4 en rT3 (T3 invertida). Esta enzima tiene un papel importante en la protección del cerebro y el feto frente al exceso de hormona tiroidea.

3.6. Mecanismo de acción de las hormonas tiroideas.

El mecanismo de acción de las hormonas tiroideas en los tejidos periféricos no está totalmente aclarado, pero juegan un papel fundamental en el metabolismo de la mayor parte de las células (síntesis de proteínas, activación mitocondrial, regulación del intercambio celular) y en el proceso de crecimiento y desarrollo de todos los órganos, especialmente del cerebro. La forma biológicamente activa es la T3, la cual deriva mayoritariamente de la conversión periférica de T4. Los diversos procesos metabólicos explicados están adaptados para regular la conversión de T4 a T3 y preservar T3 en los tejidos primordiales, como el cerebral, cuando la producción de hormona tiroidea es escasa (Brent, 1997).

4. CAMBIOS EN LA FUNCION TIROIDEA DURANTE LA GESTACION.

4.1. FISIOLÓGÍA TIROIDEA MATERNA.

Los cambios hormonales y metabólicos que se producen durante la gestación, alteran de forma importante la función tiroidea. Se dan un conjunto de sucesos que pueden actuar independientemente, sinérgicamente o antagónicamente unos de otros,

y en diferentes momentos de la gestación, con la finalidad de adaptar la función materna a los requerimientos tanto maternos como fetales. Estos cambios, pueden ser transitorios o por el contrario, persistir durante toda la gestación. Los cambios más importantes son:

4.1.1. Alteraciones de las proteínas transportadoras de hormona tiroidea.

Las hormonas tiroideas se unen a tres proteínas transportadoras: la TBG que es la principal y se encarga del transporte del 75% de T4; la albúmina y la transtiretina o pre-albúmina. Debido a la gran fracción de la hormona tiroidea circulante unida a las proteínas séricas, los cambios de estas proteínas influyen significativamente en las mediciones del total de esta hormona (Brent, 1997).

Durante la gestación y debido al estímulo estrogénico existente, la TBG aumenta su concentración en suero. Existen varios factores concomitantes: se incrementa su producción a nivel hepático, se alarga la vida media de la proteína y su unión con T4 es más estable (Burrow et al., 1994). Este aumento será progresivo a partir del inicio de la gestación hasta la mitad de la misma, donde se estabiliza hasta el final. La concentración prácticamente se duplica en comparación con el nivel previo al embarazo. Las otras dos proteínas prácticamente no varían.

4.1.2. Alteraciones en los niveles hormonales de T4 y T3.

Concentración de hormonas totales: El aumento en la concentración sérica de TBG produce un aumento de la concentración total de T4 y T3 en suero. La TBG es mucho más afín a T4 que a T3. Como consecuencia directa del aumento de TBG, existe un aumento de T4T (Molich, 2002). La T4 se une a la TGB en una proporción de 1/3 y es necesario mantener esa proporción sin que varíe la cantidad de T4L remanente. Para conseguir mantener este equilibrio, en las primeras etapas de la gestación la TBG y la T4 están continuamente fluctuando, pero con tendencia a aumentar.

Cuando se corrija este nuevo estado metabólico y se estabilicen los niveles plasmáticos de TGB, la producción de T4 también se estabilizará. El cociente T3/T4 no

debe variar, si varía es señal de alteración tiroidea, como la deficiencia de yodo (Glioner, 1999).

Concentración de hormonas tiroideas libres: Las gestantes se mantienen eutiroideas durante la gestación. Existe un pico fisiológico transitorio de T4L en el primer trimestre, causado por las altas concentraciones de HCG, necesario para el correcto desarrollo del córtex fetal (Morreale de Escobar, 2003; Lavado et al., 2003). Después en el tercer trimestre, su concentración puede disminuir ligeramente (Brent, 1997).

4.1.3. Metabolismo del yodo.

Durante la gestación aumentan las necesidades de yodo diarias, pues se incrementa su recambio metabólico. Aumenta el volumen del filtrado glomerular, y con este el aclaramiento de yodo. Esto hace disminuir los niveles sanguíneos de yodo y provoca una estimulación de la excreción tiroidea (García et al., 2005). Más tarde durante la gestación, cuando la placenta tiene mayor función, se inicia el paso transplacentario de yodo hacia el feto. Esto también contribuye a disminuir las concentraciones sanguíneas maternas (Glioner, 1997a). Ese decremento en la concentración de yoduro en plasma se relaciona con un incremento en el tamaño de la glándula tiroides en casi un 15% de las gestantes (Neale et al., 2004). Si en condiciones normales la ingesta diaria de yodo debe ser de 100-150 µg/ día, en la gestación esta debe aumentar a 250-300 µg/día (Velasco, 2007a).

4.1.4. Control del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. Papel de la HCG.

En general, el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides funciona con normalidad durante la gestación, aunque es posible que la situación de hiperestrogenismo influya en el mecanismo de retroalimentación (Glioner, 1997a).

El embarazo produce una variación en la concentración de TSH que generalmente permanece dentro de los límites normales. La TSH es significativamente menor en el primer trimestre en comparación con los niveles en el segundo y el tercero, incluso algunas gestantes presentan supresión de TSH, con concentraciones

inferiores a lo normal, en etapas tempranas de la gestación, debido a la acción de la gonadotropina coriónica (HCG).

La gonadotropina coriónica humana, tiene una subunidad β idéntica a la de TSH. En el primer trimestre de gestación, cuando los niveles de HCG están más altos, esta subunidad β interacciona con los receptores de TSH, provocando una disminución transitoria de la TSH y un aumento también transitorio de los niveles de T4L. Este aumento transitorio suele ser de corta duración y no es fácil detectarlo. Existen casos individuales donde la HCG aumenta más y durante más tiempo y donde sí pueden existir signos clínicos de hipertiroidismo (gestación gemelar, hiperemesis gravídica). La HGC actúa como regulador del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides en un período transitorio al inicio de la gestación. Esto hace que en al menos un 20% de las gestantes se encuentren valores de TSH en el límite inferior de normalidad (Nader, 2004). La T4 materna es importante en el primer trimestre, un aumento de TBG circulante produce mayor demanda de hormona tiroidea para mantener el nivel de T4L. La HCG produce una estimulación rápida de los niveles de T4 requeridos para el desarrollo del feto por encima de las necesidades maternas (Brent, 1997).

Este mecanismo es un ejemplo de cómo el feto impone al sistema endocrino materno unas condiciones específicas para su óptimo desarrollo, asegurándose así la provisión de T4L necesaria, quedando temporalmente sobrepasados los mecanismos endocrinos habituales (Glioner et al., 1990; Brent, 1997; Glioner, 1997a; Morreale de Escobar, 2004a). En la segunda mitad de la gestación, la TSH se estabiliza en niveles normales, y sólo si existe un déficit de yodo o alteraciones autoinmunes tiroideas, existirá un estado de hiperestimulación tiroidea, que se traducirá en un aumento de TSH.

4.1.5. Tiroglobulina (TG).

La TG es la principal proteína con yodo en el tiroides y también una forma de almacenamiento de hormona tiroidea. El almacenamiento de TG permite que el tiroides continúe su secreción hormonal a pesar de deficiencias transitorias de yodo en el ambiente.

La concentración de TG sérica refleja el contenido de TG tiroidea, pero no se relacionan con la concentración sérica de T3, T4, HCG o yodo. Si hay una asociación directa entre la TG y el volumen tiroideo, a más volumen más concentración de TG. El volumen tiroideo durante la gestación sí está estrechamente relacionado con el consumo de yodo (Brent, 1997).

4.1.6. Actividad de la 5-desyodasa.

El aumento de la actividad de la desyodasa III a nivel de la placenta humana, disminuye la cantidad de T4L circulante (Glioner, 1997b).

Todos estos fenómenos de estimulación constituyen el mecanismo de adaptación fisiológica de la función tiroidea al embarazo. Estos procesos no son patológicos per se, pero constituyen una carga extra para la glándula tiroides, ya que crea la necesidad de una compensación rápida mediante aumentos en la producción hormonal, pues la mayoría de los fenómenos de estimulación se producen en el primer trimestre de gestación. Es difícil lograr una determinación cuantitativa precisa del aumento de las necesidades hormonales. Es posible que se deba a variaciones individuales entre pacientes. Con base a cálculos teóricos, se necesita un aumento global de 40-60% en la producción hormonal, con respecto a los valores basales, para lograr el nuevo nivel de estabilidad, después de los primeros 3-4 meses de embarazo (Glioner, 1997b).

4.2. FISIOLÓGIA TIROIDEA FETAL.

La glándula tiroidea fetal se forma de una eversion de la faringe anterior en la línea media. Emigra en sentido caudal y alcanza su posición final a las 7 semanas de gestación. La forma bilateral es aparente a las 9 semanas y se inicia el atrapamiento activo de yodo hacia las 12 semanas. Hay pruebas de producción de T4 en la semana 14, pero no es hasta la mitad del embarazo, cuando se inicia una regulación de la producción tiroidea de T4 por la TSH fetal. Hacia las 20 semanas las concentraciones de TSH, T4, TBG y T4L fetales empiezan a aumentar, llegando a cifras de adulto a las 36 semanas de gestación. La T3 y T3L fetales siguen manteniéndose bajas hasta después del nacimiento, posiblemente por la elevada actividad de la desyodasa III en

los tejidos fetales y útero-placentarios (Burrow et al., 1994).

4.2.1. Primera mitad de la gestación: cuando no existe función tiroidea fetal.

Se ha demostrado que ya en etapas muy tempranas de la gestación (6 semanas) existen hormonas tiroideas a nivel de los tejidos fetales (Contempré et al., 1993.), que éstos tejidos tienen receptores para dichas hormonas y éstas cumplen una función biológica activa, sobre todo muy importante a nivel del desarrollo del cerebro fetal. Estas hormonas tiroideas provienen de la T4 de origen materno (Nader, 2004; Morreale de Escobar, et al., 2004a).

El control de las concentraciones tanto de T4 como de T3 a nivel fetal viene dado por dos factores importantes:

- El funcionamiento de DII (desyodasa tipo II) y DIII (desyodasa tipo III) en los tejidos fetales y placentarios.
- La cantidad de T4 existente en sangre materna.

El paso de T4 materna a los tejidos embrionarios o fetales está principalmente regulado por DIII placentaria. La actividad de esta enzima es independiente de la función tiroidea materna y funciona como un “protector” del paso excesivo de T4 a los tejidos fetales y sus posibles consecuencias nocivas. A pesar de que las concentraciones de T4 son más de 100 veces menores en sangre fetal que en sangre materna, las concentraciones de T4L son, prácticamente iguales, esto es debido a que en el feto, las proteínas transportadoras de T4 son diferentes a las maternas y existen en menos cantidad. La actividad de DIII y la concentración de T4 fetal varía en función del desarrollo del feto y de forma programada e independiente del estado tiroideo materno. En los diferentes tejidos fetales, la concentración de T4L y T3 dependerán de la actividad de DII y DIII existentes tanto en piel, como pulmón, riñón y cerebro.

Así, si las enzimas reguladoras de la concentración de hormonas tiroideas fetales funcionan de forma pre-programada e independientemente de la función tiroidea materna, el único factor limitante será la concentración de T4 materna (Morreale de Escobar, et al., 2004a). La hipotiroxinemia materna, provoca menor paso

de T4 al feto y en consecuencia una hipotiroxinemia fetal, que se transformará en una disminución de T3L a nivel cerebral (por acción de DII) y esto provocará alteraciones en la migración neuronal y la estructura cortical fetal (Ausó, et al., 2004; Morreale de Escobar, et al., 2007).

4.2.2. Segunda mitad de la gestación: ya existe función tiroidea fetal.

La glándula tiroidea fetal inicia su función al final del primer trimestre siendo hacia la semana 10 de gestación cuando se inicia la síntesis de T4 fetal. En el segundo trimestre, coincidiendo con el desarrollo del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo fetal, aumentan las concentraciones de TSH en el feto, aunque el eje todavía está inmaduro y no funciona correctamente (déficit de retroalimentación negativa). Es hacia la 18-20 semanas de gestación, cuando el tiroides fetal tiene actividad y secreción hormonal, pero su función no basta para el complejo desarrollo fetal que sigue dependiendo del paso de hormona materna. Esta transferencia no se interrumpirá en toda la gestación (Morreale de Escobar, 2004b). La T4 materna sigue contribuyendo de manera muy importante a las cantidades de T4 y T4L fetales, que van en aumento hasta niveles comparables con los maternos al final de la gestación. Todavía no se conoce exactamente la función de esta TSH que se eleva conforme avanza la gestación y se mantiene elevada hasta el nacimiento donde disminuye de forma brusca. Se cree que el pico de TSH fetal al nacer, provoca un aumento de T4 y T3, que contrarresta el déficit de hormona de origen materno. En los lactantes prematuros no se objetiva este pico de TSH (Neale et al., 2004). Esto explica la hipotiroxinemia relativa que padecen los neonatos, al verse privados de la T4 de origen materno, mucho más acentuada cuando más prematuro resulte el parto (Ibrahim, 2007).

Todos estos cambios tiroideos, se consiguen sin dificultad cuando existe un aporte de yodo suficiente, pero no se obtienen cuando la función tiroidea está afectada o cuando el aporte de yodo es deficitario (Nader, 2004).

5. FISIOPATOLOGÍA DEL TIROIDES EN LA GESTACIÓN CON DEFICIENCIA DE YODO.

5.1. FISIOPATOLOGÍA MATERNA EN LA DEFICIENCIA DE YODO.

El yodo es un micronutriente esencial indispensable para la vida. Su importancia se debe a que sin él, no se pueden sintetizar las dos hormonas tiroideas: T4 y T3.

La deficiencia de yodo interfiere en la capacidad de la glándula tiroides para afrontar los cambios metabólicos que se presentan durante la gestación, lo que tiene importantes repercusiones en la función tiroidea tanto materna como fetal (Glioner et al., 1995; Morreale de Escobar et al., 2004a; Glioner, 2007).

Conforme la gestación progresa y aumentan las necesidades de yodo, la función tiroidea tiende a deteriorarse. La glándula pondrá en marcha mecanismos compensatorios para suplir este déficit, pudiendo llegar a situaciones de hipotiroidismo subclínico y aparición de bocio si éste se prolonga en el tiempo (Fadeyev, et al., 2003; Glioner, 2004).

Existen una serie de signos indirectos de puesta en marcha de estos mecanismos compensatorios que nos indican que la glándula tiroidea no está siendo capaz de adaptar su función a la nueva situación fisiológica de la gestación:

- Hipotiroxinemia relativa. Ya en situaciones normales, una vez pasado el pico fisiológico de T4L estimulado por la HCG, los niveles de T4L tienden a disminuir, aunque manteniéndose dentro de los límites normales. En situaciones de déficit de yodo, se pone en marcha la “autorregulación tiroidea”, iniciando la secreción preferencial de T3 en detrimento de la síntesis de T4. Cuando la síntesis de T4 disminuye, la porción libre de la misma desciende llegando a situarse por debajo o justo en el límite bajo de la normalidad, pudiendo disminuir la cantidad de T4 que pasa al feto y provocando un compromiso en el desarrollo cerebral fetal (Velasco, 2007a).
- Secreción preferencial de T3. En situaciones normales, el cociente T3/T4 no varía. En las situaciones de déficit de yodo, este cociente se ve aumentado, ya que la

glándula tiroidea aumentará la secreción de T3 (que sólo necesita tres moléculas de yodo), disminuyendo la de T4 (que necesita cuatro), para “ahorrar” sus recursos, ya que el “pool” de yodo intratiroideo se encuentra disminuido.

Las mujeres gestantes con deficiencia en la ingesta de yodo mantienen el cociente T3/T4 elevado durante toda la gestación. Así, la gestante consigue mantener un control metabólico en etapas cruciales de la gestación, pero pone de manifiesto una situación de carencia nutricional crónica en el aporte de yodo recibido, no exenta de efectos deletéreos en los tejidos embrionarios en desarrollo. Estos cambios debidos a la “autorregulación tiroidea”, no requieren cambios previos en la cantidad de TSH circulante, por lo que su medición en sangre materna no nos servirá para cribado de yododeficiencia (Morreale de Escobar, et al., 2007).

- Cambios en los niveles de TSH. Un aumento de TSH circulante ante la disminución de T4 sólo se observará en los casos en que exista deficiencia de yodo y la situación se prolongue en el tiempo o cuando otros factores interfieran directamente en la capacidad de la glándula de autorregularse, como la enfermedad autoinmune, el déficit de selenio, etc. (Morreale de Escobar, 2004b). Este aumento, que puede llegar a duplicar el valor inicial, no tiene porque rebasar los límites de normalidad (Gliener, 1997b).

- Cambios en la Tiroglobulina. La TG es la proteína a la que permanece unido el yodo a nivel glandular. Cuando en el embarazo normal, el aporte de yodo es insuficiente, la TG aumenta durante toda la gestación, sobre todo en el último trimestre, como forma de aumentar la captación de yodo y tener suficiente sustrato para la síntesis incrementada de la T4 necesaria. El aumento de TG viene asociado al aumento de secreción de TSH por parte de la hipófisis y al aumento del volumen de la glándula tiroidea con la posible aparición de bocio (Gliener et al., 1990; Burrow, 1990; Brent, 1997).

En la gestación normal aumenta el volumen tiroideo debido a la vasodilatación (intumescencia) de la glándula, observándose incrementos de 10-15% del volumen. En zonas con deficiencia de yodo este aumento es mayor, observándose incrementos de 20-30%, que se realiza de forma gradual, conforme avanza la gestación. Este

incremento se correlaciona con las pruebas bioquímicas de estimulación tiroidea descritas.

Tras la gestación, en función de que las necesidades de yodo disminuyen al disminuir las necesidades de T4, los parámetros bioquímicos tienden a volver a la normalidad, normalizándose generalmente a los 6 meses del parto. Pero en zonas con una ingesta de yodo marginal, el cociente T3/T4 puede permanecer aumentado, incluso si ha existido bocio, éste puede persistir. En estas zonas, el embarazo aparece como un factor de riesgo para parecer una alteración tiroidea permanente, explicándose en parte la mayor influencia de alteraciones tiroideas en el sexo femenino (Glioner, 1997a).

Se ha demostrado, que tras la suplementación de yodo en estas gestantes, los parámetros bioquímicos suelen normalizarse, desaparece la hipotiroxinemia relativa, se normaliza el cociente T3/T4, el aumento de TSH es menos pronunciado, la TG no varía y el incremento del volumen tiroideo es menos pronunciado. Si permanecen alterados, hay que sospechar otra causa adicional, como la alteración autoinmune, además del déficit de yodo, cómo causante del trastorno (Glioner, 1997b).

5.2. FISIOPATOLOGÍA FETAL EN LA DEFICIENCIA DE YODO.

En el caso de deficiencia de yodo, en la primera mitad de la gestación, existirá una hipotiroxinemia materna que provocará una disminución de la T4 fetal. Esta disminución de T4 que llega al feto, tiene como consecuencia directa una disminución de T3 intracelular que puede llegar a ser insuficiente para el desarrollo óptimo de la corteza cerebral (Morreale de Escobar, 2004a).

A partir de la segunda mitad de la gestación, cuando el feto ya tiene su propio eje tiroideo, y secreta sus propias hormonas, la hipotiroxinemia materna sigue siendo igual de nociva, pues aunque las funciones tiroideas materna y fetal son independientes, la función fetal no es suficiente para las necesidades existentes, además el tiroides fetal depende enteramente para su funcionamiento del yodo materno que pasa a través de la placenta. Los fetos tienen una función de protección frente a la hipotiroxinemia materna, estimulando su propio tiroides para intentar

aumentar la producción de T4, de manera que aumentarán la TSH fetal, la TG fetal para aumentar la captación de yodo y aparecerá bocio, con la intención de mantener los niveles de T4L fetales normales, aunque la madre los tenga bajos (Glioner et al., 1992). Los efectos negativos de la hipotiroxinemia materna durante esta segunda mitad de la gestación se acentúan si la causa que los produce (insuficiencia de yodo, anticuerpos antitiroideos, etc.) afecta también a la glándula fetal (Morreale de Escobar, 2004a).

6. AUTOINMUNIDAD ANTITIROIDEA Y GESTACIÓN.

Es posible encontrar anticuerpos antitiroideos, tanto antitiroglobulina como antiperoxidasa en mujeres sanas. Aunque estos títulos aumentan con la edad, no es despreciable el porcentaje (5-10 %) de mujeres en edad fértil que los presentan (Kalro, 2003; Poppe et al., 2004).

Los anticuerpos antiperoxidasa, los más prevalentes, dañan directamente las células foliculares del tiroides por activación de la cascada del complemento, provocando una destrucción tiroidea transitoria o permanente. La magnitud del incremento de anticuerpos se relaciona con la actividad de la enfermedad. La existencia de anticuerpos antiperoxidasa en sangre periférica indica enfermedad tiroidea o una alta probabilidad de que esta se encuentre en desarrollo (Brent, 1997).

La autoinmunidad tiroidea tiene un gran componente genético, se hereda como una característica autosómica dominante en las mujeres, en los hombres tiene escasa penetrancia. Mujeres con antecedentes familiares de este tipo de alteraciones autoinmunes, tienen un riesgo aumentado de positividad y deben ser estudiadas al inicio y durante la gestación (Streider et al., 2003).

Durante la gestación, el sistema inmunitario materno se autorregula a la baja para asegurar una mayor histocompatibilidad con los tejidos fetales. Así, las enfermedades autoinmunes suelen recurrir en el embarazo y los títulos iniciales de anticuerpos antitiroideos descienden a lo largo de la gestación. La prevalencia de los anticuerpos anti-TPO es de 5-15% de las gestantes (Brent, 1997; Glioner et al., 1999; Fadayeve et al, 2003).

Se ha relacionado la positividad para autoanticuerpos antitiroideos con: infertilidad, aumento de abortos espontáneos, riesgo de hipotiroidismo y aumento de complicaciones perinatales (Gliouer et al., 1994; Pop et al., 1999; Lazarus, 2005).

Entre los múltiples factores que pueden influir negativamente en la fertilidad, los procesos inmunológicos probablemente tengan un papel importante en la fertilización, implantación y el desarrollo placentario. La importancia clínica de la enfermedad autoinmune tiroidea en la fertilidad femenina es controvertida. Existen numerosos estudios (Roussev et al., 1996; Geva et al., 1997; Kaider et al., 1999; Poppe et al., 2002), pero que por su gran heterogenicidad a la hora de seleccionar casos y parámetros, son de difícil valoración conjunta. Pese a estas limitaciones, se concluye que probablemente exista una variable autoinmune todavía no bien definida como causa de infertilidad.

La autoinmunidad tiroidea es, en ausencia de yododeficiencia, la causa más frecuente de hipotiroidismo en las mujeres en edad fértil (Vanderpump, 1995; Hollowell et al., 2002). La implicación clínica del hipotiroidismo en las mujeres infértiles se entiende, ya que las hormonas tiroideas tienen efectos directos sobre las células de la granulosa, lúteas y el ovocito, interfiriendo directamente en la función ovárica. En el caso del hipotiroidismo subclínico, la ovulación y la concepción existen, aunque está demostrado que si la gestación sigue su curso, tienen más riesgo de abortos y parto pretérmino (Abalovich et al., 2002; Casey et al., 2005). No existe evidencia de que el tratamiento de estas mujeres con LT4 mejore su tasa de fertilidad al igual que lo hace en el hipotiroidismo franco (Poppe et al., 2003).

Los abortos precoces tienen múltiples etiologías como son las alteraciones anatómicas, endocrinas, genéticas y autoinmunes. A nivel tiroideo, tanto la hipofunción como la hiperfunción se han relacionado con un aumento significativo de la tasa de abortos y esta asociación disminuye tras el correcto tratamiento. La positividad para anticuerpos antitiroideos en mujeres eutiroideas también se ha asociado con un aumento en la tasa de abortos (Meccacci et al., 1999). Se han postulado diferentes teorías para explicar esta asociación (Gliouer, 2004; Negro et al., 2006):

- Los anticuerpos no son los responsables directos de los abortos, si no que

constituyen un marcador de un trastorno autoinmune subyacente, no bien definido y más generalizado.

- A pesar del eutiroidismo aparente, la presencia de anticuerpos antiperoxidasa indica insuficiencia o disminución en la posibilidad de la glándula para adaptarse al sobreesfuerzo que supone el embarazo y la gestante desarrollará un hipotiroidismo (franco o subclínico) durante el mismo. Los niveles altos de anticuerpos antiperoxidasa al inicio de la gestación aumentan hasta 20 veces el riesgo de padecer hipotiroidismo subclínico durante la misma (Glioner et al., 1994; Poppe et al., 2003; Strieder et al., 2003; Negro et al., 2006).

- Como la autoinmunidad provoca infertilidad, aquellas mujeres que finalmente consiguen gestación, suelen ser de mayor edad y esto podría ser la explicación del aumento de la tasa de abortos (Fadayevev, 2003).

En diferentes estudios, donde se ha controlado la actividad tiroidea a lo largo del embarazo en gestantes con anticuerpos antiperoxidasa positivos, para valorar si difiere de las embarazadas sin anticuerpos o si existe alguna asociación clara con complicaciones perinatales, se ha descrito que hay entre un 6-20% de gestantes con anticuerpos antiperoxidasa positivos y éstas al inicio de la gestación serán en su mayoría eutiroides (Glioner et al., 1994; Fadayevev et al., 2003). Existe una asociación entre la positividad de los anticuerpos y un incremento de la disfunción tiroidea durante el embarazo, aunque previamente fuese normal (Strieder et al., 2003; Lazarus, 2005). De las gestantes que desarrollan hipotiroidismo subclínico, hasta 31%, tiene los anticuerpos antitiroideos positivos. Incluso con valores de TSH dentro del rango de normalidad, ésta es significativamente más elevada en mujeres con anticuerpos que en las que no los presentan (Poppe et al., 2003; Casey et al., 2007).

Se ha relacionado la positividad para anticuerpos anti-TPO con un aumento de parto pretérmino (Negro et al., 2006). También se encontró relación con el déficit intelectual de los neonatos, sin que las madres tuvieran signos de hipotiroidismo subclínico (Pop et al., 1995; Haddow et al., 1999; Schlinenger et al., 2007).

No se discute la relación entre anticuerpos antiperoxidasa positivos y

predisposición para padecer tiroiditis postparto (Kämpe et al., 1990; Glioner et al., 1994; Prewmawardhana et al., 2000; Lazarus, 2005; Rashid et al., 2007), lo que sí está en controversia, es si la yodoprofilaxis en estas mujeres predispondría aún más a padecerla (Pedersen et al., 1993; Liesenkötter et al., 1996; Reinhardt et al., 1998; Norh et al., 2000). La tiroiditis posparto, cuya prevalencia es de 6-9% del total de gestantes y de un 25% para las gestantes con diabetes tipo 1, suele presentarse con una fase hipertiroidea transitoria, que se inicia entre seis semanas a seis meses posparto, con una fase hipotiroidea a continuación. La fase hipertiroidea tiene una duración limitada, de unas semanas a unos cuantos meses y se pueden usar β -bloqueantes para disminuir los síntomas, mientras que las tionamidas no son útiles. La fase hipotiroidea si suele requerir tratamiento, pero se suele poder interrumpir lentamente en unos 6 meses. Hay una tasa de recurrencia del 69% en la gestación posterior. Algunas mujeres quedan hipotiroideas de forma permanente tras una tiroiditis posparto, las que se recuperan volverán a presentar hipotiroidismo en el futuro (Nader, 2004).

Así, las mujeres con anticuerpos antiperoxidasa positivos tienen riesgo de padecer un hipotiroidismo a lo largo de la gestación. Este hipotiroidismo suele ser subclínico, y puede no dar sintomatología hasta años después el parto. Se ha propuesto el cribado sistemático en toda gestante de forma temprana con una determinación de los anticuerpos anti-TPO. Y si es positiva, se comprobaría la función tiroidea en los diferentes trimestres de la gestación (Glioner et al., 1994).

7. HIPOTIROIDISMO EN LA GESTACIÓN.

El hipotiroidismo franco, se encuentra en un 1-2% de las gestantes (Lao TT, 2005), y aumenta hasta el 2,5% si tenemos en cuenta el subclínico (Casey et al, 2005). Puede ser debido a: insuficiencia de yodo, siendo ésta la causa más frecuente (Neale et al., 2004), alteraciones autoinmunes como la enfermedad de Hashimoto o tras un tratamiento ablativo por la enfermedad de Graves. También existen fármacos que pueden interferir la absorción de yodo y T4 como el sulfato ferroso, el hidróxido de aluminio y el sucralfato o inhibir la síntesis de hormona tiroidea como el litio, los yoduros y las tionamidas (Nader, 2004; Rashid, et al., 2007).

Los síntomas del hipotiroidismo incluyen mayor aumento de peso, letargo,

intolerancia al frío, estreñimiento, pérdida de cabello y piel seca; algunas pacientes tendrán bocio. Desde el punto de vista bioquímico, la TSH estará aumentada con o sin una T4L baja. Aunque también existe el hipotiroidismo secundario donde la TSH estará normal o baja con la T4L baja. Con frecuencia se encuentran autoanticuerpos antitiroideos en estas pacientes (Montoro, 1997).

El hipotiroidismo durante el embarazo se ha vinculado con: pérdidas gestacionales, pre-eclampsia, desprendimiento prematuro de placenta, bajo peso al nacer, prematuridad y óbito fetal (Nader, 2004).

Es difícil establecer el diagnóstico exclusivamente a partir de observaciones clínicas. La prueba de laboratorio es la medición de TSH sérica, y si está elevada, la determinación del índice de T4L y una titulación de anticuerpos antiperoxidasa.

En el hipotiroidismo franco, el tratamiento con L-T4 debe iniciarse tan pronto como se haga el diagnóstico, con dosis iniciales entre 0,1-0,15 mg/día y debe ser ajustado cada 4 semanas hasta encontrar la dosis adecuada para mantener la TSH en el límite bajo de la normalidad. Hay autores que inician el tratamiento con dosis dos o tres veces superiores a la estimada durante 3-4 días, para conseguir de forma rápida los niveles deseados de T4 (Lao, 2005).

En mujeres que ya estaban diagnosticadas previamente al embarazo, y en tratamiento, normalmente necesitarán un incremento de dosis por lo que se recomienda elevar la dosis 1/3 tan pronto como se conozca la gestación y luego ir ajustándola según los valores de TSH (Alexander et al., 2004). Después del parto, la dosis de L-T4 debe reducirse hasta los valores previos al embarazo y es necesario medir la concentración de TSH en 6-8 semanas posparto, para verificar si el cambio de dosis ha sido correcto (Montoro, 1997).

Todavía no existe consenso sobre el tratamiento del hipotiroidismo subclínico.

8. HIPERTIROIDISMO EN LA GESTACIÓN.

El hipertiroidismo aparece en 2 de cada 1000 gestaciones, siendo en el 95% de los casos debido a la enfermedad de Graves-Basedow (Burrow, 1993; Metsman et al.,

1995; ACOG, 2002), aunque existen otras causas posibles como el nódulo tóxico solitario, el bocio multinodular tóxico, la tiroiditis de Hashimoto y el hipertiroidismo transitorio o el asociado a la hiperemesis gravídica.

El diagnóstico clínico es difícil, ya que la mayoría de los síntomas pueden aparecer en el curso de una gestación normal (nerviosismo, taquicardia, soplo sistólico, hipertensión arterial, piel caliente, insomnio, náuseas, vómitos etc...), sólo la oftalmopatía y la dermatopatía infiltrativa propias de la enfermedad de Graves nos guiarán en el diagnóstico, aunque no se relacionan con el grado de hipertiroidismo. La confirmación analítica mostrará aumento de los niveles sanguíneos de T4L y T3L con niveles de THS indetectables. Las inmunoglobulinas estimulantes del tiroides, propias de la enfermedad de Graves, pueden aparecer elevadas.

El hipertiroidismo no tratado tiene consecuencias adversas sobre la evolución fetal, con aumento de la incidencia de: bajo peso al nacer, parto prematuro, muerte fetal anteparto y pre-eclampsia, por lo que es importante controlar el hipertiroidismo de forma preconcepcional o diagnosticarlo y tratarlo lo antes posible (Molitch, 2002; Lao, 2005; Rashid et al., 2007).

El tratamiento médico es el de elección en la paciente gestante, siendo los derivados de la tionamida (propiltiouracilo y metimazol) igual de eficaces y con seguridad semejante. El metimazol atraviesa la placenta a una velocidad cuatro veces superior a la del propiltiouracilo, lo que resultaría un mayor efecto potencial en el feto. Parece que el uso del metimazol se asocia a aplasia cutis, atresia de coanas y fístulas traqueoesofágicas (Nader, 2004), pero los distintos estudios clínicos no han encontrado diferencias en la incidencia de estas embriopatías entre los dos fármacos (Mitsuda, et al.; 1992, Neale et al., 2004). Los efectos secundarios del propiltiouracilo son: exantema, prurito, hepatitis, síndrome similar al lupus, fiebre y broncospasmo. La agranulocitosis es rara, pero grave.

La yododeficiencia puede originar hiperfunción tiroidea a través de diferentes mecanismos patogénicos. Es importante diferenciar las alteraciones de la función tiroidea presentes en zonas de yododeficiencia no corregida de las que se producen, generalmente de carácter transitorio, tras la implantación de programas de

yodoprofilaxis.

En las zonas con yododeficiencia no corregida, la incidencia global de hipertiroidismo se duplica, fundamentalmente a expensas del bocio nodular tóxico, mientras que en las zonas con yododeficiencia en vías de corrección, la implantación de medidas correctoras de la yododeficiencia en áreas endémicas puede inducir un incremento transitorio de la incidencia de hipertiroidismo (hipertiroidismo inducido por yodo) que sucede fundamentalmente en la población adulta con bocios nodulares autónomos. Este hipertiroidismo inducido por yodo es más frecuente cuanto mayor es el grado de yododeficiencia previa y se corrige con el tiempo, en cuanto los niveles de yodo de la población se normalizan (Laurberg et al., 2006). En estos casos, es aconsejable tratar el hipertiroidismo si persiste, pero mantener el aporte de yodo. Este hipertiroidismo transitorio no cuestiona los beneficios de la profilaxis con yodo en zonas de yododeficiencia en la población general.

Las mujeres embarazadas se comportan de igual manera que la población general y no tienen más riesgo que ésta de hipertiroidismo al introducir suplementos yodados (Arena, 2007).

En el primer trimestre, el hipertiroidismo puede ser mediado por la HCG. Existen diferentes cuadros clínicos:

- La tiroxicosis gestacional transitoria, que se presenta entre las 8-14 semanas de gestación y tiene una prevalencia total del 2,4%. Puede ser sintomática, no existe crecimiento glandular y rara vez requiere tratamiento (Nader, 2004).
- La hiperemesis gravídica, es una complicación gestacional grave que se vincula a deshidratación y pérdida de peso. Se encuentra hipertiroidismo bioquímico en casi todas las mujeres, pero no existe bocio. El tratamiento suele ser de sostén sin necesidad de tomar propiltiouracilo (Metsman et al., 1995).
- La enfermedad trofoblástica gestacional. La mola hidatiforme y el coriocarcinoma se asocian a niveles de HCG extremadamente altos y se encuentra hipertiroidismo bioquímico en un 50% de las mujeres. El tratamiento del trastorno restablece la

función tiroidea, pero a menudo se requiere tratamiento con β -bloqueantes y tionamidas.

9. HIPOTIROIDISMO E HIPERTIROIDISMO FETAL.

La disfunción tiroidea en el feto normalmente pasa inadvertida. El hipotiroidismo fetal puede ser debido a diferentes causas:

- Hipotiroidismo congénito: la más frecuente, 1/4000 neonatos (85% de casos esporádicos). Son conocidas las consecuencias en el desarrollo intelectual del hipotiroidismo y la capacidad que un tratamiento a tiempo tiene de prevenirlo (Smallridge et al., 2001).
- Drogas antitiroideas: Se ha visto que existe un déficit transitorio de tiroxina en neonatos de madres en tratamiento con este tipo de drogas. Este déficit se corrige en pocas semanas y no se ha comprobado que cause daño alguno a nivel neuronal, habiéndose equiparado el CI de niños de madres en tratamiento con niños de madres sanas (Eisenstein et al., 1992).
- Prematuridad: Se ha constatado niveles bajos de T3 (triyodotironina) y T4 (tiroxina) en las primeras semanas de vida de los fetos prematuros. Esta hipotiroxinemia no es fisiológica y puede tener un efecto nocivo en el desarrollo intelectual de estos niños, por lo que debe ser paliada con tratamiento (Ibrahim et al., 2007).
- Hipotiroidismo materno-fetal: En casos de déficits maternos graves de la función tiroidea, el feto, a pesar de tener una función tiroidea normal, no es capaz de suplir la función tiroidea materna que le proporciona gran parte de tiroxina y entra en un estado de hipotiroxinemia e hipotiroidismo. Las causas de que la madre tenga una función tiroidea alterada son múltiples:
 - Hipotiroidismo materno conocido al que no se aumentan las dosis de L-T4 (levotiroxina) exógenas. Durante la gestación aumentan las necesidades de tiroxina en pacientes con tratamiento, incluso pudiendo llegar a doblar la dosis habitual. Este aumento de requerimientos suele ser transitorio y tras el embarazo la paciente suele volver a su dosis habitual (Alenxander et al., 2004; Rashid et al., 2007).

- Interacción de fármacos que alteren la función tiroidea (Montoro, 1997).
- Hipotiroidismo subclínico materno: Déficit de la función tiroidea materna, que acontece con la gestación, no conocida anteriormente y asintomática, que provoca un estado de hipofunción importante en la madre, hasta el punto que la capacidad autorreguladora materna no consigue mantener el estado eutiroideo y la paciente entra en hipotiroxinemia. Si la situación persiste y se agrava en el tiempo llegará a producir hipotiroxinemia fetal. Esta situación suele aparecer en gestantes con ingesta de yodo deficiente o en aquellas que tienen alteraciones autoinmunes a nivel glandular tiroideo..

Existe controversia sobre la necesidad de tratar el hipotiroidismo fetal si la madre es eutiroidea, pero si existe el diagnóstico de sospecha o se ha detectado bocio fetal se aplica tratamiento con tiroxina intraamniótica (inyección de 250-500 µg de Na-L-tiroxina a intervalos de 7-10 días a partir de la semana 29 de gestación).

- Hipertiroidismo: El paso de anticuerpos antitiroideos (antireceptor de TSH) en la enfermedad de Graves materna puede provocar un hipertiroidismo fetal. Hay que sospecharlo cuando la madre tiene unos niveles altos de autoanticuerpos y aparece retraso de crecimiento o taquicardia fetal. La tiroxicosis fetal mejora con el tratamiento con drogas antitiroideas aplicada a la madre (Fisher, 1997; Nader, 2004).

10. FÁRMACOS QUE INTERFIEREN EN LA FUNCIÓN TIROIDEA.

Varios fármacos, algunos de uso muy común en la gestación, pueden interferir en la función tiroidea (Brent, 1997; Nader, 2004):

- Fármacos que desplazan a T4 y T3 de las proteínas transportadoras, provocando un aumento de la concentración de T4L de forma transitoria y a largo plazo, una disminución de la T4T: furosemida intravenosa a altas dosis, salicilatos y heparina.
- Fármacos que estimulan el metabolismo hepático de las hormonas tiroideas: fenitoína, fenobarbital, rifampicina y carbamacepina.
- Fármacos que interfieren en la actividad de la desyodasa, inhibiendo la conversión de

T4 a T3: amiodarona, bloqueantes- β -adrenérgicos, glucocorticoides, propiltiouracilo y contrastes yodados.

- Fármacos que interfieren en la absorción de T4 en pacientes con tratamiento: sulfato ferroso, hidróxido de aluminio (dos fármacos muy utilizados en el embarazo), sulcrafato, colestipol y colesteramina.

Muchos medicamentos y diversos trastornos adquiridos pueden alterar los niveles séricos de TBG, que aumenta con: la hepatitis aguda, metadona, 5-fluoracilo, perfenacina y clofibrato y disminuye por: la cirrosis hepática, el síndrome nefrótico y medicamentos como: andrógenos, glucocorticoides y L-asparaginasa.

11. VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN LA MUJER GESTANTE.

El embarazo produce alteraciones significativas, aunque reversibles, que se detectan en la función tiroidea. Se producen cambios en la producción, circulación y distribución de las hormonas tiroideas. La interpretación de los estudios de laboratorio es potencialmente engañosa, además se complica más ya que muchos de estos factores influyen de manera distinta en las diferentes etapas de la gravidez (Brent, 1997).

El clínico debe comprender la naturaleza y magnitud de éstos cambios para distinguir correctamente a las pacientes con enfermedad tiroidea entre aquellas en quienes los cambios son parte de la adaptación y respuestas normales del embarazo.

En un embarazo normal se encuentran niveles totales de T4 y T3 elevados, por el aumento de la TBG, con TSH dentro de los límites normales y T4L normal. Hay que tener en cuenta si nos hallamos frente a una gestante yododeficiente, ya que los niveles de TSH en la yododeficiencia suelen ser algo más elevados que en la yodosuficiencia, y así mismo, si es una paciente con anticuerpos antitiroideos positivos, pues estos anticuerpos también originaran TSH más elevadas.

La medición aislada de TSH generalmente constituye una prueba eficaz de

detección en la población general:

- Si la TSH se encuentra elevada, hay que diferenciar dos situaciones: si la T4L es normal existe un hipotiroidismo subclínico, generalmente provocado por una tiroiditis subaguda. Se realizara seguimiento regular cada 4-6 semanas con T4L y medición de anticuerpos anti-TPO. Si la T4L está disminuida es un hipotiroidismo franco, que también se puede presentar con niveles de T4T y T3T disminuidos. En estos casos se debe iniciar el tratamiento de reemplazo con L-T4.

- Si la TSH está disminuida, también diferenciaremos distintas situaciones: si se produce en el primer trimestre y la T4L está normal o ligeramente elevada, puede tratarse de un embarazo normal con estímulo de la HCG del primer trimestre, o un hipertiroidismo subclínico, estas situaciones tienen que ser controladas repitiendo determinaciones de TSH y T4L cada 4-6 semanas hasta que los valores se normalicen. Si la T4L está francamente elevada podemos hallarnos ante una enfermedad de Graves-Basedow, la primera fase de una tiroiditis autoinmune o un nódulo autónomo. Para diferenciar las diferentes etiologías estarían indicadas la cuantificación de los anticuerpos anti-receptor de TSH (TSI) propios de la enfermedad de Graves y la ecografía tiroidea para descartar nódulos (Mestman et al., 1995).

Respecto a las mujeres con patología tiroidea ya conocida, la función tiroidea debe ser evaluada en su conjunto con TSH y T4L, ya que nos podrá diferenciar entre patología tiroidea, patología derivada de la mala dosificación del tratamiento tiroideo previo y evolución del tratamiento instaurado recientemente.

El cociente T3L/T4L es un valor que debe permanecer estable a lo largo de la gestación. El déficit de yodo previo al embarazo provoca que durante las primeras etapas del mismo, este cociente se eleve paulatinamente debido a la secreción preferencial de T3 respecto a T4. El aumento de este cociente sugiere que la ingesta de yodo no se adecua a las nuevas necesidades que supone la gestación (Calvo et al., 2002).

12. NECESIDAD DE CURVAS POBLACIONALES LOCALES EN GESTANTES.

El valor límite entre TSH normal y elevada es arbitrario, obtenido de los resultados de los estudios poblacionales, no de poblaciones de gestantes, pero es el que se suele utilizar para diferenciar una función tiroidea normal del hipotiroidismo subclínico (Surks, et al., 2005).

Teniendo en cuenta las características particulares del comportamiento de la TSH en la gestación (disminución en el primer trimestre debido a la HCG, actividad de la desyodasa II a nivel placentario, etc.) es difícil decidir si en la mujer gestante se deben utilizar los valores de TSH admitidos para el resto de la población. Por esto, hay autores que postulan la necesidad de crear curvas propias de TSH, T4T y T4L para los distintos trimestres de la gestación, diferenciando las distintas poblaciones gestantes en función de su ingesta de yodo (Haddow, et al., 2004; Dashe et al., 2005; Papi et al., 2007), aunque otros defienden utilizar los valores generales de la población, ya que no se ha demostrado que las mujeres con valores de TSH entre 2,5-4,5 mU/l tengan más riesgo de desarrollar hipotiroidismo, ni tampoco los potenciales riesgos/ beneficios del tratamiento de estas pacientes (Surks et al., 2005). Otros autores postulan que el punto de corte de la normalidad en gestantes en el primer trimestre, debería estar en 2,5 mU/l (Baloch et al., 2003; Mandel et al., 2005; Spencer et al., 2007).

El hecho de realizar curvas propias en cada trimestre de la gestación, permitiría catalogar a la gestante en función de la población a la que pertenece, con ingestas de yodo similares y con procesos fisiológicos iguales, pero habría que validar si estos nuevos valores son adecuados para tomar una decisión terapéutica (Vaidya et al., 2007) . Respecto al valor de T4L, no existe consenso sobre el significado biológico o patológico de la hipotiroxinemia relativa del embarazo (Casey et al., 2007), por lo que utilizar los valores de la población no gestante, sobre todo los valores inferiores, podrían aumentar el número de pacientes diagnosticadas de patología tiroidea sin serlo, o al contrario.

Así pues, existe controversia sobre cual es el valor bioquímico más adecuado para valorar la función tiroidea en la gestación.

La TSH aparece como la mejor prueba para valorar una disfunción tiroidea fuera de la gestación, donde en ausencia de clínica, un valor normal es suficiente para descartar patología. También es un buen marcador de patología tiroidea en la gestación, pero siempre y cuando la población gestante no sea yododeficiente (Mandel et al., 2005). El embarazo produce una variación en la concentración sérica de TSH, aunque normalmente permanece dentro de los límites normales. Hay que destacar el papel de la HCG en el primer trimestre que puede ocasionar una disminución de los niveles de TSH y un aumento de los de T4L (por su afinidad con el receptor de TSH), sin que estén todavía aclaradas las implicaciones fisiológicas que conlleva este cambio transitorio precoz, que se ha relacionado con el paso aumentado de LT4 materna hacia feto para la maduración del córtex neuronal fetal (Morreale de Escobar, 2004a). Esto provoca niveles bajos de TSH al inicio de la gestación, por lo que serían necesarias curvas trimestrales propias de la población gestante para un buen diagnóstico. Valores de 2,5 mU/l se han postulado como límite en el primer trimestre, mientras que para el segundo y tercer trimestre el valor sería de 4 - 4,5 mU/l según diferentes autores (Mandel et al., 2005). Otros autores consideran que esta hormona no es útil para usarla en la detección de hipotiroxinemia por deficiencia de yodo al inicio del embarazo, ni para valorar la función tiroidea de la gestante con enfermedad autoinmune (Morreale de Escobar et al., 2007).

La concentración de T4L, por debajo de límites normales, sería más representativa de la situación real, especialmente si tenemos en cuenta T4L y TSH en su conjunto. Existe una controversia sobre los rangos de normalidad de T4L en la gestación, pues no está aclarado si los mismos de la mujer no gestante son adecuados, ya que los cambios fisiológicos de la gestación (aumento de TBG, cambio en las concentraciones de albúmina, etc) pueden alterar estos valores sin que tengan connotaciones patológicas (Mandel et al., 2005). Varios autores han propuesto la necesidad de realizar curvas de normalidad en la población gestante y determinar los valores de los percentiles 5 y 95 (Smallridge, 2001).

Existen opiniones enfrentadas sobre si la hipotiroxinemia relativa, según los valores de la población general, es patológica o fisiológica. Se han realizado curvas de normalidad específicas para las distintas etapas gestacionales de TSH y T4L y

han encontrado que en la primera mitad de la gestación (hasta la semana 20) los niveles de normalidad de TSH (percentiles 2,5 y 97,5) son 0,08 mUI/l y 3,0 mUI/l respectivamente, y para la T4L 0,86 ng/dl y 1,9 ng/dl (Casey et al., 2007).

La T4T aparece como una hormona muy sensible a la hora de diagnosticar hipotiroxinemia en la gestación. Se sabe que el incremento de T4T al inicio de la gestación es de aproximadamente el 50% del valor de las no gestantes, y que después se mantiene bastante estable a lo largo de la gestación. Concentraciones de T4T por debajo de 100 nmol/l (7,8 µg/dl) indica hipotiroxinemia. El problema es que en los laboratorios actuales, no suelen existir los métodos adecuados para medir la T4T y sí para medir su fracción libre (Hollowell et al., 2005).

Los anticuerpos antiperoxidasa también se han postulado como marcador de alteración tiroidea o predisposición para hipofunción tiroidea. Se entiende que en mujeres afectas de este tipo de alteración autoinmune, la sobrecarga que supone la gestación sobrepasará la capacidad funcional y de respuesta de la glándula, por lo que su positividad sería razón de control exhaustivo de la función tiroidea durante los distintos trimestres de la gestación y puerperio (Brent, 1997; Glioner, 1998; Strieder et al., 2003).

La medición de T3L no es útil, dado que permanece en niveles normales incluso en casos donde la supresión de T4L es muy importante (Brent, 1997).

Los niveles séricos de TG reflejan su concentración intratiroidea. Suele aumentar en el embarazo y se relaciona directamente con el volumen tiroideo (que aumenta levemente en la gestación y de forma más acusada ante el déficit de yodo), pero no existe relación directa con las concentraciones de T4, T3, HCG o yodo. Además, puede estar influenciada por otras variables como: edad, presencia de anticuerpos antitiroideos, etc (Millón et al., 2000).

Los expertos que participaron en la reunión que tuvo lugar en Atlanta en el 2004 ("The impact of maternal thyroid diseases on the developing fetus: implications for diagnosis, treatment and screening") llegaron a la conclusión, que en una población yodosuficiente, o en aquella en la que se han instaurado suplementos yodados

durante la gestación, el método ideal de cribado sería la TSH inicial, y si está alterada realizar T4L y anticuerpos antitiroideos (Hollowell et al., 2005).

12. REPERCUSIONES PRENATALES DEL HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN LA GESTACIÓN.

Se conoce la influencia negativa que supone el hipotiroidismo no tratado durante la gestación. Aunque en un principio se pensó que las mujeres hipotiroideas eran estériles por definición, pues solían ser anovuladoras, pronto se constató que no era así, y que las mujeres hipotiroideas conseguían gestación igual que las eutiroideas (Abalovich, et al., 2002).

La mujer hipotiroidea que gesta tiene más riesgo de: aborto espontáneo, parto prematuro, enfermedad hipertensiva del embarazo, bajo peso al nacer, muerte anteparto y malformaciones fetales (Davis 1988; Leung, et al., 1993; Glioner, et al., 1994; Metsman et al., 1995; Abalovich et al., 2002). Todas complicaciones no deseables y evitables con un buen control y tratamiento tiroideo.

Respecto al hipotiroidismo subclínico, hay que aclarar si las mujeres que lo presentan tienen el mismo riesgo de padecer estas complicaciones. Si fuera así, hay que dilucidar si el tratamiento hormonal sería el tratamiento adecuado para evitarlas.

El primer estudio poblacional importante que midió las repercusiones gestacionales del hipotiroidismo subclínico fue el de Man y Jones en 1969. En éste, se valoraban en conjunto complicaciones como parto pretérmino, aborto espontáneo y malformaciones congénitas, encontrando una prevalencia global del 19,6% respecto al 12,2% de los controles. Estudios posteriores encontraron relación entre el HSC y riesgo de parto pretérmino (Glioner et al., 1994; Abalovich et al., 2002; Casey et al., 2005), aborto espontáneo (Glioner et al., 1991; Glioner et al., 1994; Abalovich et al., 2002), enfermedad hipertensiva del embarazo (Leung et al., 1993; Metsman et al., 1995) y desprendimiento de placenta normoinserta (Casey et al., 2005).

Si el déficit de T4L es muy importante, puede provocar la aparición de bocio

fetal que puede producir obstrucción de las vías respiratorias y complicar la gestación (Fisher, 1997).

También parece existir riesgo en mujeres eutiroideas pero con anticuerpos antitiroideos positivos para abortos espontáneos y parto pretérmino (Negro et al., 2006). Además, las mujeres con alteraciones autoinmunes tiroideas, aunque eutiroideas, corren el riesgo de convertirse en hipotiroideas durante la gestación (Pop et al., 1999). Es necesario descartar que las complicaciones relacionadas a la autoinmunidad sean debidas a la hipotiroxinemia que conlleva.

Hay que realizar estudios poblacionales controlados para valorar qué riesgo tienen realmente las mujeres con HSC de padecer estas complicaciones y en que grado. En algunos estudios, se ha relacionado el HSC con mujeres de más edad (Casey et al., 2005) por lo que es necesario descartar la edad como factor de confusión. Si se trata a estas mujeres con hipotiroidismo subclínico desde el inicio de la gestación y se mantienen eutiroideas durante todo el embarazo, el riesgo de sufrir estas complicaciones disminuye (Klein et al., 2001; Abalovich et al., 2002), pero no sabemos si el tratamiento se debe iniciar con la gestación o de forma preconcepcional (Lafranchi et al., 2005).

Independientemente de la gestación, también hay que destacar que hasta un 50% de estas mujeres, acabarán padeciendo un hipotiroidismo clínico a lo largo de su vida, con un tiempo medio de aparición de 5 años (Haddow et al., 1999).

13. REPERCUSIONES NEONATALES E INFANTILES DEL HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO Y EL DÉFICIT DE YODO EN LA GESTACIÓN.

En la primera mitad del siglo XX se descubrió, que el tratamiento con yodo de las mujeres fértiles de las zonas endémicas de bocio e hipotiroidismo, disminuía los índices de cretinismo, y ya en 1960, se objetivó que, en zonas con ingesta de yodo correcta, el tratamiento de reemplazo con L-T4 en mujeres con hipotiroidismo de causa autoimune también disminuía el porcentaje de niños nacidos con cretinismo (Lafranchi et al., 2005).

En 1969 Man y Jones publicaron que leves anomalías de la función tiroidea materna, que no provocaban clínica, también podían condicionar el desarrollo cerebral de la descendencia. Sugirieron que el hipotiroidismo leve materno se asociaba con valores de coeficiente intelectual (CI) más bajos en la descendencia estudiada con 4 y 7 años de edad. Posteriormente se publicó una comparación entre el CI de los niños de madres con anticuerpos antiperoxidasa positivos durante la gestación con niños de madres anti-TPO negativas, a los cinco años de edad. Encontraron que los niños con madres positivas para anticuerpos anti-TPO al final de la gestación, tenían valores de CI menores que los hijos de madres con anticuerpos negativos y que esta relación era independiente de la función tiroidea y la depresión postparto (Pop et al., 1995).

En 1999, Haddow et al. valoraron 62 mujeres con hipotiroidismo subclínico en la gestación (TSH media de $13,2 \pm 0,3$ mU/l y T4L de $0,71 \pm 0,1$ ng/dl) y las compararon con 124 controles con función tiroidea normal (TSH media de $1,4 \pm 0,2$ mU/l y T4L media de $0,97 \pm 0,07$ ng/dl). Estudiaron a los niños de estas mujeres entre los 9-11 años de edad, pareados por edad, sexo, y nivel intelectual de los padres, hallando índices de CI hasta 7 puntos por debajo en los niños de madres con HSC que en los niños de madres control. Objetivaron que un 19% de los niños de madres con HSC tenían un CI por debajo de 85, frente a un 5% de los niños de las madres control; y que dentro de las primeras, los niños de aquellas que habían recibido tratamiento sustitutivo durante la gestación, tenían valores de CI más altos, similares a los niños de las madres control. Los autores concluyeron que el HSC no diagnosticado puede afectar de manera adversa a los fetos y recomendaron el estudio de la función tiroidea durante el embarazo (Haddow et al., 1999).

Más tarde, en 2003, Pop et al. realizaron otro estudio sobre la hipotiroxinemia relativa en la gestación. En un seguimiento de 3 años, encontraron que los hijos de madres que habían sufrido hipotiroxinemia relativa en el primer trimestre de la gestación, tenían valores de CI menores que los hijos de las madres eutiroideas. Además objetivaron que si la hipotiroxinemia empeoraba conforme avanzaba la gestación, tenían CI inferiores y si trataban a estas mujeres con tratamiento sustitutivo, los CI mejoraban hasta equipararse con los de los niños de madres eutiroideas (Pop et

al., 2003).

Tras éstos, ha habido múltiples estudios que han relacionado la hipofunción tiroidea leve en la gestante (en sus múltiples formas de presentación, asociando hipotiroidismo subclínico, yododeficiencia, hipotiroxinemia, etc) con alteraciones en el desarrollo neurológico del feto. Mitchell et al. llegaron a la conclusión que los hijos de mujeres con TSH elevadas durante la gestación obtienen niveles de CI más bajos que los niños de madres control. Hasta el doble de niños de madres con HSC tendrán coeficientes intelectuales por debajo de una desviación estándar de la media, y hasta cuatro veces si son dos desviaciones estándar por debajo de la media (Mitchell et al., 2004). Otros autores relacionan la hipotiroxinemia materna con el autismo en la descendencia (Roman, 2007) o con déficit de atención con hiperactividad (Vermiglio et al., 2004). La disminución de CI en la descendencia se relaciona con el nivel de T4L en el primer trimestre (Morreale de Escobar et al., 2004b).

La transferencia de hormonas tiroideas de la madre al feto se mantiene durante todo el embarazo, pero resulta totalmente imprescindible en las primeras 20 semanas de vida intrauterina en las que el tiroides fetal no es funcionante. Las necesidades del embrión y el feto en edades tempranas de la gestación son claras (Contempré et al., 1993), porque la T4L materna es imprescindible para el proceso de desarrollo del sistema nervioso central del embrión, siendo el periodo crucial entre las semanas 11-14 (Morreale de Escobar, 2004b; Velasco López, 2007a). La hipotiroxinemia materna en la primera mitad de la gestación provoca cambios estructurales a nivel del córtex cerebral (Ausó et al., 2004; Lavado et al., 2003).

Parece existir evidencia clínica de que hay relación entre el déficit tiroideo mínimo o leve materno durante la gestación y la existencia de problemas de desarrollo neurológico y motor de la descendencia (Morreale de Escobar, 2003; Kooistra et al., 2006); pero no se sabe si las diferencias de CI persistirán con el tiempo en la adolescencia y etapa adulta. Por otro lado, no se sabe si el déficit neurológico que padecen los neonatos de madres hipotiroideas es consecuencia directa de la hipotiroxinemia o es debido a las distintas complicaciones que padecen durante la gestación (Casey et al., 2005); ni se han desarrollado estudios suficientemente

amplios para poder descartar con seguridad posibles factores de confusión: depresión materna postparto, edad materna, prematuridad, contexto sociocultural (Pop et al., 1999).

Estudios recientes han encontrado que la hipotiroxinemia relativa en el embarazo no tiene efectos perinatales adversos, por lo que indican que hay que ser cautos a la hora de cuestionarse su significado biológico (nivel de evidencia II) (Casey et al., 2007). Existen muchas otras preguntas sin respuesta como si la terapia con L-T4 en estas mujeres reduciría el riesgo de alteración en el desarrollo fetal, ni cuando es el momento ideal para iniciar el tratamiento, ni durante cuanto tiempo (Lafranchi et al., 2005).

En España, hay que destacar el estudio que ha valorado el CI de los escolares en función de su ingesta de yodo en escolares en Jaén, una zona con endemia bociosa leve-moderada, donde se relacionó inversamente el grado de yoduria con los índices de CI de los niños (Santiago et al., 2004).

14. NIVELES DE YODO EN LAS GESTANTES ESPAÑOLAS.

La población gestante es una población especial a tener en cuenta a la hora de valorar la situación de yododeficiencia en España, pues, por sus características metabólicas específicas, tiene distinto comportamiento que la población escolar, más usualmente estudiada.

Existen relativamente pocos estudios que han valorado la situación de yododeficiencia de las gestantes españolas. La primera aproximación al tema se realizó en 1995 en Cuenca, donde se midió la yoduria de 100 gestantes al término del embarazo y se hallaron más del 85% de yodurias por debajo de 100 µg/l, lo que refleja que esas gestantes eran claramente deficientes en yodo (Díaz et al., 2004).

En 1998, Escobar del Rey y Morreale de Escobar en Madrid, realizaron un estudio donde comparaban el perfil tiroideo a lo largo de la gestación en una zona con aparente deficiencia leve de yodo, entre gestantes que no tomaban ningún suplemento yodado con la dieta y las que sí. Concluyeron que la T4L de las mujeres sin

suplemento era menor que la de aquellas que sí tomaban yodo (De Santiago et al., 1999).

Tras este estudio, se han realizado otros en gestantes en Galicia (2001-2002), el Bierzo (2001), Asturias (2002), Cataluña (2002), Málaga (2003) y Alicante (2007) determinando yodurias que encontraron niveles medios indicadores de yododeficiencia leve-moderada, que mejoraba si la gestante tomaba suplementos yodados (Rodríguez et al., 2001; González et al., 2002; Domínguez et al., 2003; Díaz et al., 2004; Bonet-Mansó et al., 2007).

Analizando estos estudios globalmente, se puede generalizar afirmando que España es una zona yododeficiente, y que las medidas tomadas al respecto no suplían las necesidades más allá de la edad escolar, por lo que se recomendó el suplemento universal con yodo en las gestantes (Vila, 2002).

16. SEGURIDAD Y DOSIS DE LOS SUPLEMENTOS DE YODO.

En el mundo existen, incluida Europa, grandes áreas donde la ingesta de yodo habitual con la dieta es insuficiente para hacer frente a las necesidades aumentadas de la gestación. Para evitar estas consecuencias adversas todos los organismos oficiales: OMS (Organización mundial de la Salud), ICCIDD (Internacional Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders), UNICEF (United Nations International Children's Emergency Found), aconsejan una ingesta de yodo durante la gestación y la lactancia de unos 200-300 µg/día.

Diferentes estudios en la población general y en la población gestante, han intentado evaluar los riesgos y beneficios de implantar éstos suplementos yodados de forma universal. Los riesgos más importantes que existen cuando se inicia la ingesta de yodo en una población que previamente era yododeficiente son:

- Hipertiroidismo inducido por yodo, en el contexto de la activación de nódulos tiroideos que previamente no eran funcionantes (Delange et al., 2000; Laurberg et al., 2006).
- Agravamiento o inducción de la enfermedad autoinmune tiroidea (EAT), siendo en la gestante la tiroiditis postparto (TPP) (Kämpe et al. ,1990; Perderson et al., 1993; Kahaly et al., 1998; Guan et al., 2005).
- Hipotiroidismo. El mecanismo por el que la ingesta de yodo provoca un aumento en el número de casos de hipotiroidismo es todavía desconocido, pero existen diferentes mecanismos involucrados como la tiroiditis autoinmune, la autorregulación negativa (feed-back negativo) que inhibe la producción de hormonas tiroideas tras el aumento de los niveles de yodo o la apoptosis de las células foliculares del tiroides inducida por el aumento de los niveles de yodo (Kahaly et al., 1998; Delange et al.,2000; Laurberg et al., 2006).
- Cambio en el patrón de aparición del carcinoma tiroideo con aumento de la aparición de carcinoma papilar. Existe evidencia científica de que la introducción de suplementos yodados en zonas de yododeficiencia no aumenta la incidencia de cáncer de tiroides, aunque tampoco la disminuye (Delange et al., 2000; Arena, 2007).

- Hipertirotropinemia fetal, transitoria o no, debida al hipotiroidismo materno inducido por yodo (Nishiyama et al., 2004).

No todos los estudios en gestantes llegan a las mismas conclusiones, existiendo autores que refieren no haber encontrado aumento en la incidencia de EAT, ni aumento de los casos de hipotiroidismo o hipertiroidismo (Leisenköter et al.1996; Reinhardt et al., 1998; Nørhn et al., 2000; Caron et al., 2006; Berbel et al., 2007), mientras que otros si han encontrado relación entre la aparición de TPP o el hipotiroidismo y el aumento en la ingesta de yodo (Kämpe et al.,1990; Nishiyama et al., 2004; Guan et al., 2005).

La mayoría de los autores opinan que los beneficios de dar un suplemento yodado de forma correcta sobrepasan con creces los riesgos, y además, estos pueden ser prevenidos monitorizando a la población y ajustando las dosis necesarias sin sobrepasar la dosis máxima de ingesta total no superior a 500 µg/día (Caron et al., 2006).

Sólo sería controvertido el suplemento en mujeres con anticuerpos antitiroideos, donde si hay estudios con indicios claros de que puede acelerar o empeorar la enfermedad tiroidea autoinmune aumentando el riesgo de tiroiditis, sobretodo posparto (Kämpe et al., 1990; Pedersen et al., 1993; Delange et al., 2000; Guan et al., 2005 Laurberg et al., 2006), aunque existen otros autores que indican que no es así (Reinhardt et al., 1998; Nøhr. et al., 2000). Esto nos lleva a preguntarnos, si no es necesario, al suplementar de manera universal a todas las gestantes, la realización de cribado de autoanticuerpos al inicio de la gestación o de forma preconcepcional, para tener mas control y seguimiento de la función tiroidea en estas mujeres.

La dosis del suplemento yodado se tiene que adaptar al déficit existente en el área geográfica a tratar, teniendo como fin el conseguir ingestas diarias de 250-300 µg/día. Como es difícil realizar estudios poblacionales, si no tenemos la seguridad de estar ante una población yododeficiente, siempre es mejor tratar, cuando no se exceda de una ingesta máxima de 500 µg/día. La dosis de suplemento recomendada es de 150 µg/día de forma preconcepcional y de 200 µg/día durante la gestación y la lactancia (Glioner, 2007; Gallo et al., 2007; Velasco, 2007a; Morreale de Escobar,

2007).

Es importante iniciar el tratamiento tan pronto como sea posible para evitar la hipotiroxinemia del primer trimestre, ya que si el déficit previo es importante, se necesita un largo periodo de tiempo (un trimestre) para notar los efectos beneficiosos del suplemento (Glioner, 2007). El yodo ingerido no se acumula en el organismo, hay que aportar la cantidad necesaria todos los días, la que no se utiliza se excreta diariamente por la orina.

Todos los estudios realizados hasta la fecha en nuestro país, tanto en población de embarazadas como de escolares, concluyen que estamos en una zona de deficiencia de yodo leve-moderada. La prevalencia alcanzada en la población no hace coste-efectiva la puesta en marcha de cribados de yododeficiencia, además existiendo medidas profilácticas simples y de bajo coste, se hace innecesaria la implantación de métodos de rastreo poblacional, siendo la indicación de la suplementación universal para todas las gestantes (Velasco, 2007b). Además es necesario incentivar el uso de sal yodada y de aumentar la ingesta de alimentos ricos en yodo, como leche, lácteos, pescado, pan y agua. Es importante también, intentar captar a la mujer que planea el embarazo para iniciar la toma de yodo de forma preconcepcional (Gallo et al., 2007).

Al decir que la implantación de yodo en las gestantes se haga de forma universal, se incluye también a las gestantes con patología tiroidea previa conocida o aquellas en las que se diagnostica durante el curso de la gestación. Así, en mujeres con bocios nodulares normofuncionantes, se debe prescribir yodo, controlando que la paciente no haga un hipertiroidismo, y si lo hiciera, se trataría el mismo sin suspender el complemento yodado. En mujeres con enfermedad de Graves-Basedow en remisión o hipertiroidismo también se deben tratar con suplementos yodados además del tratamiento habitual (Arena, 2007).

17. NECESIDAD DE CRIBADO UNIVERSAL DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN LA GESTACIÓN.

Para valorar la necesidad o no de realizar un cribado gestacional o pregestacional de la función tiroidea (en busca de alteraciones subclínicas), hay que

responder a unas premisas previas. Hay que valorar si estas alteraciones subclínicas suponen una evolución desfavorable para la madre o el feto y si tienen una prevalencia suficiente como para suponer un problema poblacional. Asegurarse de que diagnóstico y su tratamiento precoz son beneficiosos para la madre y el feto o por el contrario resultan perniciosos y finalmente, tener un método de cribado válido y eficaz.

Hasta hoy, las diferentes instituciones (OMS, ACOG, AECC, etc) y los diferentes expertos mundiales no se han puesto de acuerdo a la hora de responder a estas cuestiones.

16.1. Prevalencia del hipotiroidismo subclínico en la gestación.

La prevalencia del hipotiroidismo subclínico es baja, en torno al 2-2,5% (Casey et al., 2005; Schlienger et al., 2007) y varía según zonas en función de la ingesta de yodo.

Se estima que, en USA, hay que realizar cribado en 4 millones de gestantes para diagnosticar y tratar un 0,3% de gestantes hipotiroideas (de las cuales la mitad ya se sabían hipotiroideas y estaban en tratamiento). Respecto a la autoinmunidad tiroidea, existen un 5-10% de mujeres en edad fértil que presentaran anticuerpos antitiroideos, pero no todas ellas desarrollaran enfermedad tiroidea (Poppe et al., 2004)

16.2. Relación del hipotiroidismo subclínico con repercusiones materno-fetales adversas.

Existen estudios que han encontrado relación del hipotiroidismo subclínico con: desprendimiento de placenta normoinserta, retraso de crecimiento intrauterino e hipertensión arterial inducida por el embarazo; así como con niveles de coeficiente intelectual inferiores en los hijos de madres con HSC que en los de madres eutiroides (Haddow et al., 1999; Mitchell et al., 2004; Casey et al., 2005). También se han encontrado estos resultados con gestantes con patología tiroidea autoinmune y con hipotiroxinemia sin elevación de TSH (Pop et al., 1995; Pop et al., 2003).

Para valorar si su diagnóstico y tratamiento precoz son beneficiosos para la madre y el feto, hay que diferenciar entre población yododeciciente y población yodosuficiente. Existe controversia sobre si la hipotiroxinemia relativa del embarazo es realmente fisiológica o patológica (Casey et al., 2007; Morreale de Escobar et al., 2007). En situaciones de deficiencia de yodo previas, sí es un marcador importante de patología tiroidea, mientras que en poblaciones yodosuficientes sería una situación fisiológica que no conllevaría patología tiroidea. No está claro si es necesario tratarla o no. Lo que si es necesario es dar suplementos yodados para paliar los posibles déficits nutricionales (Berbel et al., 2007).

Respecto al hipotiroidismo subclínico, parece que prácticamente todos los expertos concluyen que con valores de TSH por encima de 10 mU/l es necesario tratar ya que confirma una patología tiroidea subyacente, o si no, controlar a la gestante de forma exhaustiva. Con valores de TSH entre 4-10 mU/l las opiniones están más divididas. Las sociedades americanas ATA y AACE están a favor tanto del cribado universal en las gestantes y en la población general como del tratamiento con L-T4 del hipotiroidismo subclínico (Gharib et al., 2005), mientras que el consenso de expertos reunidos en Atlanta en 2004, basándose en la medicina basada en la evidencia, llegaron a la conclusión de que no existe suficiente evidencia científica para indicar ni el cribado universal, ni el tratamiento del hipotiroidismo subclínico (Mandel et al., 2005; Hollowell et al., 2005). Mientras que unos estudios encuentran que el HSC predispone a patología del embarazo, e incluso a alteraciones cognitivas en el neonato (Haddow et al., 1999; Klein et al., 2001; Ringel, et al., 2005), otros autores concluyen que no está demostrado que el tratamiento mejore el pronóstico tanto de madres como de neonatos (Surks, 2005; Casey et al., 2006), así pues, el HSC en sí mismo, no sería una patología que provoque problemas de salud, sólo un indicador de posible progresión al hipotiroidismo (2,6% en personas sin anticuerpos anti-TPO y 4,3% en personas con anticuerpos anti-TPO), por lo que sólo estaría indicado el seguimiento hasta que desarrollasen la enfermedad (Surks, 2005).

16.3. Necesidad de cribado y tratamiento.

No existen ensayos clínicos prospectivos aleatorios bien diseñados que

justifiquen el tratamiento del hipotiroidismo subclínico o la hipotiroxinemia relativa durante la gestación, por esto el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG, 2007) indica realizar pruebas tiroideas al inicio de la gestación o de forma pregestacional sólo en aquellas mujeres que tengan factores de riesgo de padecer alteraciones tiroideas (antecedentes familiares o personales de patología tiroidea, alteraciones autoinmunes, diabetes tipo1, abortos de repetición o infertilidad sin causa conocida, etc.). Hasta que no existan estudios prospectivos randomizados, lo razonable es tener un seguimiento de cada gestante (si tiene anticuerpos antitiroideos positivos, diabetes mellitus, etc.) y decidir tratamiento o no de forma individualizada.

Respecto a los posibles aspectos perniciosos del tratamiento con L-T4, el más prevalente (20%) es la posibilidad de un hipertiroidismo subclínico por exceso de dosis (Cooper, 2001; Papi et al., 2007). El exceso de hormona tiroidea provocaría un hipertiroidismo iatrogénico que clínicamente podría pasar inadvertido, ya que la mayoría de los síntomas pueden aparecer en el curso de una gestación normal (nerviosismo, taquicardia, soplo sistólico, hipertensión, piel caliente, insomnio, náuseas, vómitos etc.), pero que a la larga podría tener complicaciones graves como: aumento de la incidencia de bajo peso al nacer, parto prematuro, muerte fetal anteparto y pre-eclampsia (Lao, 2005; Rashid et al., 2007). La no evidencia de que el tratamiento sea beneficioso (no existen datos concluyentes sobre si la terapia con L-T4 en estas mujeres reduciría el riesgo de alteración en el desarrollo fetal) no supera el riesgo del tratamiento precoz aunque éste sea fácilmente controlable realizando análisis periódicos de función tiroidea cada 4-6 semanas.

Gran parte de expertos abogan por un cribado universal (Gharib et al., 2005; Casey, 2006; Vaidya, 2007), no sólo al inicio de la gestación, si no que sería incluso mejor realizarlo de forma preconcepcional, ya que las necesidades de T4 son críticas las primeras 5 semanas del desarrollo embrionario y este tiempo la mayoría de las pacientes no saben que son gestantes (Toft, 2004), pero actualmente no existe evidencia científica que justifique por el momento el elevado coste de poner en marcha este tipo de programas (ACOG, 2002; Lao, 2005; Abalovich et al., 2002; Glinoeer et al., 2007; Lazarus et al., 2004; Schlienger y Langer, 2007; ACOG, 2007). Sólo está aceptado el cribado selectivo en mujeres de riesgo. Para definir a una mujer de

riesgo, se basa en sus antecedentes personales (infertilidad, ciclos menstruales irregulares, patología autoinmune, abortos de repetición, malos antecedentes obstétricos como: retardo del crecimiento intrauterino, desprendimiento de placenta normalmente inserta, amenaza de parto pretérmino o hijos previos con déficits del desarrollo neuro-psico intelectual) y en sus antecedentes familiares (de patología tiroidea). Durante el transcurso de la gestación, existen situaciones por las que se debe sospechar patología tiroidea subyacente: pérdida gestacional inexplicable, anemia refractaria al tratamiento, pre-eclampsia de aparición temprana, aborto tardío o amenaza de parto pretérmino sin causa aparente que lo justifique, infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca congestiva y depresión anteparto o postparto (Lao, 2005).

JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN

Tras la reunión de expertos de la American Thyroid Association (ATA) Atlanta (2004), se llegó a la conclusión de que aunque no había evidencia científica de la necesidad de cribado universal de la función tiroidea en gestantes, ni para recomendar el tratamiento con L-T4 del hipotiroidismo subclínico o la hipotiroxinemia relativa en la gestación, ante el acumulo de datos que indican que estas situaciones pueden suponer riesgos al desarrollo fetal, se hace necesario diagnosticarlas y tratarlas (ATA, 2005).

Para que una recomendación de expertos (grado de evidencia 4) pase a ser una evidencia científica (grado 1) es necesario realizar estudios. Se plantearon diferentes tipos de estudio y propuestas de investigación:

- Estudios de intervención randomizados o en su caso observacionales porspectivos o casos-contrroles, examinando los riesgos y beneficios del tratamiento del hipotiroidismo subclínico y la hipotiroxinemia relativa durante la gestación.
- Conocer los niveles de las hormonas tiroideas en los distintos trimestres de la gestación, en las distintas poblaciones y con ingestas de yodo diferentes.
- Probar la fiabilidad y la efectividad de un test de cribado sencillo.
- Clarificación del estado nutricional real del yodo en las distintas zonas geográficas.

Según las propuestas de estudios e investigación de la ATA parece que no hay datos definitivos para tomar una decisión adecuada sobre temas tan importantes como el cribado del hipotiroidismo subclínico durante el embarazo, su tratamiento y posibles consecuencias. En este contexto, el primer paso de interés sería conocer la frecuencia de las alteraciones de la función tiroidea y su evolución a lo largo de la gestación, objetivo inicil que se planteó en este estudio.

Se enfocó como un estudio observacional para objetivar los niveles tiroideos de las gestantes. Se invitó a participar de forma consecutiva, conforme acudían a las consultas externas de Obstetricia del hospital, a las gestantes que no tenían recomendación de suplementos que incluyeran yodo en su composición.

Tras dieciocho meses de recogida de datos, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), ante la evidencia científica acumulada, indicó la conveniencia de la suplementación universal de las gestantes con yoduro potásico y la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, en su Proceso de Embarazo, Parto y Puerperio, también instauró la realización de dicha suplementación (www.csalud.junta-andalucia.es).

Nos hallábamos ante una ocasión excepcional. Continuando el estudio en embarazadas que recibían sistemáticamente suplementos yodados, nos encontrábamos con dos grupos de gestantes de la misma zona geográfica y en un periodo de tiempo próximo, con la única diferencia en la ingesta de suplementos yodados. Esta situación puede ser de difícil repetición, pues éticamente, debido a la evidencia científica, no va a ser posible realizar estudios randomizados para demostrar las ventajas o desventajas de suplementar con yodo a mujeres embarazadas de una población (Vila, 2008).

OBJETIVOS

OBJETIVOS

OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERALES:

- Estudiar los niveles de las hormonas tiroideas y su evolución a lo largo del embarazo en la población de estudio, así como la frecuencia de hipotiroidismo subclínico, hipotiroxinemia relativa y anticuerpos antiperoxidasa.
- Valorar si la introducción de suplementos yodados durante la gestación interfiere en los niveles de las hormonas tiroideas de las gestantes.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar los niveles de TSH, T4L, T3L en los diferentes trimestres de la gestación y en sangre venosa de cordón umbilical. Así como la relación entre la TSH y HCG en el primer trimestre.
- Valorar el grado de yododeficiencia en la población estudiada en base a los signos hormonales de hiperestímulo tiroideo (cociente T3L/T4L) y a los niveles elevados de TSH (mayores de 5mU/l) en sangre venosa de cordón umbilical del recién nacido.
- Estudiar la frecuencia del hipotiroidismo subclínico e hipotiroxinemia relativa.
- Estudiar la frecuencia de la enfermedad tiroidea autoinmune (positividad de anticuerpos anti-TPO).
- Estudiar la relación entre hipotiroidismo subclínico, hipotiroxinemia relativa y positividad de anticuerpos anti-TPO con los resultados adversos perinatales descritos en la literatura.
- Valorar los cambios provocados en las variables anteriores tras la introducción de suplementos yodados en la población de estudio.

SUJETOS Y MÉTODOS

1. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO.

1.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se realizó en estudio de cohortes. El estudio fue aprobado por los Comités de Ética e Investigación del Hospital General Básico de Baza y del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

1.2. ÁMBITO DEL ESTUDIO.

Las gestantes estudiadas corresponden a las que acudieron a las consultas externas de Obstetricia del Hospital General Básico de Baza, para control de la gestación, cuya población de referencia corresponde al área norte de la provincia de Granada, así como las zonas colindantes de Jaén y Almería, con un total de 2080 partos asistidos durante los tres años de estudio.

1.3. PERIODO DE ESTUDIO.

Se estudiaron a las gestantes que acudieron a la consulta desde enero de 2005 a diciembre de 2007.

1.4. POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Se estudiaron 559 mujeres remitidas desde su centro de Atención Primaria. Una vez separadas las que tenían criterios de exclusión, quedaron 547 mujeres. Las primeras 210 gestantes no tuvieron ningún suplemento yodado durante el embarazo. Tras dieciocho meses de recogida de datos, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), ante la evidencia científica acumulada, indicó la conveniencia de la suplementación universal de las gestantes con yoduro potásico y la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, en su Proceso de Embarazo, Parto y Puerperio, también instauró la realización de dicha suplementación (www.csalud.junta-andalucia.es), por lo que las otras 337 tomaron suplementos yodados en dosis pautadas por su médico en Atención Primaria: 258 (76,3%) 200 µg/día, 24 (7,1%) 150

$\mu\text{g}/\text{día}$ y 56 (16,6%) $100 \mu\text{g}/\text{día}$. Todas las pacientes que se les administró suplementos yodados lo iniciaron una vez que estaban gestantes entre las semanas 8 a 10 de gestación.

1.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Gestantes supuestamente sanas, según la anamnesis, que no presenten ningún tipo de patología evidenciable en el momento de la inclusión.
- Gestaciones simples.
- Gestantes eutiroideas o con hipotiroidismo subclínico en el momento de la inclusión.

1.6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Gestación múltiple.
- Antecedentes personales de patología tiroidea o detección de patología tiroidea durante el estudio (hipertiroidismo o hipotiroidismo clínico).
- Ingesta de fármacos que interfieran en el metabolismo del yodo (heparina, glucocorticoides, anticomiciales, bloqueantes- β -adrenérgicos, etc.). No se consideró la ingesta de suplementos de hierro ni hidróxido de aluminio como criterio de exclusión, ya que son de uso muy extendido entre las gestantes.
- Diagnóstico de mola hidatiforme.
- Otras endocrinopatías previas a la gestación.
- Dejar de tomar el suplemento yodado prescrito.

Las pacientes que durante el estudio tenían valores de función tiroidea anormales sugerentes de hipotiroidismo o hipertiroidismo franco según los valores del laboratorio de referencia para la población general, fueron avisadas telefónicamente y una vez se comprobó la persistencia de la alteración en la función tiroidea, fueron excluidas del estudio y derivadas para control tiroideo e iniciar tratamiento si era preciso. No se excluyeron del estudio aquellas pacientes con hipotiroidismo subclínico, ni las que presentaban hipotiroxinemia relativa sin alteraciones en la TSH, ni a las

gestantes que presentaron valores de anticuerpos antiperoxidasa elevados.

Para la evaluación de la función tiroidea se consideraron las siguientes posibilidades según los valores generales del laboratorio:

- Hipotiroidismo: TSH >5 mUI/l y T4L <0,65 ng/dl.
- Hipotiroidismo subclínico: TSH >5 mUI/l y T4L entre 0,65-1,90 ng/dl.
- Normalidad: TSH entre 0,26 - 5 mUI/l y T4L entre 0,65-1,90 ng/dl.
- Hipertiroidismo subclínico: TSH <0,26 mUI/l y T4L entre 0,65-1,90 ng/dl.
- Hipertiroidismo: TSH <0,26 mUI/l y T4L >1,10 ng/dl.

En total fueron excluidas del estudio 12 mujeres, cuatro que presentaron hipotiroidismo franco (las cuatro diagnosticadas en semana 10 de embarazo) y ocho que presentaron analítica compatible con hipertiroidismo en distintos momentos de la gestación.

1.7. VARIABLES CLÍNICAS ESTUDIADAS.

Se recogió información sobre:

- Edad de las gestantes.
- Paridad.
- Abortos previos.
- Edad gestacional, que se comprobó y corrigió si era preciso mediante datación ecográfica (ESAOTE MPX 796 FDII) en la primera visita al hospital.
- Semanas de gestación al nacimiento, distinguiendo entre prematuros (menos de 37 semanas de gestación) o gestaciones a término (37 ó más semanas de gestación).
- Tipo de parto, diferenciando: eutócico, vaginal instrumental o cesárea, e indicando si esta última fue realizada por riesgo de pérdida de bienestar fetal u otra causa.
- Test de Apgar al nacimiento, diferenciando los neonatos con valores menores de 4 al primer minuto y menores de 7 a los cinco minutos, como indicadores de depresión neonatal.

- Peso al nacer, concretando los percentiles 5 y 95 en función de las tablas confeccionadas para las diferentes edades gestacionales por la Sección de Medicina Perinatal de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (Santamaría R, et al., 1998).
- Enfermedad hipertensiva del embarazo. Se recogieron todas aquellas gestantes que tuvieron valores de tensión arterial repetidos mayores o iguales a 140/90 mmHg. Se recogió también la existencia de proteinuria significativa (mayor de 30 mg/dl) para diferenciar el diagnóstico de gestosis.
- Abortos: todas aquellas pacientes que tuvieron una interrupción natural de la gestación hasta las 20 semanas.
- Ingesta de suplementos de yodo, diferenciando tres grupos en función de la cantidad administrada (200 µg/día, 150 µg/día o 100 µg/día) que eran recomendadas por su médico de Atención Primaria y en ningún caso se modificó durante la gestación.

1.8. DETERMINACIONES DE LABORATORIO.

Tras explicar a las gestantes la naturaleza del estudio y dar el correspondiente consentimiento informado, se realizaron extracciones sanguíneas con objeto de determinar valores de la función tiroidea (TSH, T4L, T3L, anticuerpos anti-TPO), en distintas etapas de la gestación (semana 8 a 10, semana 13 a 16, semana 26 a 29 y semana 34 a 36) en función de la recomendación para los controles ordinarios de la función tiroidea en el embarazo en pacientes con disfunción conocida y en tratamiento (Montoro, 1997) y aprovechando los análisis rutinarios de control de gestación según el Proceso Asistencial Embarazo, Parto y Puerperio de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (2005). También se extrajo sangre venosa de cordón umbilical tras el alumbramiento para las mismas determinaciones.

Las muestras fueron procesadas, mediante centrifugación a 2000 xg durante 10 minutos y congelación posterior del suero remanente a -40 °C y posteriormente, remitidas al laboratorio del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, que es el hospital de referencia. Las determinaciones se realizaron conforme llegaban las muestras y los resultados se comunicaban al investigador inmediatamente, para poder informar a las gestantes en

caso de ser patológicos.

Para valorar la ingesta correcta de yodo previa y durante la gestación se midió la ratio T3L/T4L durante las diferentes etapas de la gestación (Calvo et al., 2002). De manera retrospectiva, también se valoró el porcentaje de TSH de cordón umbilical mayor de 5 mU/l (Millón, et al., 2000; Donnay, 2004; Vila, 2005). No se planteó realizar determinaciones de yoduria por no resultar accesible al estudio.

1.9. ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS SANGUÍNEAS.

Para el análisis de las muestras se utilizaron los siguientes preparados comerciales:

Para la determinación de TSH se utilizó el análisis inmunoradiométrico IRMA (RIA-gnost® hTSH, Schering España SA), con una sensibilidad de 0,03 μ UI/ml y un coeficiente de variación (CV) de 1,5-5,4 % tanto intra como inter-ensayo; con unos valores de referencia, percentiles 5 y 95, para TSH de 0,26 y 5,00 μ UI/ml respectivamente.

Para la determinación de T4L se utilizó el análisis inmunoradiométrico IRMA (RIA-gnost®FT4, Schering España, SA), con un límite de detección de 0,5 pg/ml y un CV de 3,3-8,15 % intra-ensayo y 5,0-14,9 % inter-ensayo y con unos valores de referencia de 0,65 ng/dl para el percentil 5 y de 1,90 ng/dl para el percentil 95.

Para la determinación de T3L se utilizó la misma técnica IRMA (RIA-gnost®FT3, Schering España SA) con un límite de detección de 0,6 pg/ml y un CV intra-ensayo de 3,3 - 6,7 % e inter-ensayo de 3,6-7,6 %. Los percentiles 5 y 95 de referencia del laboratorio fueron 1,61 y 4,50 pg/ml respectivamente.

Para la determinación de los anticuerpos antiperoxidasa se realizó el análisis de radioinmunoensayo (SELco® anti-TPO Medipan GMBH, Berlín, Alemania) con una sensibilidad de 6 U/ml, considerándolo positivo con valores mayores a 20 U/ml.

La determinación de HCG se realizó mediante la tecnología quimioluminométrica directa (sistema ADVIA Centaur CP, Siemens, Dublín, Irlanda) con una sensibilidad de

2 mUI/ml, rango de ensayo de 1000 mUI/ml, CV intra-ensayo de 2,8-3,9% y CV inter-ensayo de 4,4-5,6%.

Los valores de referencia del laboratorio se refieren a población general y no son específicos para población gestante.

2. ANÁLISIS DE DATOS.

Para la recogida de datos se utilizó una hoja con todas las variables motivo del análisis. Los datos fueron almacenados en una base informática tipo Access (Microsoft® Access, 2003).

El análisis de datos se hizo mediante un programa SPSS-14 para Windows (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc®).

2.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS DATOS

Se realizó un análisis descriptivo donde se calcularon: medias, medianas, desviaciones estándar, valores máximos y mínimos y percentiles 5 y 95 para todas las variables cuantitativas. Respecto a las cualitativas se determinaron su frecuencia absoluta y relativa. Se calcularon para las hormonas tiroideas la media y la mediana como medidas de posición central y la desviación típica, máximo, mínimo y los percentiles 5, 10, 25, 50, 75, 90 y 95 como medidas de dispersión.

Para comprobar la normalidad de las variables cuantitativas se siguieron las siguientes estrategias: 1- Se realizaron el test de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de Lilliefors y el test de Shapiro-Wilk. 2- Se comprobó que prácticamente el 100% de los valores estaban comprendidos entre la media \pm tres desviaciones estándar; y la asimetría de la curva en valor absoluto era dos veces el error estándar (EE) de la asimetría; y que la curtosis en valor absoluto era menor de 2 veces el EE de la curtosis. En caso de discordancia entre ambas aproximaciones se recurrió a la representación gráfica de las variables mediante histograma, gráfico QQ (frecuencia de un valor observado frente a z esperado suponiendo que la variable siguiese una distribución normal) y gráficos PP (percentiles de la distribución observada frente a los percentiles de la distribución esperada si siguiese una normal).

2.2 ANÁLISIS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS.

Se describió la evolución de TSH, T4L, T3L y cociente T3L/ T4L, a lo largo de la gestación, diferenciando entre las mujeres que habían tomado yodo y las que no lo habían consumido (grupos YODO+ y YODO- respectivamente), así como por la presencia de anticuerpos anti-TPO (grupos TPO+ y TPO-).

Para la comparación entre grupos se han utilizado el ANOVA y el test de Kruskal-Wallis en el caso de que la variable se alejase de forma importante de la normalidad.

La distribución de estas variables no fue normal excepto para la T3L en la semana 8-10 y 26-29, hallándose curvas asimétricas con asimetría derecha y curtosis positiva. No obstante, el tamaño muestral fue grande en todos los grupos (mas de 60), por lo que se puede asumir su normalidad, según se deriva del teorema central del límite.

Se calculó la frecuencia de hipotiroidismo subclínico e hipotiroxinemia relativa durante la gestación entre las mujeres que no tomaron suplementos yodados y las que sí los tomaron. Para las variables cualitativas se ha utilizado el test de Chi-cuadrado.

3. MÉTODO BIBLIOGRÁFICO.

Se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos electrónicas:

- La Cochrane Library, con inclusión del Registro Cochrane de Ensayos Controlados.
- Medline (Pub Med 1966 hasta 2008, Ovid 1966 hasta 2008).
- www.updatabase.com

Las palabras claves empleadas fueron: hipotiroidismo subclínico, hipotiroidismo y gestación, hipotiroxinemia y gestación, yodo y gestación, yodo y España, enfermedad tiroidea autoinmune y gestación, tiroiditis, yodo y deficiencia.

RESULTADOS

LISTADO DE TABLAS Y GRÁFICOS

1. Descripción de la población estudiada. Comparación de los grupos estudio (pág 81-84)

Tabla 1: Distribución de la población según autoinmunidad tiroidea.

Tabla 2: Autoinmunidad tiroidea en la gestación.

Tabla 3: Características epidemiológicas de los grupos estudiados.

Gráfico 1: Descripción de la población de estudio.

Gráfico 2: Distribución de las diferentes dosis de yodo.

Gráfico 3: Evolución de la autoinmunidad tiroidea en la gestación.

2. Definición de la población estudiada como yododeficiente (pág 84-86)

Tabla 4: Porcentaje de recién nacidos con TSH en sangre de cordón mayor de 5 mU/l y 15mU/l.

Tabla 5: TSH en sangre de cordón en función del sexo del recién nacido.

Tabla 6: TSH en sangre de cordón en función del tipo de parto.

Tabla 7: TSH en sangre de cordón en función del peso al nacer.

Gráfico 4: Cociente T3/T4 en de la gestación.

3. Estudio de las hormonas tiroideas

3.1. Evolución de la TSH en función de la HCG (pág 86-89)

Gráfico 5: TSH en función de la HCG en el grupo estudio TPO-.

Gráfico 6: TSH en función de la HCG en el grupo estudio TPO+.

Gráfico 7: TSH en función de la HCG en el grupo estudio TPO+/YODO+.

Gráfico 8: TSH en función de la HCG en el grupo estudio TPO-/YODO+.

Gráfico 9: TSH en función de la HCG en el grupo estudio TPO+/YODO-.

Gráfico 10: TSH en función de la HCG en el grupo estudio TPO-/YODO-.

3.2. Evolución de las hormonas tiroideas en la población de estudio (pág 90-95).

Tabla 8: TSH en la gestación.

Tabla 9: Porcentaje de mujeres con TSH por encima de la normalidad.

Tabla 10: T4L en la gestación.

Tabla 11: T3L en la gestación.

Gráfico 11: TSH media en la gestación.

Gráfico 12: Porcentaje de mujeres con TSH por encima de la normalidad.

Gráfico 13: Percentiles de TSH en la gestación en el grupo TPO-/YODO-

Gráfico 14: T4L y T3L en la gestación.

Gráfico 15: Hipotiroidismo subclínico e hipotiroxinemia relativa en la gestación.

3.3. Evolución de la función tiroidea alterada a lo largo de la gestación. Influencia de los suplementos yodados y la autoinmunidad tiroidea (pág 96-102)

Tabla 12: Evolución de las gestantes con hipotiroidismo subclínico en las semanas 8-

Gráfico 16: Paridad en las gestantes que se mantienen con hipotiroxinemia relativa a lo largo de la

10 de gestación.

Tabla 13: Suplementos de yodo y evolución del hipotiroidismo subclínico encontrado en las semanas 8-10 de gestación

Tabla 14: Evolución de las gestantes con hipotiroidismo subclínico en las semanas 13-16 de gestación.

gestación.

Gráfico 17: Paridad de las gestantes con hipotiroxinemia relativa que normalizan sus niveles de T4L a lo largo de la gestación.

Gráfico 18: Paridad en gestantes con hipotiroxinemia relativa en las semanas 26-29 de gestación que mantienen la hipotiroxinemia en las semanas 34-36.

Gráfico 19: Paridad en gestantes con hipotiroxinemia relativa en las semanas 26-29 de gestación que normalizan la T4L en las semanas 34-36.

3.4. Percentiles 5 y 95 de las distintas hormonas tiroideas en la gestación en la población de estudio (pág 101-103)

Tabla 15: Valores de las distintas hormonas tiroideas

4. Influencia de la ingesta de suplementos yodados en los niveles de hormonas tiroideas en la gestación (pág 103-114)

Tabla 16: TSH en la gestación en el grupo estudio TPO-/YODO-.

Tabla 17: TSH en la gestación en el grupo estudio TPO-/YODO+.

Tabla 18: T4L en la gestación en el grupo estudio TPO-/YODO+.

Tabla 19: T4L en la gestación en el grupo estudio TPO-/YODO-.

Tabla 20: T3L en la gestación en el grupo estudio TPO-/YODO+.

Tabla 21: T3L en la gestación en el grupo estudio TPO-/YODO-.

Tabla 22: Porcentaje de mujeres con T4L y T3L por debajo de la normalidad.

Tabla 23: Hipotiroidismo subclínico e hipotiroxinemia relativa en función del suplemento de yodo.

Gráfico 20: TSH en la gestación. Influencia de la introducción de suplementos yodados.

Gráfico 21: T4L en la gestación. Influencia de la introducción de suplementos yodados.

Gráfico 22: T3L en la gestación. Influencia de la introducción de suplementos yodados.

Gráfico 23: Hipotiroidismo subclínico en la gestación en función del a ingesta de yodo.

Gráfico 24: Hipotiroxinemia relativa en la gestación según la ingesta de yodo.

Gráfico 25: TSH en la gestación, según dosis de yodo.

Gráfico 26: T3L en la gestación, en función de las diferentes dosis de yodo.

Gráfico 27: T4L en la gestación según la dosis de yodo.

Tabla 24: T4L, T3L y TSH según las diferentes dosis de yodo.

5. Influencia de la autoinmunidad tiroidea en los niveles de las hormonas tiroideas en la gestación (pág115-117)

Tabla 25: TSH según la autoinmunidad tiroidea.

Tabla 26: T4L en la gestación en función de la autoinmunidad tiroidea.

Tabla 27: T3L en función de la autoinmunidad tiroidea.

Gráfico 28: TSH según la autoinmunidad tiroidea.

Gráfico 29: T4L en la gestación en función de la autoinmunidad tiroidea.

Gráfico 30: T3L en función de la autoinmunidad tiroidea.

6. Niveles de hormonas tiroideas en la gestación teniendo en cuenta los dos factores diferenciales: la autoinmunidad tiroidea y la toma o no de suplementos yodados en el embarazo (pág 118-127)

Tabla 28: TSH en los cuatro grupos de estudio.

Tabla 29: Percentiles de TSH para los distintos grupos en las semanas 8-10 de gestación.

Tabla 30: Percentiles de TSH para los distintos grupos en las semanas 13-16 de gestación.

Tabla 31: Percentiles de TSH para los distintos grupos en las semanas 26-29 de gestación.

Tabla 32: Percentiles de TSH para los distintos grupos en las semanas 34-36 de gestación.

Tabla 33: Percentiles de T4L para los distintos grupos en las semanas 8-10 de gestación.

Tabla 34: Percentiles de T4L para los distintos grupos en las semanas 13-16 de gestación.

Tabla 35: Percentiles de T4L para los distintos grupos en las semanas 26-29 de gestación.

Tabla 36: Percentiles de T4L para los distintos grupos en las semanas 34-36 de gestación.

Tabla 37: Percentiles de T3L para los distintos grupos en las semanas 8-10 de gestación.

Tabla 38: Percentiles de T3L para los distintos grupos en las semanas 13-16 de gestación.

Tabla 39: Percentiles de T3L para los distintos grupos en las semanas 26-29 de gestación.

Tabla 40: Percentiles de T3L para los distintos grupos en las semanas 34-36 de gestación.

Tabla 41: Porcentaje de hipotiroidismo subclínico en la gestación en función de la autoinmunidad tiroidea.

Tabla 42: Hipotiroxinemia relativa en la gestación en los cuatro grupos de estudio.

Gráfico 31: Evolución de la TSH en los cuatro grupos de estudio.

Gráfico 32: Percentil 50 de T4L en la gestación para los diversos grupos de estudio.

Gráfico 33: Percentil 50 de T3L en los diferentes grupos de estudio.

Gráfico 34: Hipotiroidismo subclínico en la gestación en los grupos de estudio.

Gráfico 35: Hipotiroidismo subclínico en mujeres TPO+.

Gráfico 36: Hipotiroxinemia relativa en la gestación en los cuatro grupos de estudio.

Gráfico 37: Evolución de la hipotiroxinemia relativa en la gestación para el grupo estudio TPO-.

7. Niveles de hormonas tiroideas en sangre venosa de cordón umbilical (pág. 128-130)

Tabla 43: Hormonas tiroideas en sangre venosa de cordón umbilical en la población total.

Tabla 44: Hormonas tiroideas de sangre venosa de cordón umbilical en el grupo estudio TPO+/YODO-.

Tabla 45: Hormonas tiroideas de sangre venosa de cordón umbilical en el grupo estudio TPO+/YODO+.

Tabla 46: Hormonas tiroideas en sangre venosa de cordón umbilical en el grupo estudio TPO-/YODO+.

Tabla 47: Hormonas tiroideas en sangre de venosa cordón umbilical en el grupo estudio TPO-/YODO-.

8. Repercusión de la función tiroidea materna en la evolución de la gestación, parto y recién nacido (pág. 131-133)

Tabla 48: Repercusión de la función tiroidea materna en la evolución de la gestación. Variables cualitativas.

Tabla 49: Repercusión de la función tiroidea materna en la evolución de la gestación. Variables cuantitativas.

Tabla 50: Repercusión de la función tiroidea materna en el tipo de parto y resultados neonatales.

ABREVIATURAS DE TABLAS Y GRÁFICOS

Ac: Anticuerpos.

D1: Extracción sanguínea realizada entre las semanas 8 y 10 de gestación.

D2: Extracción sanguínea realizada entre las semanas 13 y 16 de gestación.

D3: Extracción sanguínea realizada entre las semanas 26 y 29 de gestación.

D4: Extracción sanguínea realizada entre las semanas 34 y 36 de gestación.

EE: Error estándar.

HCG: Gonadotropina coriónica humana.

HSC: Hipotiroidismo subclínico.

n: Número.

n.s.: No significativo.

p: Percentil.

$p < 0,05$: Significación estadística.

RPBF: Riesgo de pérdida de bienestar fetal.

TPO+: Anticuerpos antiperoxidasa positivos.

TPO-: Anticuerpos antiperoxidasa negativos.

TSH: Tirotropina.

T3L: Triyodotironina libre.

T4L: Tiroxina libre.

T3/T4: Cociente T3-T4.

YODO+: Gestantes que han tomado suplementos yodados durante la gestación.

YODO-: Gestantes que no han tomado suplementos yodados durante el embarazo.

$x \pm ds$: Media \pm desviación estándar.

%: Porcentaje.

1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA. COMPARACIÓN DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO.

Un total de 565 mujeres comenzaron el estudio, 215 que no tomaron yodo durante la gestación y 350 que sí lo tomaron. Tras realizar las analíticas correspondientes a lo largo de la gestación se excluyeron 12 mujeres, 4 con analíticas acordes a hipotiroidismo franco y 8 con signos de hipertiroidismo y otras 6 mujeres se perdieron tras el reclutamiento y la realización de la primera analítica. Así el análisis estadístico se realizó sobre 547 mujeres, las primeras 210 (38,4%) no tomaron suplementos yodados durante el embarazo y las otras 337 (61,6%) sí (Gráfico1).

Entre las 337 mujeres que tomaron yodo: 257 tomaron 200 $\mu\text{g}/\text{día}$ de yoduro potásico, 24 gestantes tenían suplementos de 150 $\mu\text{g}/\text{día}$ y 56 mujeres tomaron 100 $\mu\text{g}/\text{día}$, suponiendo un 76,3%, 7,1% y 16,6% respectivamente (Gráfico 2).

Gráfico 1: Descripción de la población de estudio.

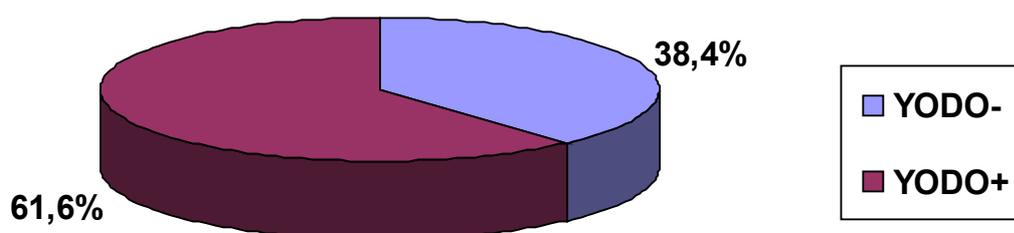
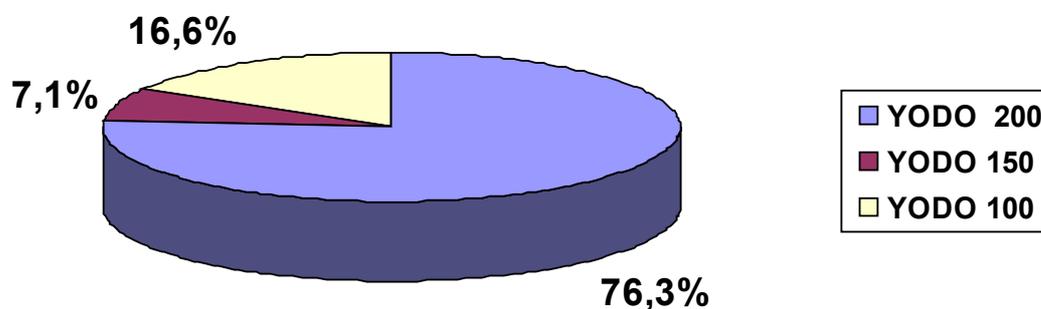


Gráfico 2: Distribución de las diferentes dosis de yodo.



Respecto a la autoinmunidad tiroidea, 42 mujeres presentaban autoanticuerpos antiperoxidasa (7,7% de la población estudiada).

Así, se distinguieron los siguientes grupos:

- Grupo con autoinmunidad tiroidea (TPO+): Formado por 42 gestantes (7,7%), de las cuales 16 (2,9%) no habían tomado yodo (grupo TPO+/YODO-) y 26 (4,8%) que habían ingerido suplementos yodados (grupo TPO+/YODO+).
- Grupo sin autoinmunidad tiroidea (TPO-): Formado por 505 gestantes (92,3%), de las que 194 (35,5%) no habían tomado suplementos yodados (grupo TPO-/YODO-) y 311 (56,9%) que se les administró suplemento de yodo (grupo TPO-/YODO+) (Tabla 1).

Tabla 1: Distribución de la población según autoinmunidad tiroidea.

TPO+/YODO+		TPO-/YODO+		TPO+/YODO-		TPO-/YODO-	
n	%	n	%	n	%	n	%
26	7,7	311	92,3	16	7,6	194	92,4

n.s.

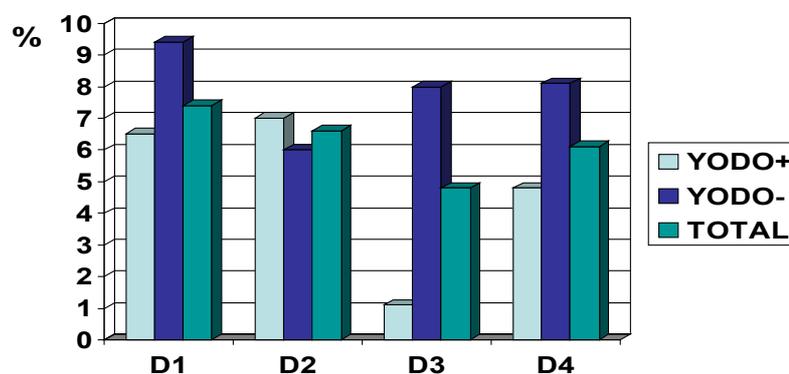
La frecuencia de mujeres con anticuerpos antiperoxidasa se mantuvo estable a lo largo de la gestación (Tabla 2).

Tabla 2: Autoinmunidad tiroidea en la gestación.

Momento de extracción	n	TOTAL %	YODO+ %	YODO- %
D1	16	7,4	6,5	9,4
D2	27	6,6	7	6
D3	9	4,8	1,1	8
D4	30	6,1	4,8	8,1

n.s.

Gráfico 3: Evolución de la autoinmunidad en la gestación



n.s.

La frecuencia de las diversas variables epidemiológicas estudiadas se muestran en la Tabla 3. No se objetivaron diferencias significativas, por lo que los grupos estudiados eran homogéneos respecto a las variables.

Tabla 3: Características epidemiológicas de los grupos estudiados.

Variabes clínicas	TPO+/YODO+	TPO+/YODO-	TPO-/YODO+	TPO-/YODO-
Edad media (rango)	28,8(15-35)	30,6(19-37)	28,7(15-41)	28,6(17-42)
Paridad	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
0	14 (53,8)	6 (40)	153 (49,2)	82 (42,7)
1	11 (42,8)	6 (40)	115 (37)	79 (41,1)
≥2	1 (3,8)	3 (20)	43 (13,8)	31 (16,1)
Abortos previos				
0	18 (69,2)	14 (87,5)	244 (79)	156 (80,4)
1	7 (26,9)	2 (12,5)	47 (15,2)	29 (14,9)
≥2	1 (3,8)	0 (-)	18 (5,8)	9 (4,6)
Fumadora				
si	4 (15,4)	4 (25)	69 (22,2)	48 (24,7)

n.s.

2. DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA COMO YODODEFICIENTE.

El porcentaje de niños con TSH en sangre de cordón mayor de 5 mU/l es 76,8%.

No existen diferencias significativas entre los grupos de estudio (Tabla 4).

Tabla 4: Porcentaje de recién nacidos con TSH en sangre de cordón umbilical mayor de 5 mU/l y 15mU/l.

GRUPO	TSH>5mU/l n (%)	TSH>15mU/l n (%)
TPO+/YODO+	13 (81,3)	1 (7,6)
TPO+/YODO-	8 (78,9)	1 (7,1)
TPO-/YODO+	128 (72,7)	17 (10,3)
TPO-/YODO-	77 (75)	6 (6,0)

n.s.

Los valores de TSH en sangre de cordón no fueron diferentes en función del sexo del neonato, el peso al nacer o el tipo de parto (Tablas 5,6 y 7).

Tabla 5: TSH en sangre de cordón en función del sexo del recién nacido.

Sexo	TPO+ TSH media mU/l (n)	TPO- TSH media mU/l (n)
Varón	7,71 (15)	9,23 (120)
Mujer	7,52 (12)	8,09 (137)

n.s.

Tabla 6: TSH en sangre de cordón en función del tipo de parto.

Tipo de parto	TPO+ TSH media mU/l (n)	TPO- TSH media mU/l (n)
Parto eutócico	7,24 (19)	8,82 (203)
Parto instrumental	12,65 (2)	8,80 (19)
Cesárea por RPBF	7,16 (6)	7,3 (25)
Cesárea electiva	- (0)	7,7 (10)

n.s.

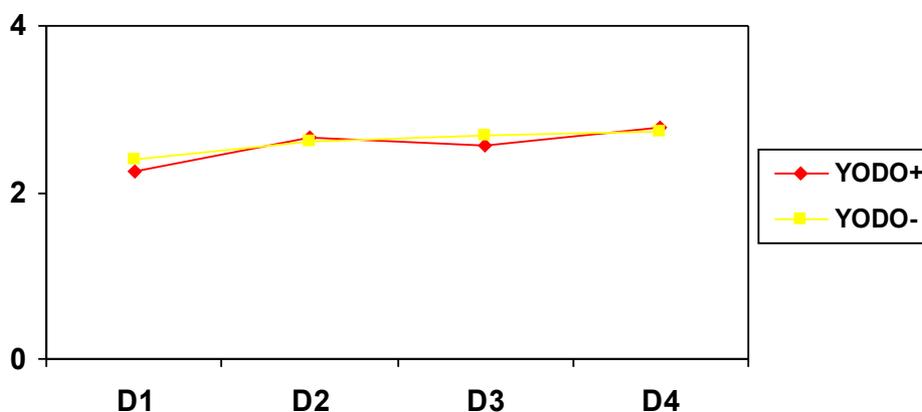
Tabla 7: TSH en sangre de cordón en función del peso al nacer.

Peso al nacer	TPO+ TSH media mU/l (n)	TPO- TSH media mU/l (n)
(<2500 g)	7,38 (3)	6,74 (8)
(≥2500)	7,66 (24)	8,63 (245)
(≤ p90)	7,93 (26)	8,71 (216)
(> p90)	6,47 (1)	7,18 (21)

n.s.

No existieron cambios significativos en el cociente T3/T4 a lo largo de la gestación entre las pacientes que tomaron suplementos yodados durante el embarazo respecto a aquellas que no tomaron (Gráfico 4).

Gráfico 4: Cociente T3/T4 en la gestación.



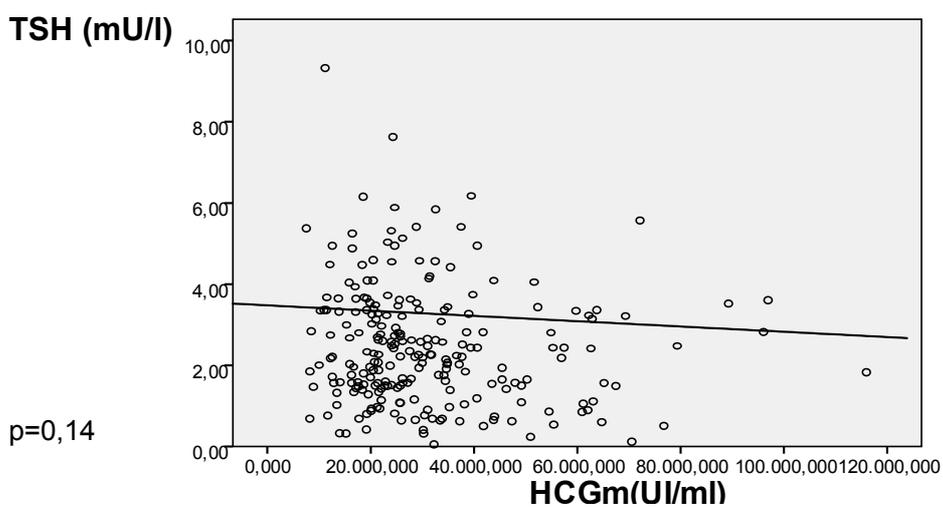
n.s.

3. ESTUDIO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS.

3.1. Evolución de la TSH en función de la HCG.

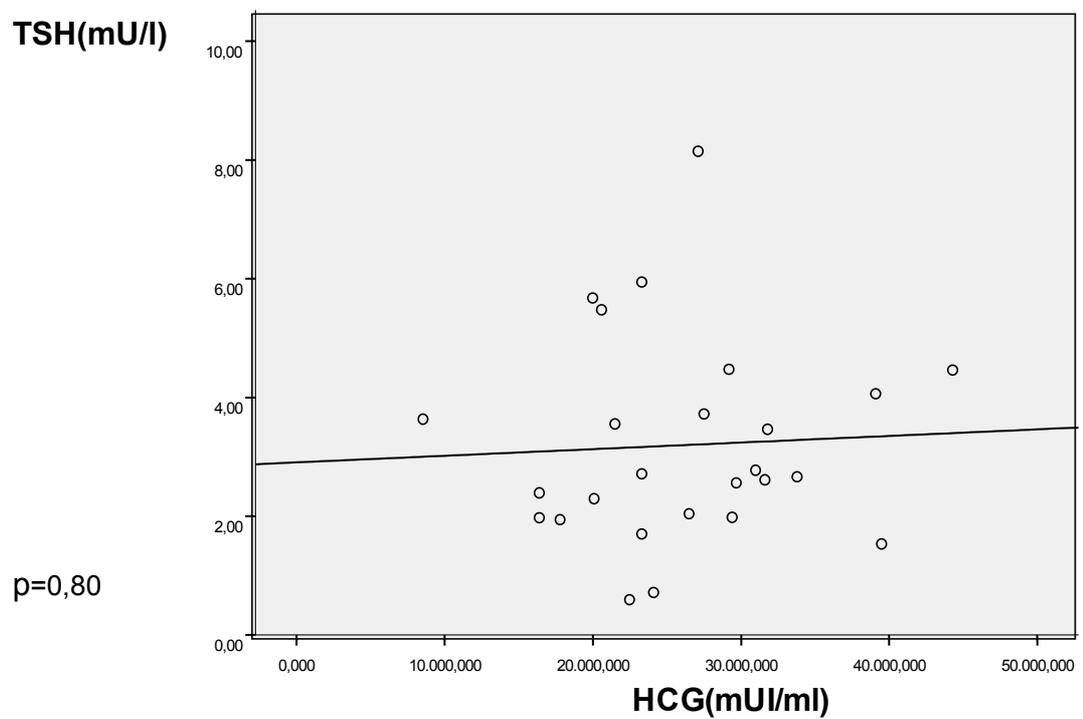
En la población sin autoinmunidad tiroidea (TPO-), existe una correlación inversa entre los valores de TSH y HCG con un coeficiente de correlación $-0,076$ (Gráfico 5).

Gráfico 5: TSH en función de la HCG en el grupo estudio TPO-.



En las mujeres con anticuerpos antitiroideos (TPO+) existe una relación directa entre TSH y HCG con un coeficiente de $+0,052$ (Gráfico 6).

Gráfico 6: TSH en función de la HCG en el grupo de estudio TPO+.



Cuando se distingue según si tomaban yodo o no, la gráfica en el grupo TPO+/YODO+ sigue manteniendo la relación directa entre HCG y TSH, en cambio, en el grupo TPO+/YODO- la gráfica vuelve a tener una relación inversa, semejante a las mujeres TPO- (Gráficos 7,8, 9 y 10).

Gráfico 7: TSH en función de la HCG en el grupo de estudio TPO+/YODO+.

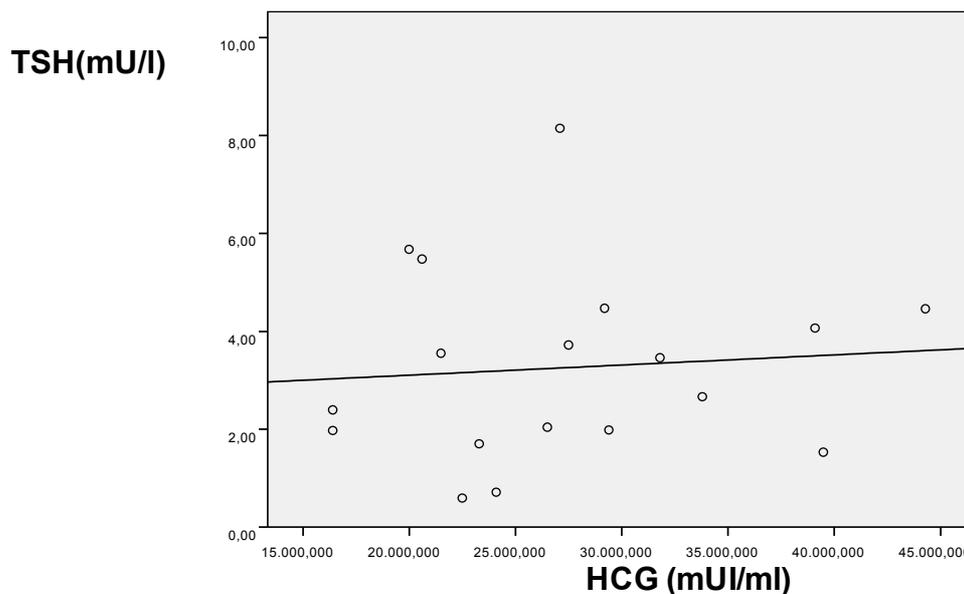


Gráfico 8: TSH en función de la HCG en el grupo estudio TPO-/YODO+

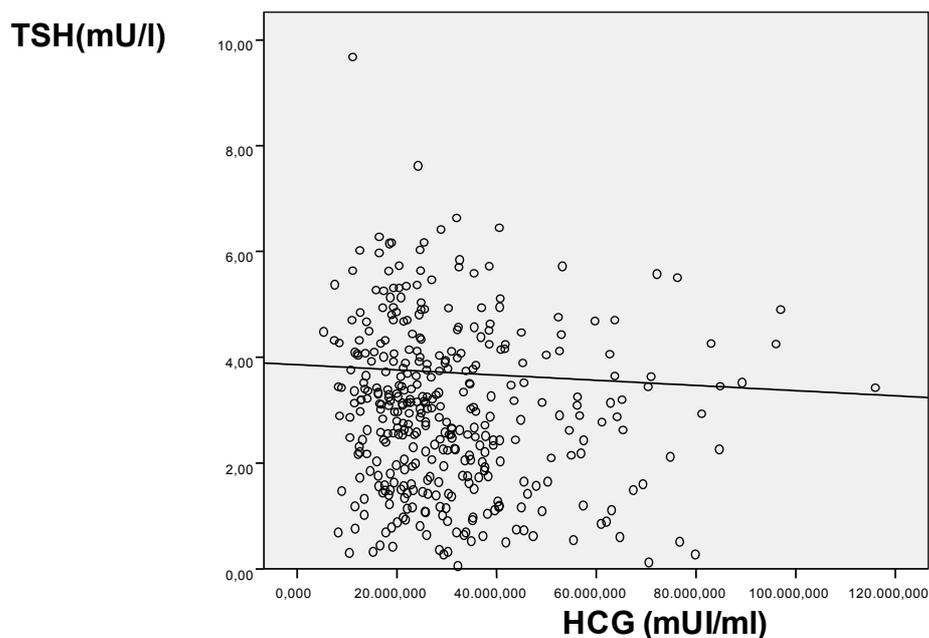


Gráfico 9: TSH en función de la HCG en el grupo estudio TPO+/YODO-.

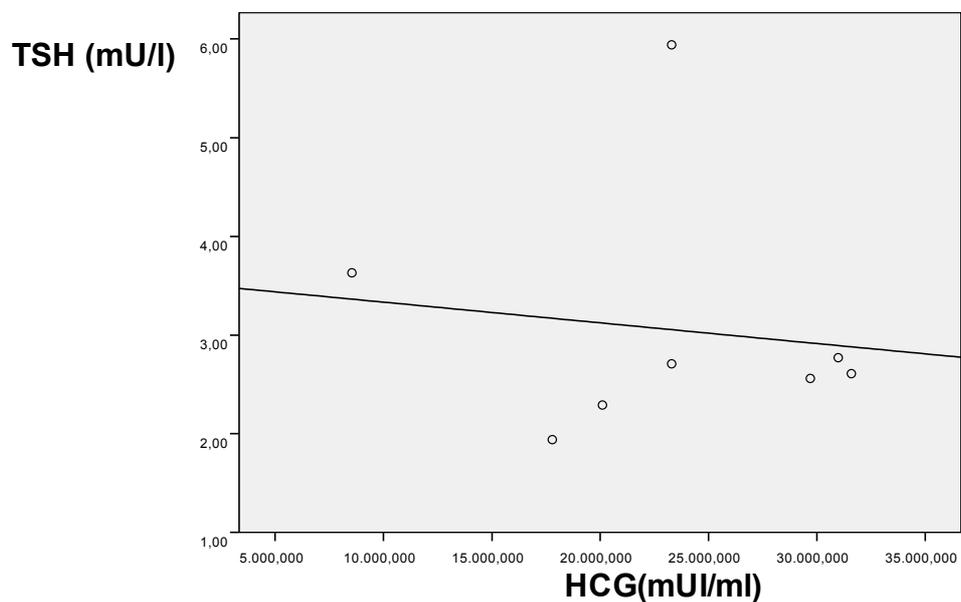
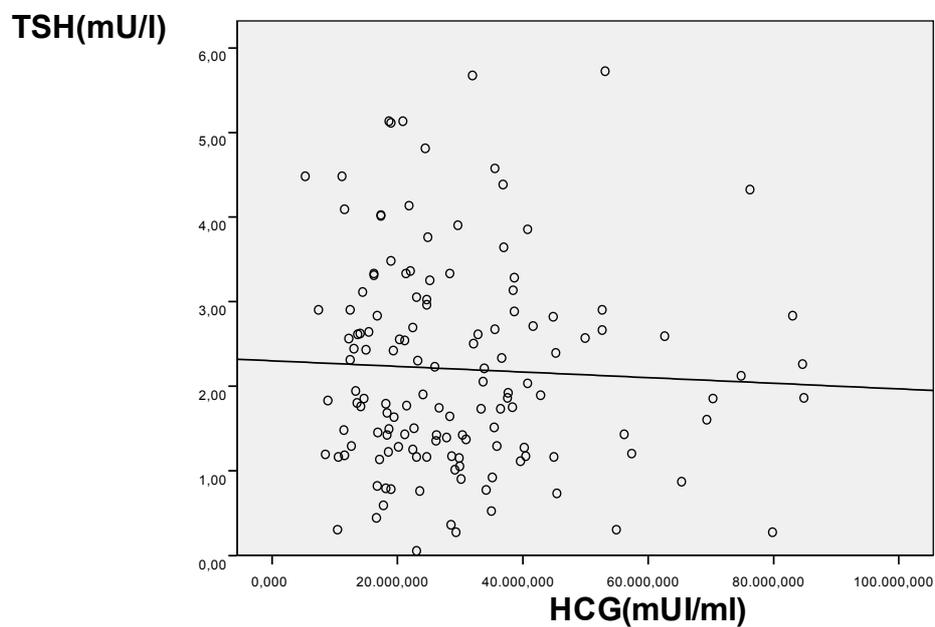


Gráfico 10: TSH en función de la HCG en el grupo estudio TPO-/YODO-.



3.2. Evolución de las hormonas tiroideas en la población de estudio.

3.2.1. Evolución de TSH.

Para todas las gestantes globalmente, la TSH media se mantuvo estable a lo largo de la gestación y dentro de los límites estándar de normalidad (0,26-5,00 mU/l), incluso por debajo de 2,5 mU/l, límite máximo de TSH en una población gestante normal sin deficiencia de yodo y sin autoinmunidad tiroidea (Gráfico 11 y Tabla 8).

Gráfico 11: TSH media en la gestación.

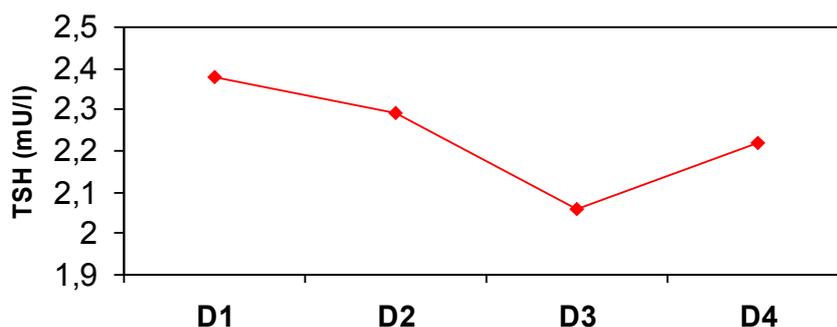


Tabla 8: TSH en la gestación.

Extracción	n	Media	Desviación típica
D1	267	2,38	2,20
D2	426	2,30	1,53
D3	193	2,07	1,24
D4	347	2,22	1,23

Se encontraron TSH elevadas en una proporción que oscila entre 3,2% y 13,5% según el momento gestacional y el punto de corte de TSH considerado (5- 4,5 -4 mU/l).

Cuanto más se baje el punto de corte, más mujeres entraran en el grupo con TSH anormal. La frecuencia de TSH elevada disminuye conforme avanza el embarazo (Gráfico 12, Tabla 9).

Gráfico 12: Porcentaje de mujeres con TSH por encima de la normalidad.

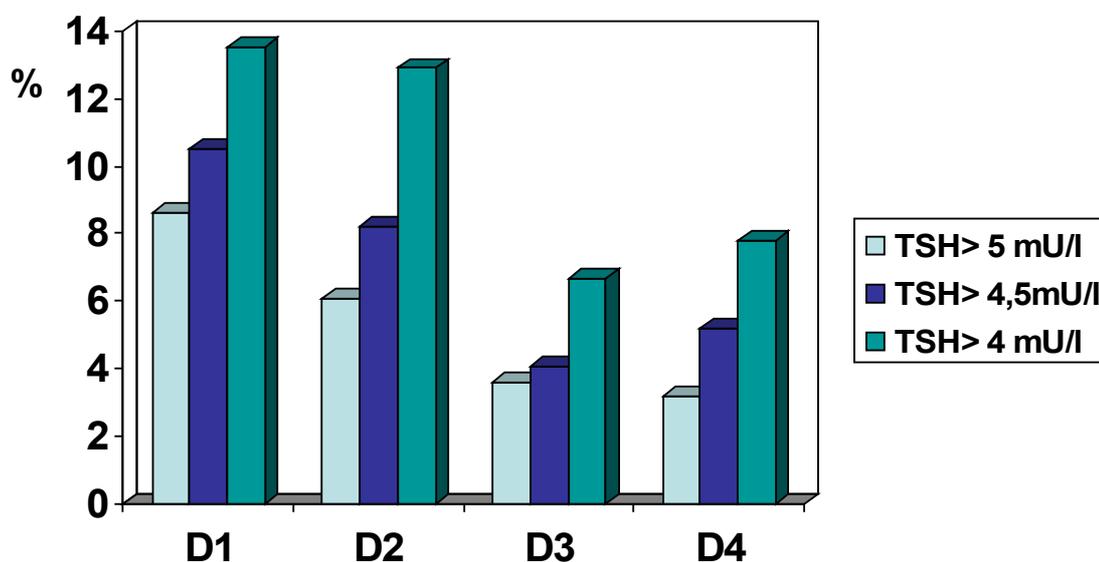
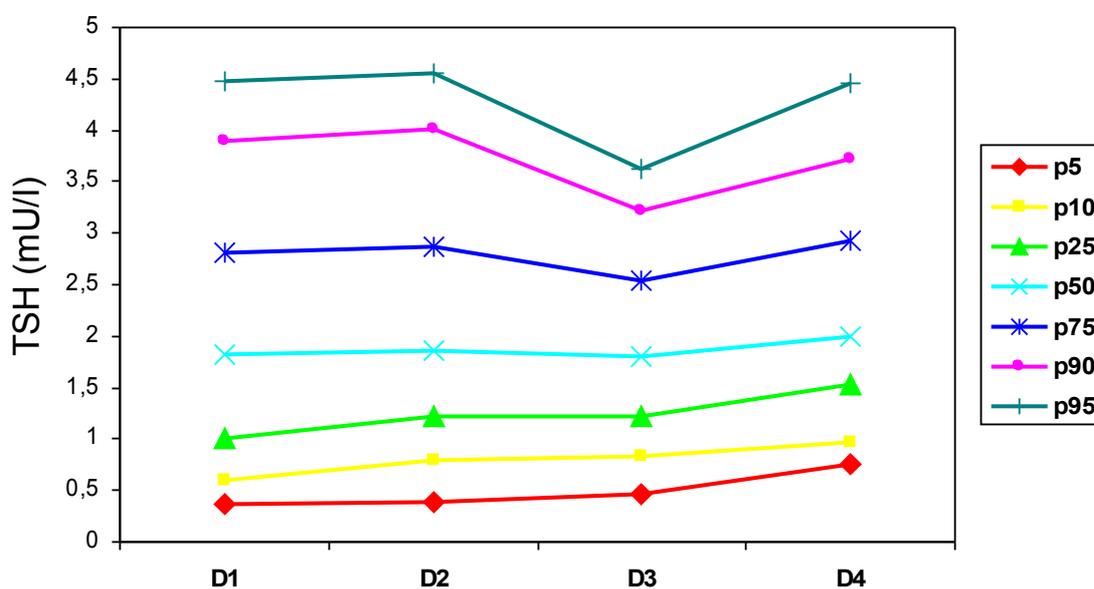


Tabla 9: Porcentaje de mujeres con TSH por encima de la normalidad.

	D1	D2	D3	D4
	(%)	(%)	(%)	(%)
TSH > 5 mU/l	8,6	6,1	3,6	3,2
TSH > 4,5 mU/l	10,5	8,2	4,1	5,2
TSH > 4 mU/l	13,5	12,9	6,7	7,8

Si se considera a las mujeres TPO-/YODO- (que serían las más representativas de la población general previa a la introducción de los suplementos yodados) la gráfica de normalidad para los niveles de TSH sería la que se muestra en el Gráfico 13.

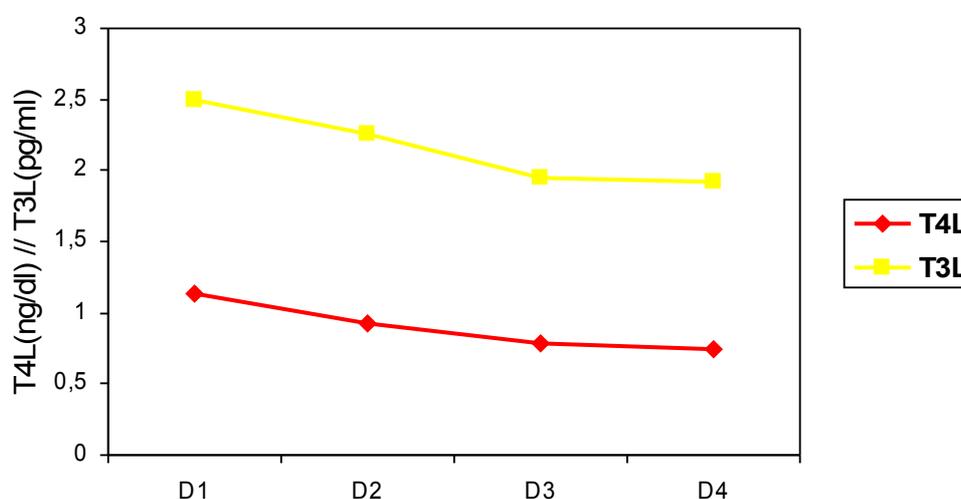
Gráfico 13: Percentiles de TSH en la gestación en el grupo TPO-/YODO-.



3.2.2. Evolución de T4L y T3L en la gestación.

En la evolución de las hormonas tiroideas T4L y T3L durante la gestación, se observó una caída progresiva de sus niveles medios (Gráfico 13).

Gráfico 14: T4L y T3L en la gestación.



En el primer control analítico se objetivó 3,4% de la población con valores de tiroxina libre por debajo del límite de normalidad para nuestro laboratorio (0,65 ng/dl), que aumentó progresivamente conforme avanzaba la gestación a 9,3%, 27,6% y 32,3%. Tras haber excluido a las mujeres que presentaban valores de TSH altos junto a valores de T4L bajos (hipotiroidismo franco), el porcentaje que mantuvo valores de tiroxina por debajo de los límites normales sin alteración de la TSH (hipotiroxinemia relativa) fueron de 1,1%, 6,8%, 16,1% y 21% para los distintos momentos gestacionales estudiados.

La curva de T4L se desplaza hacia la izquierda a lo largo de la gestación, existiendo cada vez un porcentaje mayor de mujeres con tiroxina por debajo del límite de la normalidad (Tabla 10).

Tabla 10: T4L en la gestación.

Extracción	n	Media	Desviación típica
D1	234	1,14	0,30
D2	421	0,92	0,28
D3	184	0,79	0,25
D4	334	0,74	0,21

La T3L tiene un comportamiento semejante, disminuyendo el valor medio progresivamente (Tabla 11).

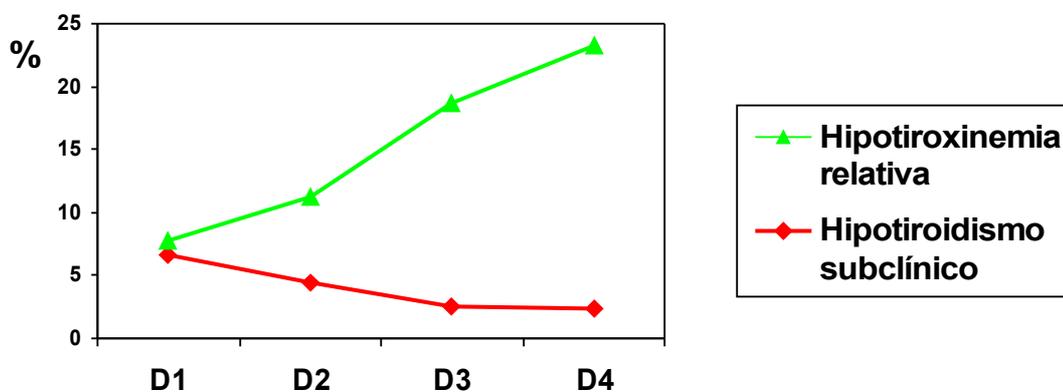
Tabla 11: T3L en la gestación.

Extracción	n	Media	Desviación típica
D1	228	2,49	0,49
D2	419	2,26	0,50
D3	184	1,95	0,44
D4	342	1,92	0,44

3.2.3 Hipotiroidismo subclínico e hipotiroxinemia relativa en la gestación.

Se observó una tasa decreciente de hipotiroidismo subclínico y creciente de hipotiroxinemia relativa de la gestación para los distintas tdeeterminaciones realizadas (Gráfico 15).

Gráfico 15: Hipotiroidismo subclínico e hipotiroxinemia relativa en la gestación.



3.3. Evolución de la función tiroidea alterada a lo largo de la gestación. Influencia de los suplementos yodados y la autoinmunidad tiroidea.

3.3.1. Evolución del hipotiroidismo subclínico.

Del total de 267 análisis realizados en D1, se encontraron 16 casos de hipotiroidismo subclínico (6%), que se distribuían en los cuatro grupos de estudio de la siguiente forma:

TPO+/YODO+: 2 casos (12,5%)

TPO+/YODO-: 1 caso (6,2%)

TPO-/YODO+: 11 casos (68,5%)

TPO-/YODO-: 2 casos (12,5%)

No todas estas pacientes tuvieron continuidad en el control de la gestación en nuestro servicio, de las que sí lo tuvieron (62,5%), en cinco mujeres (31,3%) las hormonas tiroideas se normalizaron, dos pacientes se mantuvieron con hipotiroidismo subclínico a lo largo de la gestación (12,5%) y en tres casos (18,8%) los valores de TSH se normalizaron pero el de T4L disminuyó hasta valores de hipotiroxinemia relativa (Tabla 12).

Dos mujeres (12,5%) abortaron antes de las 20 semanas, las dos tomaban suplementos yodados, siendo una TPO- y otra TPO+.

Tabla 12: Evolución de las gestantes con hipotiroidismo subclínico en D1.

	D2	D3	D4
Normalización	6	3	3
HSC	0	2	2
Hipotiroxinemia	0	0	3
No valoradas	10	11	8

Las dos gestantes que se mantuvieron con hipotiroidismo subclínico a lo largo de la gestación eran TPO-, una tomaba suplementos yodados y la otra no.

De las tres gestantes que normalizaron los niveles de TSH pero tuvieron niveles de T4L por debajo del p5, todas pertenecían al grupo estudio TPO-/YODO+.

Todas las mujeres en las que se normalizó la analítica pertenecían al grupo estudio TPO-/YODO+ (Tabla 13).

Tabla 13: Suplementos de yodo y evolución del hipotiroidismo subclínico hallado en D1.

	Total n (%)	YODO+ n (%)	YODO- n (%)
HSC D1	16 (100)	13 (81,3)	3 (18,8)
Seguimiento	10 (81)	9 (56,3)	1 (6,3)
Normalización	5 (40,5)	5 (40,5)	0 (-)
HSC	2 (12,5)	1 (6,3)	1 (6,3)
Hipotiroxinemia	3 (18,75)	3 (18,8)	0 (-)

Del total de 426 analíticas realizadas en D2, se encontraron 20 casos mas de hipotiroidismo subclínico, lo que supone un 4,6%. Se distribuyeron de la siguiente forma:

TPO+/YODO+: 3 casos (15%)

TPO+/YODO-: 2 casos (10%)

TPO-/YODO+: 11 casos (55%)

TPO-/YODO-: 4 casos (20%)

Sólo mantuvieron control tiroideo hasta el final de la gestación 13 (65%).

En 11 de estas 13 mujeres, las analíticas tiroideas se normalizaron a lo largo de la gestación (9 tomaban suplementos yodados), y en las otras dos persistió el hipotiroidismo subclínico. Estas dos últimas mujeres también tomaron suplementos yodados (Tabla 14).

Tabla 14: Evolución de las gestantes con hipotiroidismo subclínico en D2.

	D3	D4
Normalización	3	8
HSC	1	1
Hipotiroxinemia	0	0
No valoradas	16	11

En total, se descubrieron 36 casos de hipotiroidismo subclínico en la primera mitad de la gestación en 562 analíticas realizadas (6,4%). Se mantiene la misma frecuencia que considerando sólo el primer trimestre de gestación.

De los 36 casos, 15 (41,6%) se normalizaron a lo largo de la gestación, cuatro (11,1%) mantuvieron el hipotiroidismo subclínico y tres (8,3%) normalizaron el valor de la TSH pero disminuyó sus niveles de T4L por debajo de los límites normales.

En ocho gestantes donde la función tiroidea fue normal en la primera mitad de la gestación, aparición hipotiroidismo subclínico en la segunda mitad. Estas ocho mujeres se distribuían en los diferentes grupos estudio como sigue:

TPO+/YODO+: 3 casos (37,5%)

TPO+/YODO-: 1 caso (12,5%)

TPO-/YODO+: 2 casos (25%)

TPO-/YODO-: 2 casos (25%)

La media de edad de las gestantes que presentaron HSC durante la gestación fue 29,5 años y las de las mujeres eutiroideas 29 años (n.s.).

La paridad no fue un factor significativo en la aparición de hipotiroidismo subclínico, ya que el 48,8% de las pacientes que lo presentaron eran nulíparas frente al 48,5% de nulíparas entre las eutiroideas, el 39,5% tenían un hijo previo frente al 37,5% de eutiroideas con un hijo y el 11,6% más de un hijo previo frente al 14%.

3.3.2. Evolución de la hipotiroxinemia relativa del embarazo.

Tres pacientes (1,1%) presentaron hipotiroxinemia relativa en D1, y las tres normalizaron la función tiroidea en semana 13-16. Todas eran TPO-. Dos de ellas no tomaban yodo, la tercera sí.

En D2 se encontraron 33 pacientes (7,5%) con hipotiroxinemia relativa de entre 426. Ninguna de estas mujeres era portadora de autoanticuerpos antiperoxidasa. De las 33 gestantes, 24 (72,7%) tomaban suplementos yodados y 9 (27,2%) no.

Entre las 24 gestantes (72,7%) que repitieron control analítico al final de la gestación, 10 (41,6%) normalizaron los niveles de T4L y 14 (58,3%) mantuvieron la hipotiroxinemia. De las 10 pacientes que normalizaron los niveles de T4L, 8 (80%) tomaban suplementos yodados, frente a 9 (64,2%) de las que mantuvieron la hipotiroxinemia.

La edad media fue 28,1 años, siendo 27,7 años en las pacientes en las que se normalizó la analítica a lo largo de la gestación y 28,2 años en las que persistió la hipotiroxinemia (n.s.)

La paridad se distribuyó como muestran los Gráficos 16 y 17.

Gráfico 16: Paridad en las gestantes que se mantienen con hipotiroxinemia a lo largo de la gestación.

Mantienen hipotiroxinemia

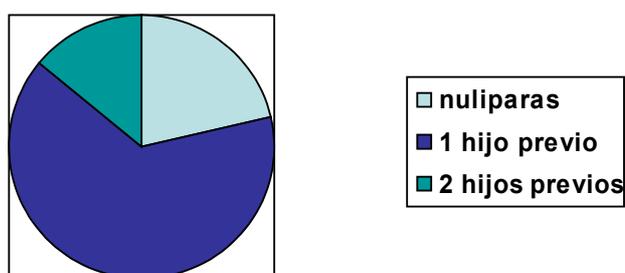
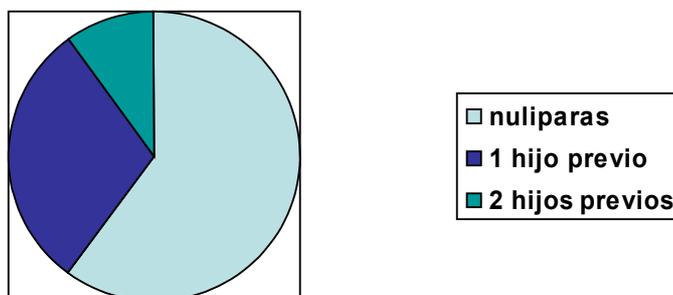


Gráfico 17: Paridad de las gestantes con hipotiroxinemia relativa que normalizan sus niveles de T4L a lo largo de la gestación.

Normalización analítica



Durante los siguientes controles gestacionales, la condición de hipotiroxinemia relativa fue aumentando progresivamente, poniendo de relevancia la yododeficiencia existente: 52/192 (27,1%) para D3 y 103/334 (31,1%) en D4.

De las 52 gestantes con hipotiroxinemia relativa en D3, 24 (46,1%) tomaban suplementos yodados y 27 (51,9%) no. Realizaron control analítico en D4 30 (57,7%) de estas gestantes. Normalizaron la analítica 12 (6 YODO+ y 6 YODO-), y mantuvieron la hipotiroxinemia relativa 18 (9 YODO+ y 9 YODO-). Sólo 4 gestantes eran TPO+ y las cuatro fueron del grupo que normalizó la analítica al final de la gestación.

La edad media fue 29,5 para las gestantes en las que persistió la hipotiroxinemia relativa y 31,2 años las que normalizaron su nivel de tiroxina libre (n.s.).

Respecto a la paridad no se encontraron diferencias significativas (Gráficos 18 y 19).

Gráfico 18: Paridad en gestantes con hipotiroxinemia relativa en D3 que mantienen la hipotiroxinemia en D4.

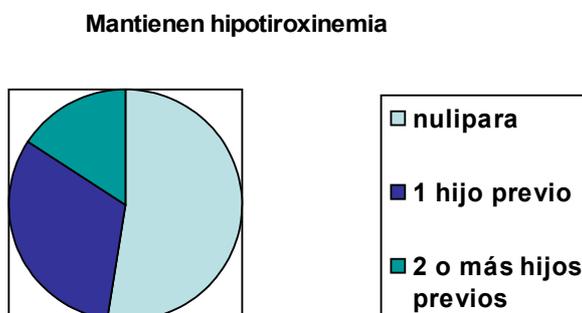
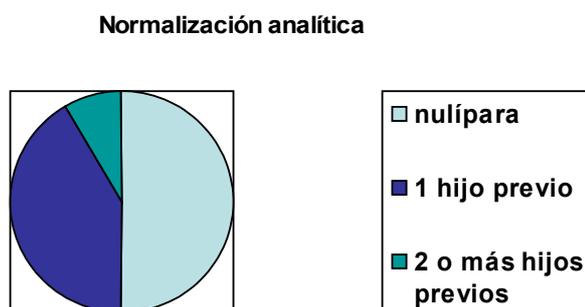


Gráfico 19: Paridad en gestantes con hipotiroxinemia relativa en D3 que normalizan la T4L en D4.



De las 103 gestantes con hipotiroxinemia relativa al final de la gestación, 42 (40,7%) no tomaban suplementos yodados, distribuyéndose en los grupos estudio en la proporción siguiente:

TPO+/YODO+: 2 (1,9%)

TPO+/YODO-: 0 (-)

TPO-/YODO+: 59 (57,2%)

TPO-/YODO-: 42 (40,7%)

3.4. Percentiles 5 y 95 de los niveles de hormonas tiroideas en la gestación en la población de estudio.

Los valores medios y percentiles 5 y 95 de la población de estudio en conjunto se observan en la Tabla 15.

Tabla 15: Valores de normalidad de las distintas hormonas tiroideas.

Hormona	Semanas gestación	n	media	p5	p95
TSH	D1	255	2,21	0,37	5,11
	D2	415	2,22	0,51	4,95
	D3	188	2,06	0,47	4,37
	D4	335	2,25	0,66	4,44
T4L	D1	222	1,15	0,74	1,64
	D2	409	0,93	0,57	1,3
	D3	181	0,8	0,47	1,22
	D4	323	0,74	0,45	1,1
T3L	D1	217	2,49	1,78	3,43
	D2	407	2,27	1,57	3,11
	D3	180	1,95	1,33	2,7
	D4	330	1,92	1,2	2,74

3.4.1. Primer trimestre.

Los valores de normalidad para nuestra población tomando como límites de confianza los percentiles p5 y p95, en el primer trimestre serían:

TSH (0,37-5,11 mU/l)

T4L (0,74-1,64 ng/dl)

T3L (1,78-3,44 pg/ml)

Similares a las de referencia del laboratorio de la población general:

TSH (0,26-5 mU/l)

T4L (0,65-1,90 ng/dl)

T3L (1,61-4,50 pg/ml)

3.4.2. Segundo trimestre.

Los límites de normalidad en el segundo trimestre en nuestra población serían:

TSH (0,51-4,95 mU/l)

T4L (0,57-1,30 ng/dl)

T3L (1,57-3,10 pg/ml)

El p5 de la población de estudio, tanto para T4L como para T3L, son más bajos que los de referencia de la población no gestante.

3.4.3. Tercer trimestre

Los valores límite en el tercer trimestre para nuestra población serían:

Semanas 26-29:

TSH (0,47-4,37 mU/l)

T4L (0,47-1,22 ng/dl)

T3L (1,33-2,70 pg/ml)

Semanas 34-36:

TSH (0,66-4,44 mU/l)

T4L (0,45-1,10 ng/dl)

T3L (1,20-2,74 pg/ml)

4. INFLUENCIA DE LA INGESTA DE SUPLEMENTOS YODADOS EN LOS NIVELES DE HORMONAS TIROIDEAS EN LA GESTACIÓN.

En este apartado se ha considerado sólo a las mujeres que no presentaban autoinmunidad tiroidea, ya que esta podría alterar el resultado de los análisis y esconder el verdadero efecto de la introducción de los suplementos yodados en la función tiroidea.

4.1. Evolución de los valores de TSH a lo largo de la gestación en las mujeres sin autoinmunidad tiroidea. Influencia de la introducción de suplementos yodados.

No existen diferencias significativas entre los dos grupos (YODO+ y YODO-). Existe una tendencia a la disminución de los valores de TSH a lo largo de la gestación, para estabilizarse hacia las semanas 26-29 y a que esta estabilización sea en valores inferiores en mujeres que han tomado suplementos yodados frente a las que no (Tablas 16 y 17; Gráfico 20).

Tabla 16: TSH en la gestación en el grupo de estudio TPO-/YODO-.

Grupo TPO-/YODO-	D1	D2	D3	D4
n	71	144	92	114
p 5	0,36	0,38	0,47	0,75
p 10	0,61	0,79	0,84	0,98
p 25	1,00	1,23	1,21	1,54
p 50	1,82	1,86	1,81	1,99
p 75	2,81	2,87	2,53	2,93
p 90	3,89	4,02	3,22	3,73
p 95	4,47	4,55	3,62	4,47

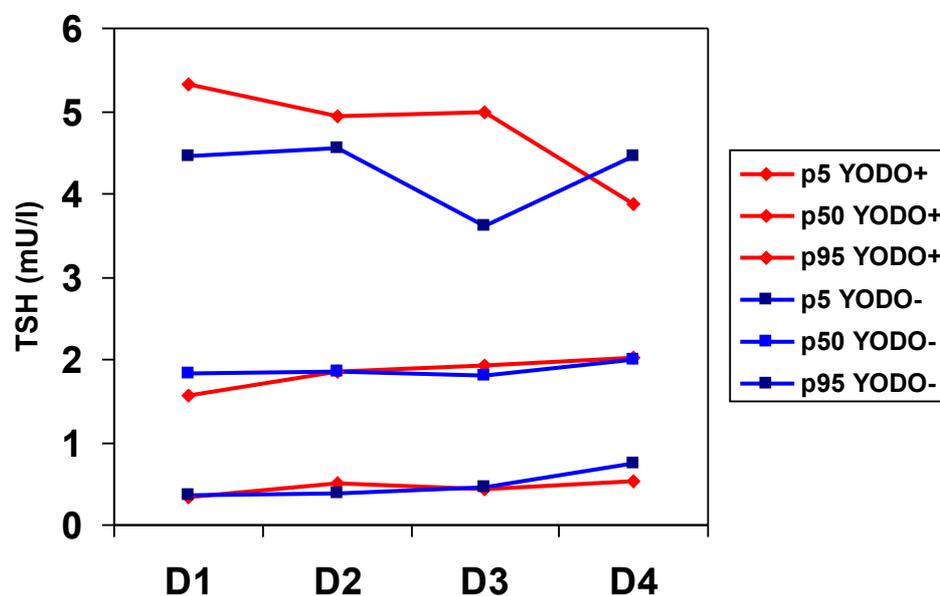
n.s.

Tabla 17: TSH en la gestación en el grupo de estudio TPO-/YODO+.

Grupo TPO-/YODO+	D1	D2	D3	D4
n	164	241	84	194
p 5	0,35	0,50	0,43	0,53
p10	0,60	0,69	0,75	0,99
p 25	1,05	1,20	1,13	1,35
p 50	1,58	1,86	1,93	2,02
p 75	2,70	2,74	2,59	2,75
p 90	4,405	4,11	3,77	3,58
p 95	5,34	4,95	4,99	3,88

n.s.

Gráfico 20: TSH en la gestación. Influencia de la introducción de suplementos yodados.



n.s.

4.2. Evolución de los valores de T4L y T3L a lo largo de la gestación en las mujeres sin autoinmunidad tiroidea. Influencia de la introducción de suplementos yodados.

Los niveles de T4L tienden a disminuir en ambas poblaciones en la primera mitad de la gestación. Pero una vez pasado el ecuador de la gestación, en aquellas mujeres que tomaron suplementos yodados durante ese tiempo, mejora la función tiroidea de manera que no sólo consiguen frenar la caída de los niveles hormonales, si no que incluso consiguen niveles mayores que al inicio de la gestación. Los niveles medios de T4L y T3L difieren llegando a tener diferencias significativas en la semana 8-10,13-16 y 34-36 de gestación para la T3L y en la semana 13-16 para la T4L, no encontrando significación estadística en el resto del embarazo (Tablas 18,19, 20 y 21; Gráficos 21 y 22).

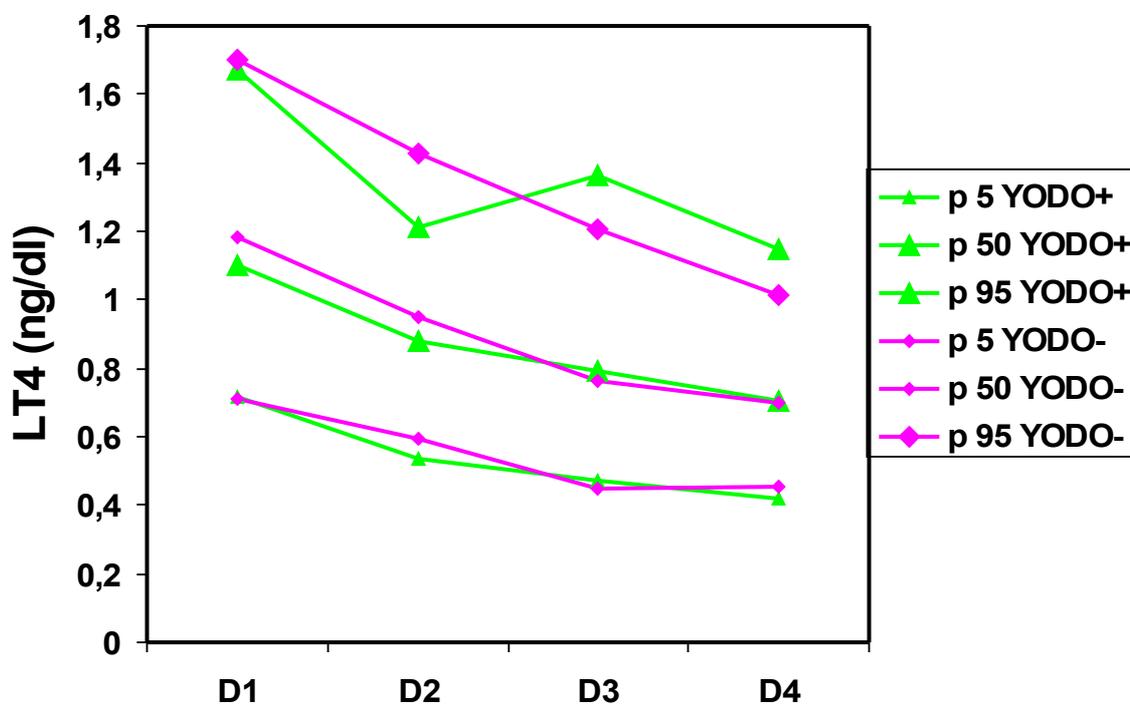
Tabla 18: T4L en la gestación en el grupo de estudio TPO-/YODO+.

Grupo TPO-/YODO+	D1	D2	D3	D4
n	146	237	83	190
p 5	0,72	0,54	0,47	0,42
p 10	0,81	0,61	0,53	0,49
p 25	0,95	0,73	0,62	0,59
p 50	1,10	0,88	0,79	0,70
p 75	1,28	1,02	0,95	0,86
p 90	1,54	1,13	1,10	1,06
p 95	1,67	1,21	1,37	1,14

Tabla 19: T4L en la gestación en el grupo de estudio TPO-/YODO-.

Grupo TPO-/YODO-	D1	D2	D3	D4
n	59	142	86	107
p 5	0,71	0,59	0,45	0,45
p 10	0,77	0,68	0,57	0,48
p 25	0,97	0,81	0,65	0,57
p 50	1,18	0,95	0,76	0,70
p 75	1,32	1,11	0,86	0,81
p 90	1,57	1,25	0,98	0,94
p95	1,70	1,43	1,21	1,02

Gráfico 21: T4L en la gestación. Influencia de la introducción de suplementos yodados.



*p<0,05 para p 50 en D2.

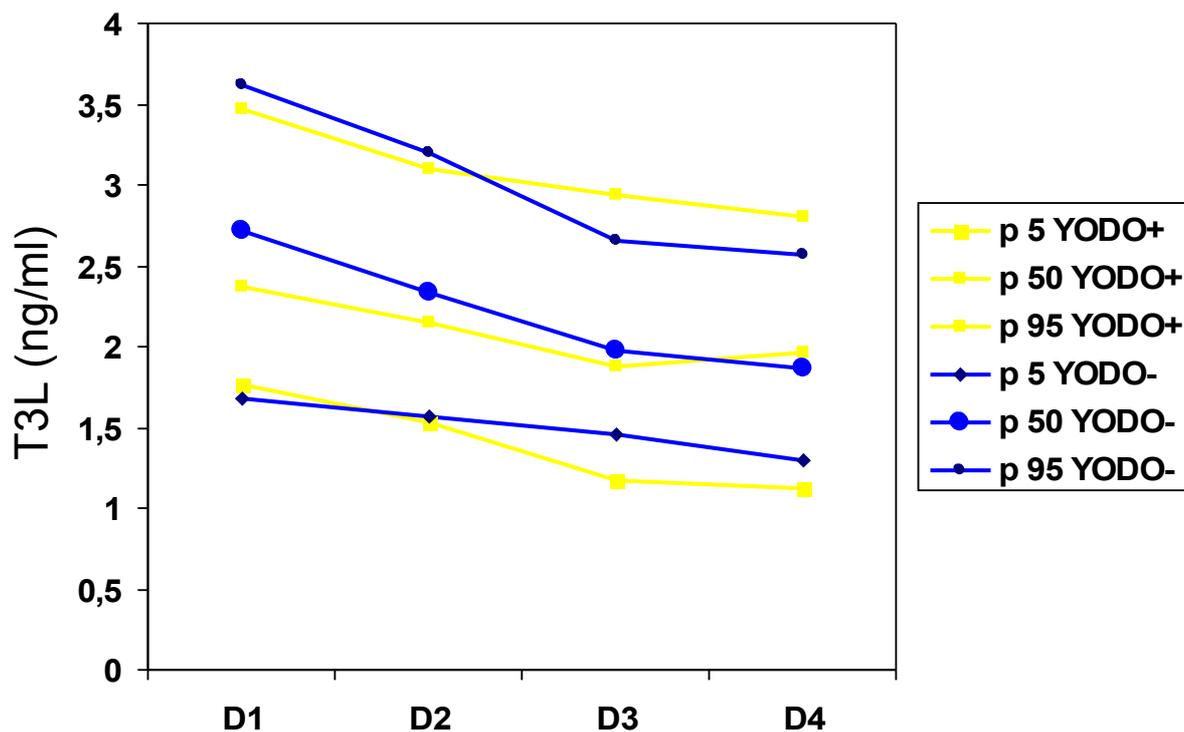
Tabla 20: T3L en la gestación en el grupo de estudio TPO-/YODO+.

Grupo TPO-/YODO+	D1	D2	D3	D4
n	144	237	84	194
p 5	1,77	1,53	1,17	1,12
p 10	1,91	1,68	1,34	1,39
p 25	2,12	1,90	1,59	1,62
p 50	2,37	2,15	1,87	1,96
p 75	2,68	2,49	2,15	2,22
p 90	3,02	2,90	2,70	2,67
p95	3,46	3,10	2,94	2,80

Tabla 21: T3L en la gestación en el grupo de estudio TPO-/YODO-.

Grupo TPO-/YODO-	D1	D2	D3	D4
n	56	140	85	110
p 5	1,68	1,57	1,45	1,30
p 10	1,88	1,64	1,51	1,41
p 25	2,24	1,97	1,73	1,63
p 50	2,71	2,33	1,97	1,86
p 75	2,99	2,74	2,24	2,06
p 90	3,33	3,01	2,5	2,41
p95	3,61	3,20	2,66	2,56

Gráfico 22: T3L en la gestación. Influencia de la introducción de suplementos yodados.



* $p < 0,05$ en D1, D2 y D4 para p 50

4.3. Porcentaje de mujeres con niveles de T4L y T3L por debajo de la normalidad.

En la determinación realizada en las semanas 13-16, existe un porcentaje de tiroxina por debajo de 0,65 ng/dl mayor en las mujeres que toman suplementos yodados (10% vs 7% $p < 0,05$). En la semana 26-29 se observa una tendencia al aumento de los niveles de T4L en el grupo YODO+, aunque sin significación estadística (Tabla 22).

Para la última medición en las semanas 34-36 se mantiene la tendencia a mejorar la función tiroidea en las mujeres YODO+, por lo que la T4L es mayor en el grupo que toma suplemento yodado, la TSH se invierte siendo mayor en el grupo que no toma suplemento y también en este grupo aumenta el porcentaje de hipotiroidismo subclínico, aunque todo ello sin significación estadística.

Tabla 22: Porcentaje de mujeres con T4L y T3L por debajo de la normalidad.

% de mujeres con niveles hormonales bajos	D1		D2		D3		D4	
	YODO+	YODO-	YODO+	YODO-	YODO+	YODO-	YODO+	YODO-
T4L	3,0	4,3	10,5*	7,1*	28,1	27,1	30,5	35,5
T3L	1,9	1,5	7,1	5,9	23,3	18,1	22,0	23,4

* $p < 0,05$ en D2

4.4. Hipotiroidismo subclínico e hipotiroxinemia relativa en función del suplemento de yodo.

No se encontraron diferencias significativas, pero existe la misma tendencia que en las mediciones anteriores. El grupo con suplementos yodados tiene una función tiroidea disminuida e hiperestimulada (tiroxinas libres más bajas, TSH más altas), lo que provoca más casos de hipotiroxinemia relativa e hipotiroidismo subclínico al inicio de la gestación. En cambio, al final del tercer trimestre, la relación cambia siendo la función tiroidea mejor en estas mujeres (Tabla 23; Gráficos 23 y 24).

Tabla 23: Hipotiroidismo subclínico e hipotiroxinemia relativa en función del suplemento de yodo.

% DE GESTANTES	D1		D2		D3		D4	
	YODO+	YODO-	YODO+	YODO-	YODO+	YODO-	YODO+	YODO-
HIPOTIROXINEMIA	1,1	1,2	8,1	4,5	18,7	13,7	18,7	25,0
HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO	8,1	3,7	5,2	3,2	5,5	0	1,4	3,9

n.s.

Gráfico 23: Hipotiroidismo subclínico en la gestación en función de la ingesta de yodo.

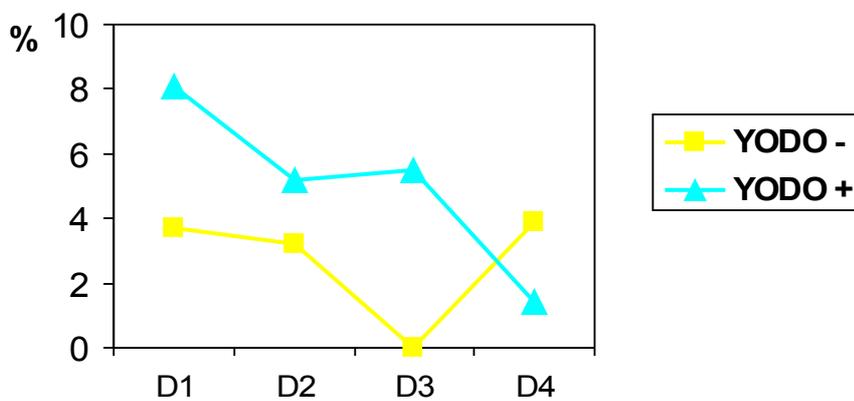
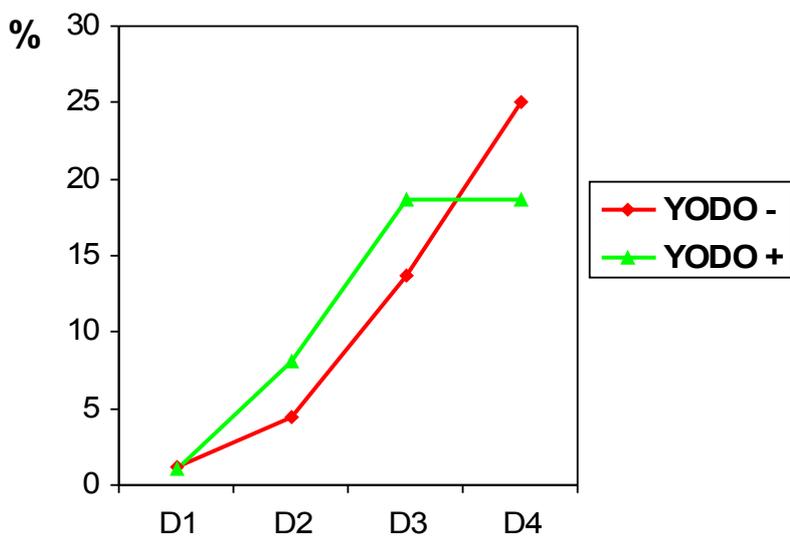


Gráfico 24: Hipotiroxinemia relativa en la gestación según la ingesta de yodo.



4.5. T4L, T3L y TSH según las diferentes dosis de yodo.

Las mujeres sin suplementos yodados tuvieron niveles de T4L mayores que las que tomaban yodo en las semanas 13-16 de gestación ($p < 0,0001$). Para la T3L, se encontraron valores mayores en las gestantes que no tomaban yodo, en la primera mitad de la gestación (D1 y D2) ($p < 0,01$ y $p < 0,05$ respectivamente). Conforme avanza la gestación, los niveles tanto de tiroxina libre como de tri-yodo-tironina tienen tendencia a disminuir progresivamente (Tabla 23; Gráficos 24, 25 y 26).

Tabla 24: T4L, T3L y TSH según las diferentes dosis de yodo.

		D1	p	D2	p	D3	p	D4	p
TSH	200	2,43	n.s.	2,30	n.s.	2,12	n.s.	2,19	n.s.
	100	2,20		2,38		2,25		2,23	
	YODO-	2,38		2,26		1,99		2,27	
T4L	200	1,14	n.s.	0,88	$<0,0001$	0,79	n.s.	0,75	n.s.
	100	1,13		0,88		0,87		0,77	
	YODO-	1,16		0,99		0,78		0,78	
T3L	200	2,42	$<0,01$	2,22	$<0,04$	1,98	n.s.	1,96	n.s.
	100	2,49		2,24		1,84		1,97	
	YODO-	2,65		2,35		1,97		1,86	

Gráfico 25: TSH en la gestación según dosis de yodo.

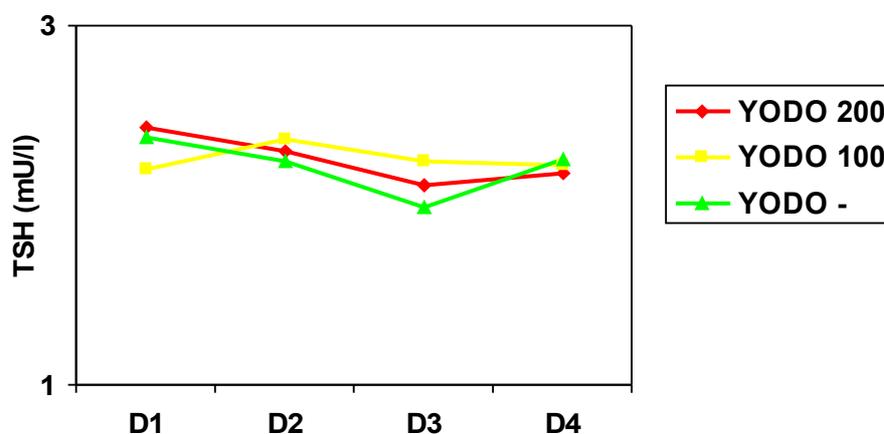
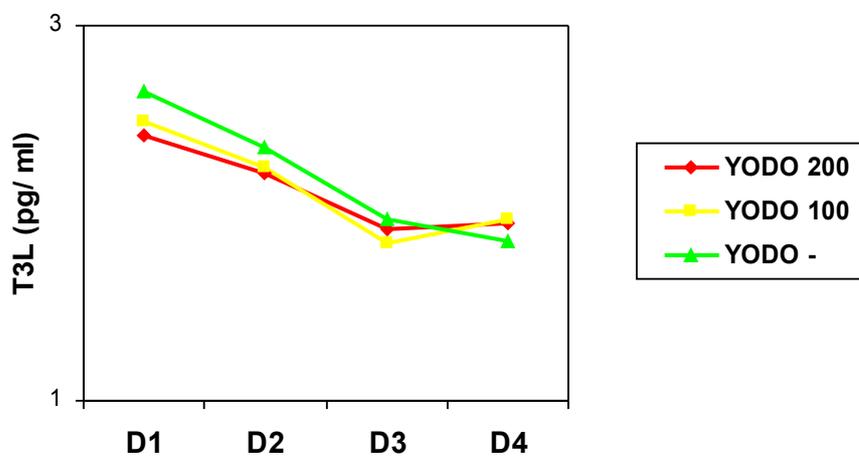
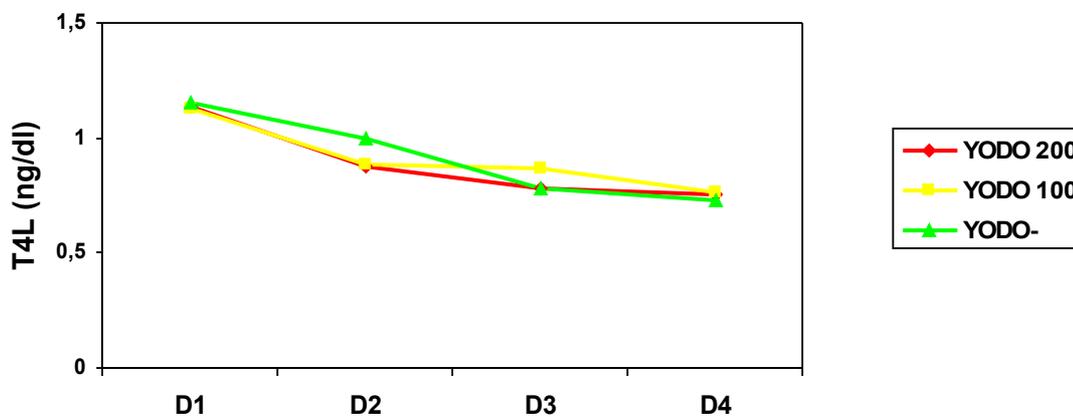


Gráfico 26: T3L en la gestación, en función de las diferentes dosis de yodo.



* $p < 0,01$ D1, $p < 0,05$ D2.

Gráfico 27: T4L en la gestación según la dosis de yodo.



* $p < 0,0001$ en D2

5. INFLUENCIA DE LA AUTOINMUNIDAD TIROIDEA EN LOS NIVELES DE LAS HORMONAS TIROIDEAS EN LA GESTACIÓN.

5.1. TSH en función de la autoinmunidad tiroidea.

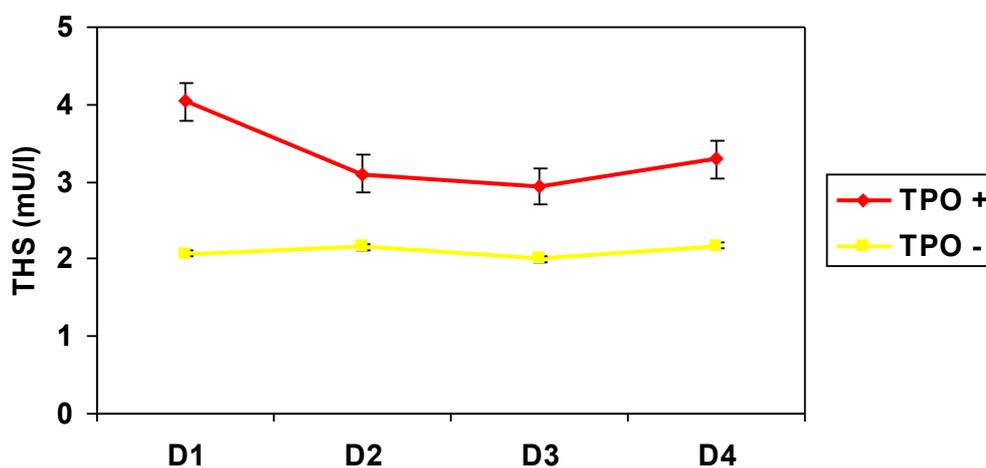
Las mujeres con autoinmunidad tiroidea tienen valores de TSH mayores en la determinación de la semana 13-16 pero no en el resto de las determinaciones (Tabla 25; Gráfico 28).

Tabla 24: TSH según la autoinmunidad tiroidea.

TSH Media	TPO+	TPO-
D1 *	4,039	2,065
D2	3,097	2,159
D3	2,938	2,004
D4	3,289	2,166

* $p < 0,05$

Gráfico 27: TSH según la autoinmunidad tiroidea.



* $p < 0,05$ en D1

5.2. T4L en función de la autoinmunidad tiroidea.

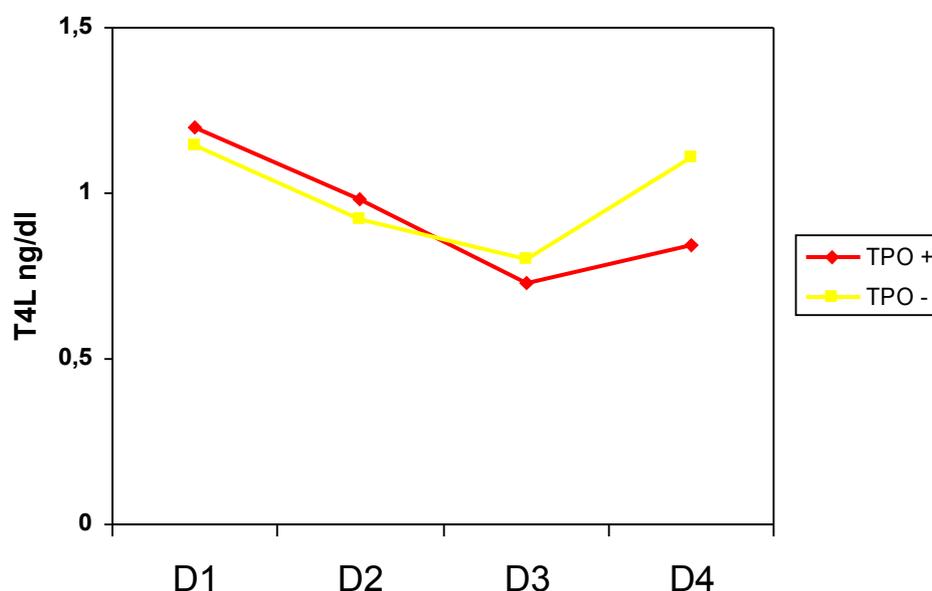
No existen diferencias significativas en los niveles de T4L entre mujeres con autoinmunidad tiroidea y las que no la presentan. Aunque en la primera mitad de la gestación el comportamiento se solapa, disminución de la concentración de T4L, en la segunda mitad de la gestación, existe una tendencia a mejorar los niveles de tiroxina que es mayor en las mujeres sin autoinmunidad tiroidea (Tabla 26; Gráfico 29).

Tabla 26: T4L en la gestación en función de la autoinmunidad tiroidea.

T4L media	D1	D2	D3	D4
TPO+	1,20	0,98	0,73	0,84
TPO-	1,14	0,92	0,80	1,11

n.s.

Gráfico 29: T4L en la gestación en función de la autoinmunidad tiroidea



n.s.

5.3. T3L en función de la autoinmunidad tiroidea.

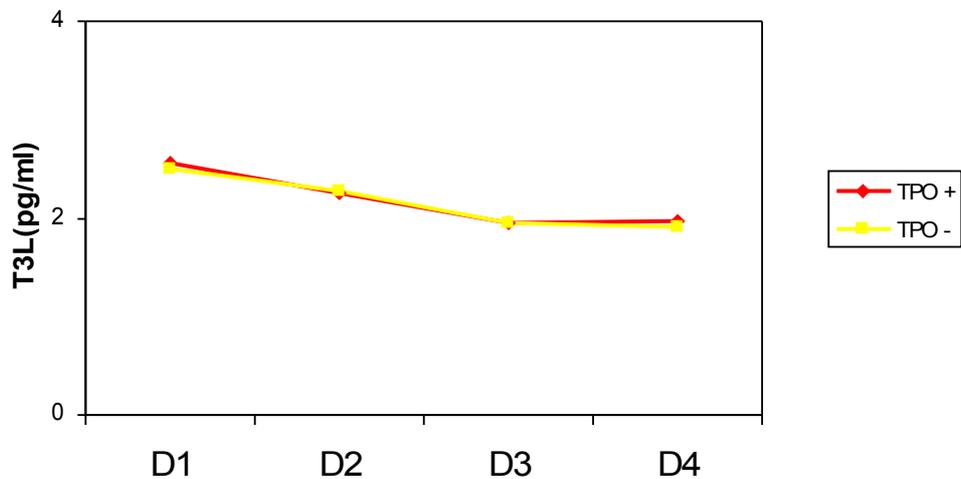
El comportamiento de T3L es semejante en las dos poblaciones (Tabla 27; Gráfico 30).

Tabla 26: T3L en función de la autoinmunidad tiroidea.

T3L media	D1	D2	D3	D4
TPO+	2,55	2,26	1,95	1,96
TPO-	2,49	2,27	1,95	1,91

n.s.

Gráfico 29: T3L en función de la autoinmunidad tiroidea.



n.s.

6. NIVELES DE HORMONAS TIROIDEAS EN LA GESTACIÓN TENIENDO EN CUENTA LOS DOS FACTORES DIFERENCIALES: LA AUTOINMUNIDAD TIROIDEA Y LA TOMA O NO DE SUPLEMENTOS YODADOS EN EL EMBARAZO.

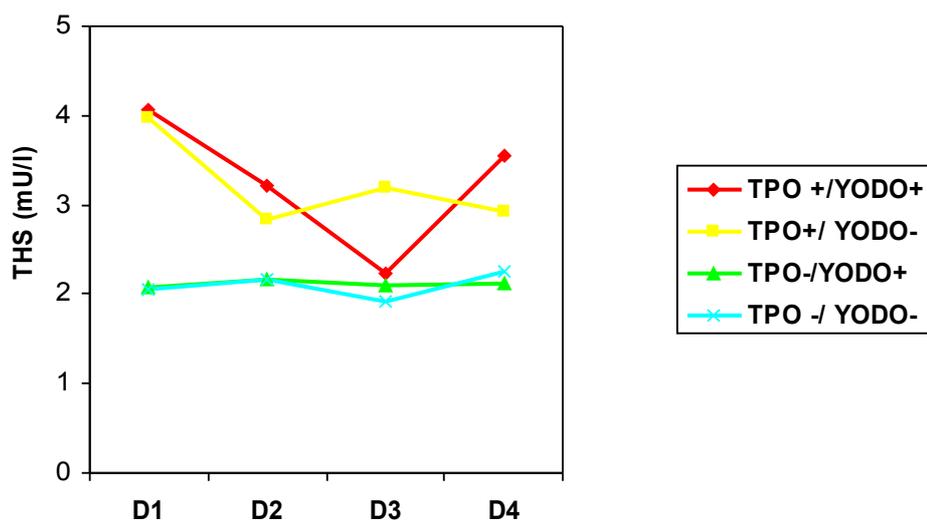
6.1. Evolución de la TSH

Cuando se analizan los resultados según la administración o no de yodo, se observa que la introducción del yodo no comporta modificaciones importantes durante el embarazo de los niveles de TSH según la presencia o no de anticuerpos anti-TPO (Tabla 27; Gráfico 30).

Tabla 28: Evolución de la TSH en los cuatro grupos de estudio.

TSH media	D1	D2	D3	D4
TPO+/YODO+	4,07	3,21	2,24	3,56
TPO+/YODO-	3,976	2,84	3,20	2,93
TPO-/YODO+	2,078	2,16	2,11	2,12
TPO-/YODO-	2,06	2,16	1,91	2,25

Gráfico 31: Evolución de la TSH en los cuatro grupos de estudio.



n.s.

Los percentiles 5, 10, 50, 90 y 95 de TSH en las diferentes determinaciones realizadas en los grupos de estudio se muestran en las Tablas 29, 30, 31 y 32.

Tabla 29: Percentiles de TSH para los distintos grupos en las semanas 8-10 de gestación.

TSH (mU/l)	TPO+/YODO+	TPO+/YODO-	TPO-/YODO+	TPO-/YODO-
p 5	1,05	2,21	0,34	0,36
p 10	1,07	2,21	0,60	0,60
p 50	2,92	3,50	1,57	1,82
p 90	12,2	8,06	4,39	3,88
p 95	16,7	8,06	5,33	4,46

Tabla 30: Percentiles de TSH para los distintos grupos en las semanas 13-16 de gestación.

TSH (mU/l)	TPO+/YODO+	TPO+/YODO-	TPO-/YODO+	TPO-/YODO-
p 5	0,59	1,10	0,50	0,38
p 10	0,79	1,10	0,69	0,78
p 50	3,06	2,61	1,86	1,86
p 90	5,85	5,94	4,10	4,01
p 95	8,01	5,94	4,95	4,54

Tabla 31: Percentiles de TSH para los distintos grupos en las semanas 26-29 de gestación.

TSH (mU/l)	TPO+/YODO+	TPO+/YODO-	TPO-/YODO+	TPO-/YODO-
p 5	1,19	0,45	0,42	0,46
p 10	1,19	0,45	0,75	0,83
p 50	1,40	2,48	1,93	1,81
p 90	4,12	8,84	3,76	3,22
p 95	4,20	8,84	4,99	3,62

Tabla 32: Percentiles de TSH para los distintos grupos en las semanas 34-36 de gestación.

TSH (mU/l)	TPO+/YODO+	TPO+/YODO-	TPO-/YODO+	TPO-/YODO-
p 5	1,02	1,37	0,53	0,75
p 10	1,34	1,44	0,99	0,97
p 50	3,66	2,36	2,02	1,99
p 90	6,88	6,04	3,57	3,72
p 95	7,56	6,21	3,87	4,46

6.2. Niveles de T4L en la gestación en los diferentes grupos de estudio.

Los percentiles 5, 10, 50, 90 y 95 de T4L en las diferentes determinaciones realizadas en los grupos de estudio se muestran en Gráfico 32 y Tablas 33, 34, 35 y 36.

Gráfico 32: Percentil 50 de T4L en la gestación para los diversos grupos estudio.

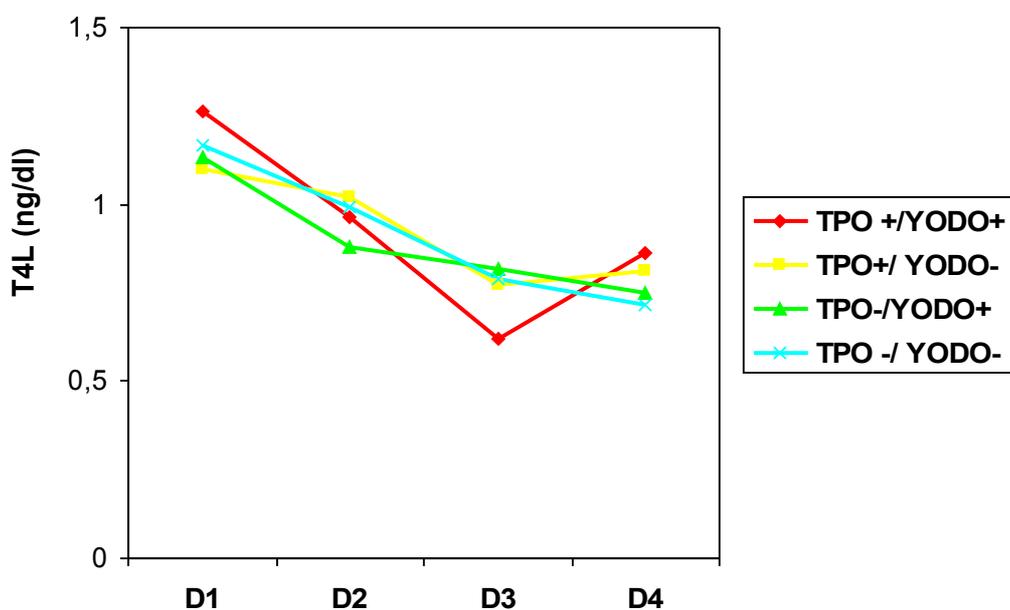


Tabla 33: Percentiles de T4L para los distintos grupos en las semanas 8-10 de gestación.

T4L (ng/dl)	TPO+/YODO+	TPO+/YODO-	TPO-/YODO+	TPO-/YODO-
p 5	0,87	0,84	0,71	0,71
p 10	0,87	0,84	0,80	0,77
p 50	1,20	1,09	1,10	1,18
p 90	2,06	1,36	1,53	1,57
p 95	2,13	1,36	1,67	1,7

Tabla 34: Percentiles de T4L para los distintos grupos en las semanas 13-16 de gestación.

T4L (ng/dl)	TPO+/YODO+	TPO+/YODO-	TPO-/YODO+	TPO-/YODO-
p 5	0,72	0,71	0,53	0,59
p 10	0,73	0,71	0,60	0,68
p 50	0,99	0,90	0,88	0,95
p 90	1,13	1,80	1,13	1,25
p 95	1,18	1,80	1,21	1,42

Tabla 35: Percentiles de T4L para los distintos grupos en las semanas 26-29 de gestación.

T4L (ng/dl)	TPO+/YODO+	TPO+/YODO-	TPO-/YODO+	TPO-/YODO-
p 5	0,41	0,58	0,47	0,45
p 10	0,41	0,58	0,53	0,57
p 50	0,66	0,64	0,79	0,76
p 90	0,79	1,51	1,10	0,98
p 95	0,79	1,51	1,36	1,20

Tabla 36: Percentiles de T4L para los distintos grupos en las semanas 34-36 de gestación.

T4L (ng/dl)	TPO+/YODO+	TPO+/YODO-	TPO-/YODO+	TPO-/YODO-
p 5	0,56	0,45	0,42	0,45
p 10	0,59	0,49	0,49	0,47
p 50	0,79	0,84	0,70	0,70
p 90	1,32	1,05	1,06	0,94
p 95	1,54	1,08	1,14	1,01

6.3. Niveles de T3L en los diferentes grupos de estudio en el embarazo.

Los percentiles 5, 10, 50, 90 y 95 de T3L en las diferentes determinaciones realizadas en los grupos de estudio se muestran en Gráfico 33 y las Tablas 37,38, 39 y 40.

Gráfico 33: Percentil 50 de T3L en los diferentes grupos de estudio en el embarazo.

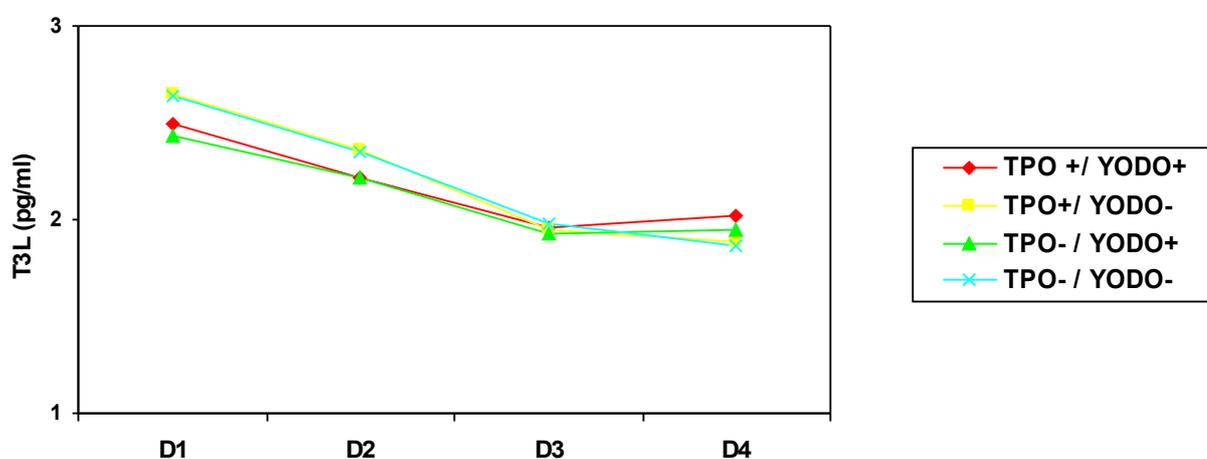


Tabla 37: Percentiles de T3L para los distintos grupos en las semanas 8-10 de gestación.

T3L (pg/ml)	TPO+/YODO+	TPO+/YODO-	TPO-/YODO+	TPO-/YODO-
p 5	1,82	1,83	1,77	1,68
p 10	1,84	1,83	1,91	1,87
p 50	2,47	2,82	2,37	2,71
p 90	3,26	2,94	3,02	3,33
p 95	3,29	2,94	3,46	3,61

Tabla 38: Percentiles de T3L para los distintos grupos en las semanas 13-16 de gestación.

T3L (pg/ml)	TPO+/YODO+	TPO+/YODO-	TPO-/YODO+	TPO-/YODO-
p 5	1,49	1,70	1,52	1,57
p 10	1,83	1,70	1,67	1,64
p 50	2,10	2,24	2,15	2,33
p 90	2,78	2,86	2,89	3,00
p 95	2,87	2,86	3,10	3,19

Tabla 39: Percentiles de T3L para los distintos grupos en las semanas 26-29 de gestación.

T3L (pg/ml)	TPO+/YODO+	TPO+/YODO-	TPO-/YODO+	TPO-/YODO-
p 5	1,65	1,38	1,17	1,45
p 10	1,65	1,38	1,34	1,50
p 50	1,95	2,09	1,87	1,97
p 90	2,29	2,44	2,70	2,50
p 95	2,29	2,44	2,94	2,65

Tabla 40: Percentiles en T3L para los distintos grupos en las semanas 34-36 de gestación.

T3L (pg/ml)	TPO+/YODO+	TPO+/YODO-	TPO-/YODO+	TPO-/YODO-
p 5	1,14	1,16	1,12	1,29
p 10	1,19	1,24	1,39	1,41
p 50	1,95	1,94	1,92	1,87
p 90	2,94	2,18	2,57	2,41
p 95	3,14	2,20	2,50	2,56

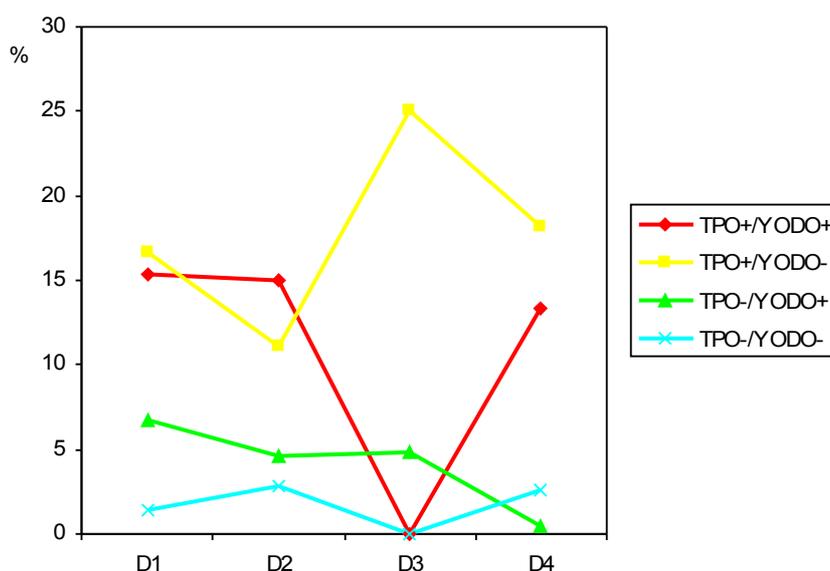
6.4. Hipotiroidismo subclínico en la gestación en los diferentes grupos estudio.

El hipotiroidismo subclínico fue más frecuente en mujeres con autoanticuerpos antitiroideos. El suplemento yodado no provocó diferencias significativas en la incidencia del mismo (Tabla 41, Gráfico 34).

Tabla 41: Porcentaje de hipotiroidismo subclínico en la gestación en función de la autoinmunidad tiroidea.

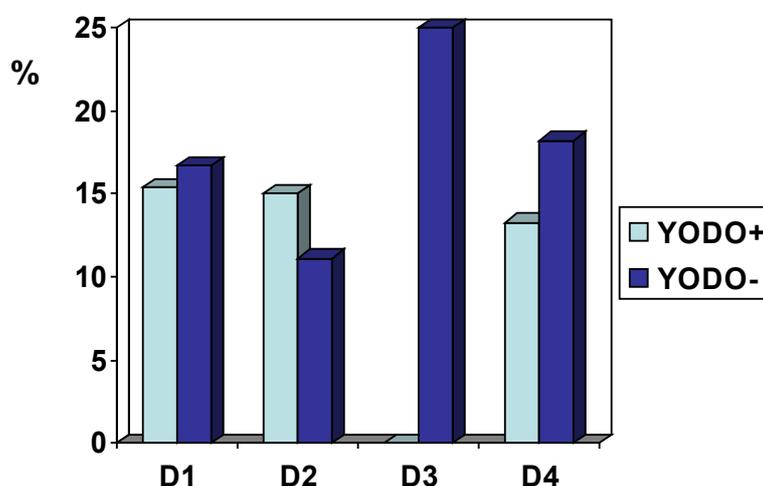
HSC	D1		D2		D3		D4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
TPO+/YODO+	2	15,4	3	15,0	0	0	2	13,3
TPO+/YODO-	1	16,7	1	11,1	2	25	2	18,2
TPO-/YODO+	11	6,7	11	4,6	4	4,8	1	0,5
TPO-/YODO-	1	1,4	4	2,8	0	0	3	2,6

Gráfico 33: Hipotiroidismo subclínico en la gestación en los grupos estudio.



En las mujeres con autoinmunidad tiroidea se comprueba cierta tendencia a aumentar la frecuencia del hipotiroidismo subclínico en las que no reciben yodo, frente a las que sí toman suplementos (18,2% vs 13,3%) aunque sin significación estadística (Gráfico 35).

Gráfico 35: Hipotiroidismo subclínico en mujeres TPO+.



6.5. Hipotiroxinemia relativa en la gestación en los diferentes grupos de estudio.

Debido al pequeño tamaño muestral de mujeres TPO+, los datos no son valorables en este grupo. Respecto al grupo TPO-, existe un aumento de la hipotiroxinemia conforme avanza la gestación, que parece parcialmente frenado en el tercer trimestre en las mujeres que toman suplementos yodados (Tabla 42, Gráficos 36 y 37).

Tabla 42: Hipotiroxinemia relativa en la gestación en los cuatro grupos de estudio.

Hipotiroxinemia relativa	D1		D2		D3		D4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
TPO+/YODO+	0	0	0	0	1	33,3	1	6,7
TPO+/YODO-	0	0	0	0	1	12,5	1	9,1
TPO-/YODO+	2	1,2	22	9,1	15	17,9	38	19,6
TPO-/YODO-	1	1,4	7	4,9	13	14,1	30	26,3

Gráfico 36: Hipotiroxinemia relativa en la gestación en los cuatro grupos de estudio.

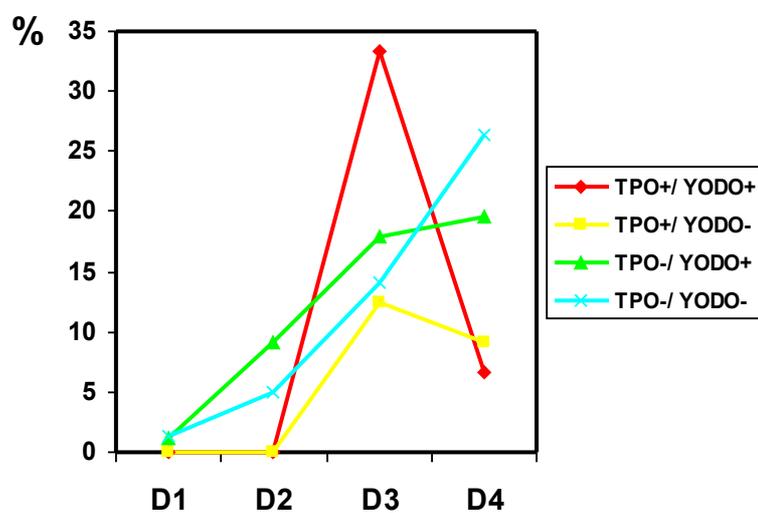
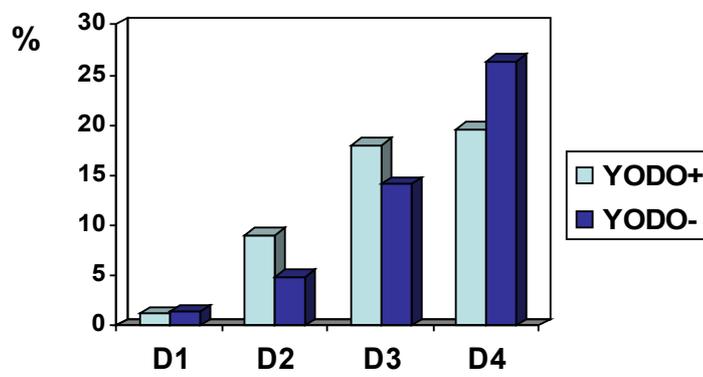


Gráfico 37: Hipotiroxinemia relativa en la gestación en el grupo de estudio TPO-.



7. NIVELES DE HORMONAS TIROIDEAS EN SANGRE VENOSA DE CORDÓN UMBILICAL.

7.1. Niveles hormonales en sangre venosa de cordón umbilical en la población de estudio.

Los niveles hormonales de las distintas hormonas tiroideas en sangre venosa de cordón para la población de estudio en su totalidad, se distribuyó como muestra la Tabla 43.

Tabla 43: Niveles hormonales en sangre venosa de cordón umbilical en la población total

Sangre venosa de cordón	n	media	p5	p95
TSH (mU/l)	294	6,66	2,18	18,16
T4L (ng/dl)	294	1,11	0,74	1,54
T3L (pg/ml)	291	1,35	0,79	2,13

7.2. Niveles de hormonas tiroideas en sangre venosa de cordón umbilical en mujeres del grupo de estudio TPO+.

La TSH y la T3L son ligeramente superiores en el grupo de mujeres que no toman yodo aunque no alcanza significación estadística. Los diferentes percentiles se muestran en las Tablas 44 y 45.

Tabla 44: Hormonas tiroideas de sangre venosa de cordón umbilical en el grupo estudio TPO+/YODO-.

TPO+/YODO-	TSH (mU/l)	T4L (ng/dl)	T3L (pg/ml)
p 5	1,88	0,81	1,03
p 10	2,28	0,81	1,03
p 25	4,66	0,91	1,24
p 50	6,32	1,05	1,35
p 75	10,38	1,25	1,65
p 90	18,12	1,47	1,99
p 95	19,68	1,50	2,08

Tabla 45: Hormonas tiroideas de sangre venosa de cordón umbilical en el grupo estudio TPO+/YODO+.

TPO+/ YODO+	TSH (mU/l)	T4L (ng/dl)	T3L (pg/ml)
p5	3,02	0,61	0,70
p10	3,30	0,72	0,79
p25	5,55	0,84	0,98
p50	6,33	0,97	1,35
p75	9,48	1,38	1,66
p90	13,95	1,73	1,78
p95	17,87	1,83	1,81

7.3. Mujeres del grupo de estudio TPO-

En este grupo no hay diferencias significativas entre las gestantes que toman yodo y las que no. Los diferentes percentiles se muestran en las Tablas 46 y 47.

Tabla 46: Niveles de hormonas tiroideas en sangre venosa de cordón umbilical en el grupo estudio TPO-/YODO+.

TPO- / YODO+	TSH (mU/l)	LT4 (ng/dl)	LT3 (pg/ml)
p5	3,07	0,74	0,75
p10	3,92	0,83	0,85
p 25	5,29	0,95	1,03
p 50	7,46	1,12	1,28
p 75	10,91	1,30	1,58
p 90	15,12	1,44	1,98
p 95	19,22	1,54	2,39

Tabla 47: Niveles de hormonas tiroideas en sangre venosa de cordón umbilical en el grupo estudio TPO-/YODO-.

TPO-/YODO-	TSH (mU/l)	T4L (ng/dl)	T3L (pg/ml)
p5	1,80	0,69	0,80
p10	3,22	0,80	0,88
p25	4,96	0,91	1,08
p50	6,54	1,06	1,25
p75	9,63	1,24	1,48
p90	14,22	1,39	1,73
p95	17,92	1,61	1,82

Respecto a la hipotiroxinemia fetal, sólo se objetivaron 4 casos (1,4%), 1 en un neonato que su madre tenía anticuerpos antitiroideos y 3 en casos de madres sin autoinmunidad tiroidea.

Tras evaluar todos los casos en el Programa de Detección Neonatal de Enfermedades Metabólicas Congénitas no se halló ningún neonato con hipotiroidismo congénito.

8. REPERCUSIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA MATERNA EN LA EVOLUCIÓN DE LA GESTACIÓN, PARTO Y RECIÉN NACIDO.

Entre las variables de mala evolución gestacional estudiadas sólo la amenaza de parto prematuro fué mayor en las gestantes del grupo TPO-/YODO+ respecto al grupo TPO-/YODO- ($p < 0,05$). No hubo diferencias en el resto de complicaciones gestacionales entre los restantes grupos (Tabla 50).

Para el resto de variables estudiadas (cuantitativas y cualitativas) no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de estudio (Tablas 48 y 49).

Respecto a los recién nacidos de madres con hipotiroidismo subclínico o hipotiroxinemia relativa de la gestación no hubo diferencias significativas en las variables estudiadas de la evolución de la gestación, parto y recién nacido.

Tabla 48: Repercusión de la función tiroidea materna en la evolución de la gestación. Variables cualitativas.

	MUJERES TPO+			MUJERES TPO-		
	YODO+	YODO-	TOTAL	YODO+	YODO-	TOTAL
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
PREMATURIDAD	2(10,5)	1(7,7)	3(9,4)	14(6,1)	12(6,9)	26(6,4)
ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS	1(5,3)	1(7,7)	2(6,3)	9(3,9)	8(4,6)	17(4,2)
AMENAZA DE PARTO PREMATURO	0 (-)	2(15,4)	2(6,3)	9(3,9)*	1(0,6)*	10(2,5)
EHE/GESTOSIS	0 (-)	0 (-)	0 (-)	5(2,2)	6(3,4)	11(2,7)
ABORTO PREVIO A LAS 20 SEMANAS	1(5,0)	0 (-)	1(3,0)	4(1,7)	4(2,2)	8(1,9)
DESPRENDI- MIENTO DE PLACENTA NORMOINSERTA	1(5,3)	0 (-)	1(3,1)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
MUERTO ANTEPARTO	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1(0,4)	0 (-)	1(0,2)

*p<0,05

Tabla 49: Repercusión de la función tiroidea materna en la evolución de la gestación. Variables cuantitativas.

		TPO+	TPO-	
Edad gestacional (semanas)	YODO+	39	39	n.s.
	YODO-	39	39	
Peso (g)	YODO+	3320	3287	
	YODO-	3070	3243	
Percentil peso	YODO+	45,00	47,94	
	YODO-	46	46,39	

Tabla 50: Repercusión de la función tiroidea materna en el tipo de parto y resultados neonatales.

	MUJERES TPO+			MUJERES TPO-		
	YODO+	YODO-	TOTAL	YODO+	YODO-	TOTAL
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
TIPO DE PARTO(-)						
EUTOCICO	13(68,4)	10(76,9)	23(71,9)	174(75,7)	133(76,4)	307(76)
INSTRUMENTAL	0(-)	2(15,4)	2(6,3)	18(7,8)	9(5,2)	27(6,7)
CESÁREA	6(31,6)	1(7,7)	7(21,9)	29(12,6)	24(13,8)	53(13,1)
TEST DE APGAR AL NACER						
APGAR 1m <4	0 (-)	0 (-)	0 (-)	4(1,7)	3(1,7)	7(1,7)
APGAR 5m <7	0 (-)	0 (-)	0 (-)	3(1,3)	2(1,2)	5(1,2)
SEXO DEL RECIÉN NACIDO						
VARON	12(63,2)	6(46,2)	18(56,3)	118(51,3)	88(50,6)	206(51)
HEMBRA	7(36,8)	7(53,8)	14(43,8)	112(48,7)	86(49,4)	198(49)

n.s.

DISCUSIÓN

En España siempre ha habido personas o grupos que han promocionado la investigación sobre el bocio endémico desde el siglo XIX. Estudios que han demostrado suficientemente que en las mujeres embarazadas hay que distinguir entre hipotiroidismo clínico o subclínico, caracterizados por un aumento de la tirotropina y la hipotiroxinemia relativa, sin tirotropina elevada, que se asocian a una insuficiente ingesta de yodo. El debate actual está en el binomio hipotiroxinemia frente a hipotiroidismo en el embarazo. Es decir, en la identificación de la concentración adecuada de T4 en el embarazo para evitar que los niños tengan un retraso en la maduración cognitiva.

La incorporación de la Ginecología y Obstetricia al mundo de la yodoprofilaxis, ha sido, sin duda, la pieza que ha permitido que ésta salga del mundo académico para encarnarse en la práctica clínica (Soriguer et al., 2008). Nadie duda del beneficio que representa el aporte de yodo para prevenir la deficiencia mental en las áreas donde la deficiencia es grave y hay indicios razonables para suponer, que en las áreas con la deficiencias de yodo leves o moderadas, el consumo adecuado de este nutriente por las mujeres embarazadas determinará un aumento en la media del CI de sus hijos (Muñoz Marquez, 2008).

Una vez iniciada la campaña de yodoprofilaxis en la gestación, hemos de evaluar los resultados obtenidos, que se traduce en mejoría de la función tiroidea de las gestantes, disminución del número de gestantes con signos de hiperestímulo tiroideo e hipotiroxinemia relativa en la gestación, y a más largo plazo, aumento de CI de los hijos de madres de zonas históricamente yododeficientes. Esta evaluación requiere estudios poblacionales largos y costosos.

De forma más inmediata, e intentando analizar la función tiroidea en la gestación, se encuentran diferentes premisas no resueltas, pero necesarias a la hora de evaluar la yodoprofilaxis:

- No se sabe diferenciar con exactitud la frontera entre hiperestímulo tiroideo fisiológico de la gestación e hiperestímulo patológico. No tenemos curvas poblacionales trimestre

a trimestre de la función tiroidea en gestantes con diferentes ingestas de yodo, para poder valorar y catalogar como suficientes o insuficientes los signos de hipofunción subclínica (Menéndez, 2008).

- No se conoce la dosis ideal de suplemento yodado necesaria durante la gestación, ya que varía en función de la ingesta previa de yodo de cada individuo. Últimamente se están revisando al alza estas recomendaciones, hasta alcanzar los 300-400 µg/día, no sólo en las zonas declaradas como deficitarias en yodo, sino también en zonas donde la ingesta de yodo diaria está en el límite bajo de la normalidad (Velasco, 2008).

- Aunque existe consenso en que los riesgos de un exceso crónico en la suplementación de yodo quedan claramente superados por los riesgos sustanciales que conlleva la deficiencia de yodo, existen estudios con conclusiones dispares a la hora de valorar los riesgos de hipertiroidismo, hipotiroidismo y enfermedad autoinmune inducida por el yodo (Kahaly et al., 1998; Delange et al., 2000; Laurberg et al., 2006).

Antes de sacar conclusiones sobre el estudio realizado en nuestra población, hay que evaluar las características de éste, ya que diferencias metodológicas pueden provocar divergencias en los resultados obtenidos en comparación con estudios previos.

Cuando se planteó la realización de este estudio, se enfocó como un estudio observacional para objetivar cual eran los niveles tiroideos de las gestantes, y encontrar así unas curvas propias de normalidad tiroidea, con los percentiles 5 y 95 para las diferentes hormonas tiroideas. Se decidió no realizar aleatorización en la selección de los casos ya que no existirían grupos comparativos. Tras el inicio de la recogida de datos, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) indicó la conveniencia de suplementar a las gestantes con yoduro potásico y la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, haciéndose eco de la situación, en el Proceso Asistencial Embarazo Parto y Puerperio, instó a la suplementación con yoduro potásico de todas las gestantes (www.csalud.junta-andalucia.es).

Se planteó la cuestión de desechar los casos recogidos hasta la fecha porque eran pacientes que no cumplían ese requisito o continuar la recogida y a posteriori diferenciar los grupos en función de la ingesta de yodo. Se consideró la segunda

opción, siendo conscientes que al no realizar ningún tipo de estrategia de selección de muestra, existía la posibilidad de encontrar sesgos (edad de las pacientes, paridad, enfermedad tiroidea autoinmune, etc.) a la hora de comparar los diferentes grupos. La idea inicial de estudiar a la población gestante general, sin que ningún control o manipulación pudiera variar el resultado final, sería más representativa de lo que estaba ocurriendo, ya que se ha iniciado la ingesta del suplemento yodado de forma universal sin ningún tipo de selección previa, donde, a no ser que la paciente conozca previamente su condición de patología tiroidea, no se realiza ningún tipo de control de función tiroidea.

Se reclutó a las mujeres de forma consecutiva conforme acudían a las consultas externas de Obstetricia del Hospital General Básico de Baza. Sólo se rechazaron aquellas que presentaban criterios de exclusión o que no cumplían los de inclusión y a las que no dieron su consentimiento informado.

Una vez estudiada la población no se objetivaron diferencias en edad, paridad, positividad para anticuerpos anti-TPO, etc..., entre las primeras mujeres que no habían tomado suplemento de yodo durante el embarazo y las posteriores que sí lo habían tomado en forma de comprimidos de yoduro potásico, lo que desechara que fueran poblaciones no homogéneas y por lo tanto difíciles de comparar.

Hay que remarcar también que los resultados de este estudio pueden diferir con los realizados en estudios previos, porque la población de estudio es población gestante global, sin descartar mujeres por ser portadoras de patología tiroidea no conocida (positividad para anticuerpos anti-TPO, gestantes que se diagnostiquen de nódulos no conocidos o bocios no diagnosticados anteriormente), ni seleccionar sólo a las mujeres que dentro de la normalidad tengan signos analíticos de hiperestímulo tiroideo (signos de deficiencia de yodo) (Glioner et al., 1995; De Santiago et al., 1999).

Tanto a las pacientes que tomaban suplementos yodados como a las que no, se les dieron consejos dietéticos sobre la dieta más adecuada y equilibrada en el embarazo y se les aconsejó a favor de la sal yodada. Pero en ningún momento se les

controló la ingesta real de dichos alimentos. A las gestantes que tomaban suplementos yodados, se les preguntaba en las consultas sucesivas si lo seguían tomando y se les instaba a que continuasen con el tratamiento.

Existió un porcentaje alto de mujeres (10%) que refirieron náuseas y mala tolerancia al suplemento yodado, aunque fueron muy pocas las que admitieron haber dejado de tomarlo y fueron excluidas del estudio. Como en todos los estudios poblacionales, no se conoce el número de pacientes que podrían no haber tomado sistemáticamente la ingesta del suplemento yodado en los distintos momentos de la gestación.

La dosis de suplemento yodado no fue controlada por el grupo investigador, sino que las gestantes acudían con la dosis recomendada por su médico de Atención Primaria en la primera consulta prenatal, siendo la mayoría de las veces (76,3%) de 200 $\mu\text{g}/\text{día}$, pero existiendo otros grupos de pacientes con dosis de 100 y 150 $\mu\text{g}/\text{día}$.

Ninguna mujer tomó el suplemento yodado de forma preconcepcional. Todas lo iniciaron tras acudir a la primera consulta prenatal en su centro de salud entre las semanas 8-10 de gestación.

El control de la gestación en la zona de estudio se lleva a cabo de forma compartida entre los centros de Atención Primaria de las distintas poblaciones de la zona y el Hospital General Básico de Baza. Los análisis sanguíneos rutinarios y protocolizados durante la gestación, se realizan a su vez en los distintos centros médicos en función del momento gestacional. Al decidir obtener las muestras para la evaluación del estudio tiroideo de forma conjunta con el resto de analíticas protocolarias, para así no aumentar el número de extracciones a lo largo del embarazo, no todas se realizaron en el hospital, por lo que no se tuvo control directo y algunas extracciones fueron obviadas, lo que ha supuesto que no todas las gestantes tengan todos los controles en los diferentes momentos de la gestación establecidos en el estudio. Así mismo, la apertura de un nuevo hospital en la zona de influencia del Hospital General Básico de Baza, provocó la pérdida de algunos casos que quedaron

incompletos por realizar el final del control gestacional o acudir a parir al nuevo hospital.

La decisión de valorar la autoinmunidad tiroidea al inicio de la gestación se debió al hecho de que las mujeres portadoras de autoanticuerpos antitiroideos, suelen tener niveles de TSH mayores que las mujeres sin tiroiditis crónica. Esta situación hay que tenerla en cuenta a la hora de evaluar la función tiroidea en la población gestante, sobre todo si se intentan realizar curvas de normalidad de las distintas hormonas tiroideas.

Las mujeres con tiroiditis crónica suelen permanecer eutiroideas durante la gestación, pero algunas tendrán una elevación de la TSH entre 5-10 mU/l, incluso ocasionalmente desarrollan hipotiroidismo franco (Glioner et al., 1991). La incidencia de bocio neonatal y de hipotiroidismo congénito no está aumentada en los hijos de estas mujeres (Mestman et al., 1995). En la práctica clínica, para valorar la tiroiditis autoinmune, se utilizan los anticuerpos anti-TPO porque son mucho más prevalentes que los anti-tiroglobulina, su sensibilidad y especificidad son mejores y suelen estar al alcance de todos los profesionales (Glioner et al., 1991). Títulos bajos, por debajo de 100 IU/L, se consideran poco específicos para el desorden tiroideo autoinmune (Saravanan et al., 2001). La prevalencia de anticuerpos antitiroideos en la gestación es de 6-19,5% según diversos autores (Glioner et al., 1994; Stagnaro-Green, 2004; Negro et al., 2006) y disminuyen conforme avanza la gestación, para tener un rebote posparto.

Si se desea saber la reserva de yodo en una mujer concreta, la medición de yodo inorgánico en plasma y la concentración del mismo en orina sólo reflejan la ingesta de varios días, no el balance a largo plazo, y esto no es representativo ya que existen grandes fluctuaciones en el consumo diario de yodo (Glioner, 1997b). En cambio, a la hora de valorar la yododeficiencia de una población, la yoduria así como el bocio en escolares o la TSH neonatal son buenos indicadores (Donnay, 2004).

La yoduria media en gestantes, no se considera un buen indicador de

yododeficiencia por varias razones. La primera de ellas es que debido al aumento del filtrado glomerular, la yoduria está aumentada, y puede enmascarar el grado real de yododeficiencia, la segunda, es que esta yoduria no es estable durante toda la gestación, con tendencia a disminuir a lo largo de la misma, y serían necesarias determinaciones trimestre a trimestre para poder establecer un diagnóstico y la tercera, es que comparando yodurias en gestantes, mujeres fértiles no embarazadas y escolares de una misma población, las medias y los porcentajes de yodurias por debajo de 50 $\mu\text{g/l}$ son muy dispares, por lo que se necesitarían curvas trimestre a trimestre realizadas en una población yodosuficiente para poder establecer los límites (Stillwell et al., 2008).

En nuestro estudio, no se ha utilizado la yoduria de las gestantes, además de por lo indicado anteriormente, por problemas de accesibilidad. Tampoco se estudió el tiroides de las gestantes por palpación y ecografía en busca de nódulos o bocio, ya que esta medida suponía implicar a diferentes profesionales ajenos al estudio. Se utilizó la TSH neonatal y el cociente T3/T4 a lo largo de la gestación, al ser medidas que no suponían un análisis complementario a los disponibles para valorar la función tiroidea.

La TSH es la medida más útil en el control de la función tiroidea, si se comparan las diferentes hormonas tiroideas independientemente. Pequeños cambios en los niveles de tiroxina libre y en la producción de hormonas tiroideas son reflejados en grandes cambios en los niveles de TSH (Ross, 2001).

Existe controversia sobre si las gestantes con sospecha de alteraciones tiroideas, deben ser cribadas con TSH sólo o con TSH y T4L. Esta claro que como test inicial la TSH es superior a la T4L, ya que esta no detectaría la patología subclínica. Pero la TSH por si sólo, no diagnostica la hipotiroxinemia de la gestación, que por otro lado, también existe controversia sobre su valor patológico (Casey et al., 2007).

La TSH tiene una distribución normal en la población, con una media de 1,3-1,4 mU/l, el límite inferior de 0,3-0,5 mU/l y el límite superior en 3,9-5,5 mU/l. Si excluimos a los pacientes TPO positivos el límite superior disminuye (Ross, 2001).

A nivel del adulto, la T4L hay que verla como una pro-hormona. La actividad la tiene la T3 y se transforma por las desyodasas, por lo que lo importante son los niveles de T3. En este sentido, si la TSH es normal, significa que la T3 es normal. Diferente situación se encuentra en el embarazo, donde los niveles de tiroxina libre materna limitan el paso de tiroxina al feto y es importante tener un reflejo fiable de los niveles de tiroxina maternos (Morreale de Escobar, 2005).

Se ha visto, que en los pacientes ancianos, disminuye la T4L sin que existan cambios en la TSH. Al realizar pruebas de estimulación y supresión, las hormonas se comportaron de la forma normal esperada. Se cree, que en estas personas aumenta la actividad desyodasa tipo II, con un incremento de la conversión de T4 hacia T3, y el umbral de estimulación de TSH cambia (Ross, 2001). En el embarazo, la actividad desyodasa II también está aumentada, sobre todo a nivel placentario y de tejidos fetales y posiblemente existe un mecanismo igual al de los ancianos, explicándose así la hipotiroxinemia relativa de la gestación y su incierto significado patológico.

No existe un valor absoluto de T4L que pueda definir la hipotiroxinemia relativa. Sería necesario realizar curvas de normalidad trimestre a trimestre de esta hormona para poder limitar los valores patológicos de los fisiológicamente bajos (Mandel et al., 2005). Disponer de estos valores de referencia nos ayudaría a diagnosticar y dosificar con más precisión la tiroxina en los casos susceptibles de tratamiento (Menéndez, 2008).

Se puede concluir que el test de cribado en una gestante debe contener TSH sólo, si la población es yodosuficiente o TSH y T4L si la población es yododeficiente y existe posibilidad de hipotiroxinemia relativa en la gestación (Mandel et al., 2005).

Respecto al valor del límite superior de TSH también existen diferentes opiniones. Se han postulado valores tan diferentes como 2,4 mU/l hasta 5 mU/l. Estas variaciones dependen, del momento gestacional, de la yododeficiencia previa y de lo meticuloso que se desee ser a la hora de diagnosticar la patología subclínica:

- Momento gestacional: Al inicio de la gestación, y debido al comportamiento de la HCG, los valores de TSH disminuyen notablemente y aumentan los de la T4L. En esta situación, el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico podría enmascarse (Casey et al., 2006; Rashid et al., 2007). Hay autores que postulan que en el primer trimestre gestacional, valores de TSH por encima de 2,5-3 mU/l estarían señalando hipofunción tiroidea subclínica subyacente (Baloch et al., 2003; Spencer et al., 2007). Otros autores sin embargo defienden valores mucho más cercanos a la población general, entre 4-4,5 mU/l (Surks, 2004; Papi et al., 2007; Schlienger et al., 2007).

En la segunda mitad de la gestación, los niveles de TSH aumentan, y valores entre 4-4,5 mU/l son aceptados por la mayoría de autores (Dashe et al., 2005). En España la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), aboga por un límite superior de 5 mU/l, argumentando, que los estudios que avalan límites de referencia inferiores tienen numerosos sesgos bioquímicos, estadísticos, biológicos y epidemiológicos no controlados, como la variabilidad entre los diferentes kits comerciales utilizados para las medidas analíticas (Rodríguez, 2008).

- Meticulosidad a la hora de diagnosticar y tratar la patología subclínica: Existen diferentes opiniones sobre si el hipotiroidismo subclínico, con TSH por debajo de 10 mU/l, debe ser tenido en cuenta y en consecuencia tratado o no. Hay autores que defienden una postura más conservadora, ya que debido a la variabilidad de técnicas en los diferentes laboratorios, valores de 3-5 mU/l en un laboratorio pueden convertirse en valores de 5-10 mU/l en otro y el bajar el límite de TSH en el diagnóstico de HSC tendría como consecuencia el etiquetado como patología subclínica de un porcentaje de población amplio que a veces nunca llega a manifestar patología tiroidea (Mazziotti, 2001). Igualmente existe la postura contraria, en la que se defiende que mientras que está el valor de la TSH elevado, no importa cuanto, pues aunque el nivel de T4L sea normal, según el rango de normalidad general, para esa persona en concreto estará bajo y existirá hipotiroxinemia, si no porque se iban a poner en marcha los mecanismos de hiperestímulo tiroideo y a aumentar el nivel de TSH (Press, 2001).

- Yododeficiencia previa: Es evidente que mientras mayor es la yododeficiencia previa,

más hiperestímulo tiroideo habrá al inicio de la gestación, ya que el aumento de necesidades de tiroxina y triyodotironina y la falta de sustrato (yodo) para fabricarlas, habrá puesto en marcha todo el mecanismo de regulación tiroideo (Glioner, 1999) y que en estas mujeres encontraremos niveles medios de TSH mayores que en las poblaciones yodosuficientes.

1. DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN ESTUDIO COMO YODODEFICIENTE.

Según la OMS, la TSH neonatal, medida en sangre de cordón o en neonatos entre el tercer día y las tres semanas de vida, es un buen indicador de la yododeficiencia existente en la población estudiada. Más de un 3% de TSH neonatal mayor de 5 mU/l es indicador de yododeficiencia, y si el porcentaje es mayor al 30% se habla de yododeficiencia grave (Copeland et al., 2002; Gruñeiro-Papendick et al, 2004). Al medir la TSH neonatal en la sangre de cordón umbilical en el momento del parto hallamos un porcentaje de TSH mayor de 5 mU/l muy alto. Un 76,8% de los recién nacidos estudiados tenían valores de TSH aumentados, con un valor medio de 8,4 mU/l, lo que indica que nuestra población es yododeciente con un grado de yododeficiencia grave.

Los estudios realizados en escolares y población general, sobre el grado de yododeficiencia, midiendo yodurias y prevalencia de bocio, encuentran una yododeficiencia leve-moderada en el territorio español, excepto en algunas zonas específicas como Galicia o el Bierzo, zonas endémicas de bocio y con grados graves de yododeficiencia. Los realizados en embarazadas, también encontraron yodurias indicativas de yododeficiencia leve-moderada en Madrid, Cataluña, Málaga y Guipuzcoa, siendo otra vez la zona del Bierzo, la que objetiva datos de yododeficiencia moderada-grave (Díaz et al., 2004).

Sabemos que existen posibles condiciones que alteran los valores de TSH de cordón, como es el stress intraparto, el sexo del feto, el peso del neonato, las semanas de gestación, etc, que han provocado dudas, a la hora de utilizar la TSH de cordón como test fiable para la valoración del hipotiroidismo congénito o la yododeficiencia de

las gestantes (Gemer et al., 2000; Chan et al., 2001; Herbstman et al., 2008). En nuestra población, el sexo no varió el valor medio, ni tampoco hubo diferencias significativas según el tipo de parto o el peso del neonato.

Se compararon los resultados obtenidos con los hallados en estudios previos realizados en España, donde las tasas publicadas oscilan entre el 4 y el 15%, según datos del Programa de Detección Neonatal de Enfermedades Metabólicas Congénitas (Díaz et al., 2004; Donnay, 2008) y se encontró una tasa de detección de TSH mayor de 5 mU/l mucho más elevada.

Hay que tener en cuenta, que nuestros resultados son de sangre de cordón, y que podrían existir problemas metodológicos a la hora de equipararlos con otros estudios que utilizaron sangre de talón. Si se compara con el estudio realizado en El Bierzo, que también recoge sangre de cordón, y se aumenta el límite de TSH a 15 mU/l, que es el punto de corte de dicho estudio, en nuestra casuística se obtendría un porcentaje de TSH mayor de 15 mU/l en un 8,1%, frente al 12,5% de dicho estudio (González et al., 2002). El hecho de aumentar el límite de TSH de cordón para valorar, no el hipotiroidismo congénito, sino la yododeficiencia, es controvertido. Según la OMS, el límite debe mantenerse en 5 mU/l (Gruñeiro-Papendeick et al., 2004).

En un estudio realizado en 2002, en zonas con ingestas de yodo distintas (EEUU, Bangladesh y Guatemala), se encontró, que al utilizar dos métodos diferentes para evaluar la yododeficiencia de un mismo sitio (yoduria y bocio en escolares o TSH de en sangre de cordón umbilical), la clasificación según TSH de cordón indicaba una yododeficiencia mucho más severa que las clasificaciones basadas en la yoduria o el bocio en escolares. Se destacó, como posible factor de confusión, la utilización de antisépticos yodados en el momento del parto en la población estadounidense, no así en las otras dos poblaciones, donde, al igual que en la nuestra no se utilizan este tipo de antisépticos en embarazadas (Copeland et al., 2002).

Tras el inicio de la toma de suplementos yodados, los porcentajes de TSH mayor de 5 mU/l en sangre de cordón no variaron de forma significativa. Por lo que tenemos

que concluir, que en nuestra población de estudio, los suplementos yodados tal y como se tomaron (inicio tardío hacia la semana 8-10 de la gestación y de forma totalmente libre y no controlada en dosis y adherencia) no fue suficiente para paliar la yododeficiencia previa de estas mujeres. Tampoco se encontraron diferencias significativas en el comportamiento del cociente T3/T4 en función de la ingesta de yodo, tanto en la población que no tomaba suplementos como en la que sí los tomaba, el cociente se fue elevando conforme avanzaba la gestación.

Entre los autores que han estudiado poblaciones yododeficientes, existe la tendencia a pensar que puede encontrarse un sector poblacional gestante sin signos analíticos de hipotiroidismo clínico o subclínico, pero con hiperestimulación tiroidea real (Glioner, 2003; Berbel et al., 2007). Esto quiere decir, mujeres que no presentaran elevación de la TSH (estará en el percentil 90-95), ni disminución de la T4L (en el percentil 3-5), pero, en cambio, si presentan valores de tiroglobulina aumentados y cociente T3L/T4L aumentado. O sea, existe hiperestimulación tiroidea sin que se pueda objetivar en las analíticas tiroideas habituales. Cuando la nutrición de yodo es suficiente, como en Estados Unidos, estos cambios obedecen a una adaptación fisiológica, pero en las yododeficientes, esta adaptación es difícil de alcanzar y se sustituye progresivamente por una serie de alteraciones patológicas que desencadenan bocio materno-fetal. El papel de la tiroxina como contribuyente a la discapacidad cognitiva y motora permanece sin aclarar, y todavía esta por aclarar qué valores de tiroxina sérica son causa del déficit del neurodesarrollo fetal (Morales et al., 2008).

A partir de aquí, se suscita la necesidad de realización de curvas hormonales propias de la gestación trimestre a trimestre. Es necesario saber discernir entre tiroxinemia materna suficiente o insuficiente para un buen aporte transplacentario.

2. NIVELES DE HORMONAS TIROIDEAS EN LA GESTACIÓN.

El realizar estudios en determinadas zonas geográficas de hormonas tiroideas en la gestación, permite establecer si esas mujeres se comportan como la población general no gestante y los límites de laboratorio utilizados son adecuados o hay que proponer límites hormonales nuevos.

Para valorar el hipotiroidismo subclínico, el límite superior de TSH en 5 mU/l es un límite aceptable, ya que si se analiza el percentil 95 de las curvas poblacionales realizadas en los distintos grupos estudio, se encuentran valores muy similares a 5 mU/l (valor límite de normalidad en la población no gestante) en las gestantes no portadoras de anticuerpos antiperoxidasa. Distintos son los valores en las mujeres portadoras de autoinmunidad tiroidea, donde el percentil 95 de TSH está por encima de 5 mU/L, siendo en las distintas determinaciones realizadas para el grupo TPO+/YODO- de: 8,06 mU/l, 5,94 mU/l, 8,84 mU/l y 6,21 mU/l en los distintos momentos de la gestación estudiados y para el grupo TPO+/YODO+ de: 16,72 mU/L, 8,01 mU/L, 4,20 mU/L y 7,56 mU/l respectivamente.

Otro factor a tener en cuenta, es la posible influencia de los niveles elevados de HCG al inicio de la gestación en los niveles sanguíneos de la TSH (Brent, 1997). En nuestro estudio, en el grupo TPO-, la HCG y la TSH mantienen una correlación inversa tal y como está descrito en la literatura, en cambio, el grupo TPO+ se comporta de manera inversa existiendo en este caso, una correlación directa entre TSH y HCG. Si dividimos el grupo de estudio en función de la ingesta de yodo encontramos que la relación directa se mantiene en el grupo TPO+/YODO+, mientras que en el grupo TPO+/YODO-, se obtiene la correlación inversa esperada. Tras analizar todos los datos en su conjunto, podemos hipotetizar, que debido a la disminución de T4L más marcada en el primer trimestre, en las mujeres que iniciaron el suplemento yodado, no existió la retroalimentación negativa esperada debido a la acción de la HCG, que provocó que la TSH no disminuyera, si no que aumentara para paliar los bajos niveles de T4L.

Se puede observar, que si sólo tenemos en cuenta a las mujeres no portadoras de autoinmunidad tiroidea, el límite superior de normalidad para la TSH en los distintos trimestres de gestación es similar al de la población general, independientemente de la ingesta de yodo. No siendo así en la población con autoinmunidad tiroidea, donde se objetivan valores de TSH muy superiores a lo largo de toda la gestación, por lo que sería cuestionable el considerar el hipotiroidismo subclínico en estas mujeres como patológico o simplemente pre-patológico como resultado de su patología tiroidea de

base, sin que por ello sea indicación de tratamiento, simplemente de vigilancia estrecha.

Hay que destacar, el hecho, de que la TSH en mujeres TPO-, es mayor al inicio de la gestación en mujeres que toman suplementos yodados que en aquellas que no lo toman (5,33 vs 4,47 mU/l) y se mantiene así prácticamente a lo largo de toda el embarazo. Un estudio realizado en Madrid (De Santiago et al., 1999), obtiene los mismos resultados, explicándolos en que posiblemente, la TSH aumenta porque disminuye la relación T3L/T4L, sin embargo, en nuestro estudio, no existieron diferencias significativas en el cociente T3L/T4L entre los dos grupos estudio (YODO+/YODO-) a lo largo de la gestación.

En un estudio en Bruselas (Glioner et al., 1995), no se comprobó este hallazgo y la TSH permanecería en valores superiores en las gestantes que no tomaban suplementos yodados respecto a las que sí los tomaban. Hay que destacar que la población de este estudio estaba seleccionada, de forma que sólo formaban parte de él, aquellas gestantes con signos de hiperestimulación tiroidea pero con hormonas tiroideas dentro de la normalidad, es decir, gestantes con niveles del cociente T3L/T4L más elevados, niveles de tiroglobulina aumentados y/o niveles de tiroxina en los percentiles más bajos. En dicho estudio, el cociente T3L/T4L si disminuyó de forma significativa en las mujeres que toman suplementos respecto a las que no. Otro estudio (Fadayev et al., 2003), no halló diferencias significativas en los valores de TSH entre las gestantes que tomaban yodo (150-200 µg/día) y las que no a lo largo de los tres trimestres de la gestación.

Hay que tener en cuenta que, según la fisiología de la función tiroidea normal, durante la gestación, las hormonas tiroideas T4L y T3L disminuyen su concentración hasta un 30% del valor inicial, aunque suelen mantenerse dentro de los límites normales, pudiendo descender por debajo en casos de yododeficiencia (Metsman et al., 1995; Rashid et al., 2007). En nuestra población, los niveles de T3L y T4L también disminuyen progresivamente, conforme avanza la gestación, llegando a alcanzar valores inferiores al límite bajo de normalidad, mostrando que la población estudiada

tiene posiblemente un grado de yododeficiencia importante, que le impide afrontar la gestación sin que suponga un sobreesfuerzo tiroideo. Este sobreesfuerzo tiroideo provoca un descenso total de hormona tiroidea libre que podría ser perjudicial en el desarrollo del feto.

El límite inferior de T4L de nuestra población a lo largo de la gestación, considerando el total de gestantes, tanto si tomaban suplementos yodados como si no, es claramente inferior al de la población general (0,65 ng/dl) frente a 0,74 ng/dl, 0,57 ng/dl y 0,47 ng/dl respectivamente para los tres trimestres, al igual que los de T3L donde se encuentran valores de 1,78 pg/ml, 1,57 pg/ml y 1,20 pg/ml en los diferentes trimestres de la gestación, frente al límite inferior de normalidad en la población no gestante que se sitúa en 1,61 pg/ml.

Comparándolo con otros estudios realizados en gestantes, con ingestas poblacionales de yodo semejantes, se objetivan diferencias.

En el estudio italiano realizado en Pisa (Antonangeli et al., 2002), a pesar de que los niveles de T4L y T3L disminuyen a lo largo de la gestación, nunca llegan a estar por debajo del límite inferior de normalidad. En este estudio los dos grupos comparativos recibían suplementos de yoduro potásico en cantidades de 50 y 200 µg/día respectivamente, y se habían excluido del estudio a las mujeres con autoinmunidad tiroidea, bocio o analítica sugerente de hipo o hipertiroidismo. Para disminuir las diferencias al máximo y poder comparar los dos estudios, se buscó el p5 de nuestra población en el grupo estudio TPO-/YODO+, con valores para T4L en los tres trimestres de 0,71, 0,53 y 0,42 ng/dl respectivamente (valores normales 0,65-1,90 ng/dl) y de T3L de 1,77, 1,52 y 1,12 pg/ml (valores normales 1,61-4,50 pg/ml). Es posible que en nuestra población la ingesta de yodo haya sido menos sistemática, y como no se realizó palpación tiroidea, no se puede descartar que pueda existir un porcentaje de población con bocio o nódulos tiroideos sin alteraciones analíticas previas que hayan padecido un hipotiroidismo transitorio al introducir el suplemento de yodo en su dieta, y que sean estas mujeres las que provoquen una disminución en los valores inferiores de las hormonas.

Lo mismo se objetiva en el estudio realizado en Madrid (De Santiago, 1999), donde a pesar de que los valores de T4L en gestantes que no tomaban suplementos yodados eran inferiores a las que si los tomaban, en ningún momento se evidenciaron valores por debajo de la normalidad (10 pmol/l), siendo para las mujeres que no tomaban suplementos yodados: 16,6 pmol/l en el primer trimestre, 12,9 pmol/l en el segundo y 12,7 pmol/l en el tercer trimestre y para las que si tomaron suplementos yodados: 19,7 pmol/l, 15,4 pmol/l y 15,5 pmol/l respectivamente. Existen diferencias significativas entre las mujeres que tomaron suplementos yodados y las que no, mientras que en nuestra población no existieron tales diferencias. En este estudio también fueron excluidas las mujeres con autoanticuerpos antitiroideos y aquellas que presentaban alteraciones tiroideas a la exploración y ecografía. Además, el grupo que tomaba suplementos yodados, lo hacía en una dosis mayor (300 µg/día) que la de nuestra población.

En el estudio realizado en Bruselas (Gloner et al., 1995), al igual que en el estudio de Madrid (De Santiago, 1999), encuentran disminución del cociente T3L/T4L en las mujeres que toman suplementos yodados respecto a las que no, y niveles de T4L superiores aunque sin significación estadística. En ningún momento, los niveles de T4L bajan por debajo del límite de normalidad (en ninguno de los grupos estudio).

Todos estos estudios están realizados en zonas con déficit de yodo leve. Si se comparan resultados con zonas de déficit de yodo grave como El Bierzo (González et al., 2002), también se encuentran valores de T4L durante la gestación por debajo de los límites de normalidad, con porcentajes para los distintos trimestres de: 9,5%, 33,8% y 39% respectivamente. Estos valores son muy superiores a los que se encontraron en nuestro estudio, de: 1,1%, 8,1% y 18,7% para las gestantes que tomaron yodo y de: 1,2%, 4,5% y 25% para las que no tomaron suplemento. La ingesta de yodo en el estudio del Bierzo se asemeja más a la de nuestro estudio, pues también se aconsejó el consumo de sal yodada en todas las gestantes y se recomendó el consumo de un suplemento de 210 µg/día en aquellas gestantes con escaso consumo de sal o poco acceso a la misma. Se puede deducir, que nuestra población tiene un comportamiento

similar a la población del Bierzo, ya que ambas tienen una yododeficiencia moderada-grave y que la yododeficiencia de la zona de El Bierzo en 2002, era mayor que la existente en nuestra población de estudio, pues los porcentajes de gestantes con hipotiroxinemia relativa eran mucho más elevados.

Para decidir si esta situación es realmente patológica o simplemente hay que variar los niveles límite de tiroxina en el embarazo, es necesario valorar si en estas pacientes hubo un aumento en la frecuencia de aparición de patología perinatal asociada al hipotiroidismo (Casey et al., 2007), así como estudiar a los neonatos a largo plazo (Hadow et al., 1999).

Estudiando el comportamiento de estas mujeres a lo largo de la gestación, se objetiva que casi un 40% normalizan su función tiroidea, mientras que un 60% siguen con hipotiroxinemia. En este 60% de mujeres que permanece con la función tiroidea mínimamente alterada, no se han hallado mayor incidencia de patología perinatal. Sólo 4 neonatos nacieron con hipotiroxinemia, y tras el estudio realizado por el Programa de Detección Neonatal de Enfermedades Metabólicas Congénitas, no existió ningún neonato con hipotiroidismo congénito. Debido al pequeño tamaño muestral, de nuestros resultados no se pueden derivar afirmaciones categóricas, pero tenemos que pensar, que todo indica que la hipotiroxinemia relativa en nuestra población fue transitoria en casi la mitad de las mujeres que la sufrieron, y en aquellas en las que persistió no provocó ninguna patología perinatal entre las estudiadas. Sin embargo, en este estudio no se ha valorado la función cognitiva de los neonatos, así como su evolución posterior, por lo que es imposible evaluar, si a pesar de no evidenciarse patología perinatal asociada, existió alteración a nivel del cortex neuronal fetal que provoque en el futuro niños con CI más bajo.

3. INFLUENCIA DE LA INGESTA DE SUPLEMENTOS YODADOS EN LOS NIVELES DE HORMONAS TIROIDEAS DURANTE LA GESTACIÓN.

La necesidad de añadir un aporte extra de yodo a la dieta de las embarazadas

en nuestro país parece, en la actualidad, incuestionable. Existe numerosa evidencia científica acumulada en los últimos años que demuestra el déficit nutricional de yodo existente y los efectos que dicha deficiencia ocasiona sobre el feto y el recién nacido (Velasco, 2008).

El efecto que supone este suplemento en la función tiroidea materna y fetal, en cambio, está mucho menos estudiada. Se plantea la necesidad de revisar si las teorías fisiopatológicas tienen correlato clínico, y por esto es necesario realizar más estudios poblacionales de función tiroidea.

En nuestro estudio, se objetivaron distintos comportamientos en los niveles de hormonas tiroideas en los diferentes momentos estudiados de la gestación, entre las mujeres que tomaban suplementos yodados y las que no.

- Primera mitad de la gestación.

El grupo de mujeres que tomó suplementos yodados durante la gestación, tiene una función tiroidea disminuida e hiperestimulada (tiroxinas libres más bajas y TSH más altas), lo que provoca más casos de hipotiroxinemia relativa e hipotiroidismo subclínico.

Durante la primera mitad de la gestación, existe un porcentaje de tiroxina por debajo de 0,65 ng/dl mayor en las mujeres que toman suplemento yodado (10% vs 7%, $p < 0,05$), no siendo hasta la semana 26-29, que aunque sin significación estadística, se observa una modificación en los niveles de T4L que se hacen mayores en el grupo con suplemento yodado. Esto podría deberse a que al introducir el suplemento yodado de forma tardía (8-10 semanas), se da durante el primer trimestre un hipotiroidismo inducido por yodo, propio de las poblaciones yododeficientes cuando se inician campañas de yodoprofilaxis (Kahaly et al., 1998; Delange et al., 2000). Además, esta hipótesis se corrobora con el hecho de que esta relación se invierte en el tercer trimestre, donde el hipotiroidismo inducido por yodo, que suele ser transitorio, se ha solucionado y se empiezan a ver los beneficios del suplemento (Laurberg et al., 2006).

El hipotiroidismo inducido por yodo al inicio de las campañas de yodoprofilaxis es de origen incierto, la teoría mas probable es la del bloqueo de la síntesis y la excreción de hormonas tiroideas por las células tiroideas debido al exceso de yodo. Proceso similar al que sufren los neonatos cuando se utilizan desinfectantes yodados en el parto y el período de lactancia por el efecto Wolf-Chaikoff (Delange et al., 2000; Arena, 2007).

Habría que concluir, que el suplemento de yodo es beneficioso a largo plazo, pero que al introducirlo, si la población es yododeficiente, puede provocar un hipotiroidismo transitorio que, de ocurrir al inicio de la gestación, podría aumentar el número de gestantes con hipotiroxinemia relativa en el primer trimestre. Aunque en este estudio, por las limitaciones metodológicas que tiene: muestra no aleatoria, ingesta de suplementos no controlada, pequeño tamaño muestral, etc. no se encuentran diferencias significativas, habría que realizar estudios controlados más extensos en este sentido.

- Segunda mitad de la gestación.

A partir de las semanas 26-29 de gestación y durante todo el tercer trimestre, existe una tendencia, aunque sin significación estadística, a la mejoría de la función tiroidea en las mujeres que tuvieron suplementos yodados frente a las que no los tomaron.

Los signos de hiperestimulación tiroidea existentes en la primera mitad de la gestación disminuyen notablemente. La TSH de estas mujeres fue menor que la de las que no tomaron suplementos. Igualmente, los niveles de T4L y T3L fueron mayores. Idénticos resultados se observan si se valora el hipotiroidismo subclínico y la hipotiroxinemia relativa de la gestación. No se encuentran diferencias significativas, pero existe la misma tendencia que en las mediciones anteriores. El grupo con suplementos yodados tiene una función tiroidea disminuida e hiperestimulada (tiroxinas libres más bajas, TSH más altas), lo que provoca más casos de hipotiroxinemia relativa e hipotiroidismo subclínico al inicio de la gestación. Sin embargo, al final del tercer

trimestre, la relación cambia, siendo la función tiroidea mejor en estas mujeres.

Analizando los niveles de hormonas tiroideas por separado, e iniciando el proceso por la TSH, no existen diferencias significativas entre los dos grupos. Se observa una clara tendencia a la disminución de los valores de TSH a lo largo de la gestación, para estabilizarse hacia las semanas 26-29. Esta estabilización es de valores inferiores en mujeres que han tomado suplementos yodados que en las que no. Esto podría explicarse por que la estimulación del eje hipotálamo-hipofisario en las mujeres que no toman yodo en una zona yododeficiente cómo es la zona de estudio, es mayor que en las que sí lo toman, donde el suplemento de yodo ha paliado el déficit nutricional y ha disminuido la necesidad de hiperestímulo (Glioner, 2004). Resulta sorprendente que el nivel de TSH hasta el tercer trimestre sea mayor en las mujeres que toman suplementos yodados que en las que no los toman, y sólo se encuentre el comportamiento esperado en el tercer trimestre. Podría ser debido a que el inicio de la ingesta de los suplementos yodados ha sido tardío, tras la primera consulta prenatal hacia las 8-10 semanas, y es sabido, que según el grado de yododeficiencia previo, el efecto beneficioso de los suplementos tarda en objetivarse hasta un trimestre (Glioner, 1997b).

Respecto a T3L y T4L disminuyen progresivamente conforme avanza la gestación. Hay que destacar, sobre todo en los valores de T3L, que hacia la mitad de la gestación, en las mujeres que toman suplementos yodados, parece tener tendencia hacia la estabilización, incluso muestra signos de recuperación, lo que no se observa en las mujeres que no toman yodo, aunque sin diferencia estadísticamente significativa. La T4L podría tener un comportamiento similar, pero más tardío. Es posible que este hecho nos indique nuevamente que se está administrando los suplementos yodados tarde, ya que se necesita la mitad de la gestación para empezar a ver efectos positivos del mismo.

En casos de restricción prolongada de yodo en la dieta antes del embarazo se requiere un periodo, no menor de tres meses, antes de que se noten los beneficios de la suplementación con esta sustancia para mejorar la función tiroidea (Glioner, 1997b). Esto, probablemente, se debe a que los primeros tres meses la glándula tiroidea

materna acumula todo el yodo del que dispone para recuperar las reservas tiroideas antes de aumentar la síntesis y secreción de T4 (Morreale de Escobar, 2004b). En estas mujeres, con signos de estimulación tiroidea excesiva al empezar la gestación, los suplementos de yodo combinados con la administración de L-tiroxina tiene ventajas sobre los suplementos de yodo administrados solos, pues acelera el aumento de los niveles de T4 (Glioner, 1997b).

Según nuestros resultados, al igual que otros autores españoles (Donnay, 2008), sólo se encuentra el comportamiento esperado en la función tiroidea tras la administración de los suplementos yodados en el tercer trimestre, aunque sin diferencias significativas respecto a las mujeres que no toman suplementos, aunque esto podría ser debido al pequeño tamaño muestral. En el tercer trimestre se objetivan valores de TSH menores, con valores de T4L y T3L mayores, es decir, menores signos de hiperestimulación tiroidea. A la vez, disminuyen los casos de hipotiroidismo subclínico e hipotiroxinemia relativa en las mujeres que toman suplementos yodados a partir del tercer trimestre de gestación. Así, en nuestra población, el periodo necesario para objetivar los efectos beneficiosos del yodo es mucho mayor al encontrado por otros autores (Glioner, 1997b), siendo de casi dos trimestres.

A la vista de los datos anteriores, teniendo en cuenta que el objetivo de la suplementación yodada sería evitar la hipotiroxinemia fetal, sobre todo en el primer trimestre gestacional, hay que concluir, que en poblaciones con una yododeficiencia grave, como resultó ser la correspondiente al estudio, sería necesario iniciar el suplemento yodado de forma preconcepcional, ya que la introducción del suplemento yodado al conocer la gestación parece no corregir totalmente la yododeficiencia preexistente (Glioner, 2004). Otros autores han propuesto como medida más asequible, asegurar que las mujeres en edad fértil de las zonas yododeficientes consuman sal yodada (Arrizabalaga, 2008).

Respecto a la dosis, debido al pequeño tamaño muestral y a que el 76,3% de las gestantes tomaban dosis de 200 µg/ día, no se hallaron diferencias significativas tanto en el efecto beneficioso al final de la gestación, como en el de introducción de la

primera mitad del embarazo.

Hay controversias sobre la cantidad suplementaria de yodo que ha de administrarse para evitar la bociogénesis. Quizá esto dependa del grado de reservas intratiroideas preexistentes de este elemento. A lo largo de los últimos años, las cantidades de ingesta de yodo diaria recomendadas en las gestantes han ido aumentando de forma progresiva, desde 125-225 $\mu\text{g}/\text{día}$ que recomendaba la OMS en 1999, hasta los 300-400 $\mu\text{g}/\text{día}$ recomendado por algunos expertos últimamente (Utiger, 2006). Si hay consenso en que las dosis deben ser menores de 600-1100 $\mu\text{g}/\text{día}$, máximas concentraciones tolerables según los organismos sanitarios europeos y de Estados Unidos, ya que dosis mayores pueden provocar un hipotiroidismo por yodo en el neonato (Nisshiyama et al., 2004).

Para reestablecer el equilibrio suelen ser suficientes dosis entre 100-200 $\mu\text{g}/\text{día}$ (Glioner, 2007). Serán necesarios más estudios poblacionales en España para conocer si la dosis recomendada es adecuada en nuestro medio o no (Velasco, 2008).

4. INFLUENCIA DE LA AUTOINMUNIDAD TIROIDEA EN LOS NIVELES DE LAS HORMONAS TIROIDEAS EN LA GESTACIÓN.

En nuestra población, se encuentra un 7,7% de mujeres con autoanticuerpos antitiroideos. Prevalencia similar a la objetivada en otros estudios europeos realizados en poblaciones con ingesta de yodos similares (5-15%) (Brent, 1997; Glioner et al., 1999; Fadayeve et al., 2003). Este porcentaje se mantiene estable con tendencia al descenso a lo largo de la gestación (7,4% en el primer trimestre hasta 6,1% en el tercero). Este descenso atribuible a que durante la gestación, los valores de anticuerpos anti-TPO suelen disminuir (Glioner et al., 1994), y como hemos considerado positivo un punto de corte por encima de 100 UI/ml, hay mujeres en las que los títulos disminuirán por debajo de ese valor.

En estas mujeres, la TSH media es mayor a la de las mujeres sin autoinmunidad tiroidea (Ross, 2001; Hadow et al., 2004), manteniéndose por encima de 3 mU/l en toda

la gestación. Se observa mayor disfunción tiroidea en mujeres con anticuerpos antiperoxidasa positivos, aunque no alcanza significación estadística (91,5% de mujeres eutiroideas entre las TPO- frente al 84,2% entre las TPO+). La incidencia de hipotiroidismo subclínico es mayor siendo alrededor de un 15% en mujeres TPO+, frente a un 3-4% en mujeres TPO-. Estos valores son similares a los de otros estudios como el realizado en Málaga en 2003, donde encontraron un 14% de TSH > de 5 mU/l en mujeres TPO+ (Domínguez et al., 2004) o en Bélgica donde se observó un 16% de mujeres TPO+ con valores de TSH > de 4mU/l en el tercer trimestre de gestación (Glioner et al., 1994).

Del total de 547 mujeres estudiadas, 42 presentaron niveles de anticuerpos anti-TPO por encima de 100 mU/l. De estas 42 mujeres, el 64% tomaron suplementos yodados durante el embarazo y el 36% no los tomaron. El 19% de estas mujeres presentaron hipotiroidismo subclínico en algún momento de la gestación, la mayoría en la primera mitad de la gestación. Esta situación se normalizó en la mayoría de las mujeres, manteniendo en todo momento niveles de tiroxina dentro de la normalidad. No existió ningún caso de hipotiroxinemia relativa en la primera mitad de la gestación, y sólo seis en la segunda mitad. Todos los neonatos de estas seis mujeres tuvieron valores de tiroxina en sangre de cordón umbilical dentro de la normalidad.

A pesar de que posiblemente el pequeño tamaño muestral no nos permite encontrar diferencias significativas, parece que la función tiroidea durante la gestación en las mujeres con autoinmuidad tiroidea permanece dentro de los límites normales, aunque con signos de hiperestímulo (TSH aumentada), más evidentes que en las que no presentan autoanticuerpos, por lo que podemos apoyar la idea de que estas mujeres tienen mas riesgo de hipotiroidismo a lo largo de la gestación y de los años posteriores, por lo que, de forma individual, la presencia de los anticuerpos es un argumento suplementario a la hora de valorar la función tiroidea y los tratamientos sustitutivos (Vaidya et al., 2002; Schlienger et al., 2007).

Respecto a la posible interacción de la autoinmuidad tiroidea con los suplementos yodados durante el embarazo, en las gestantes TPO+ se observa una

tendencia sin significación estadística a mayores niveles de T3L y T4L en mujeres YODO+ respecto al grupo YODO-, lo que se hace evidente en la semana 34. Sin embargo, la TSH en la semana 34 se eleva en mujeres que reciben yodo, lo que en principio iría en contra de la mejoría apreciada en los otros niveles hormonales.

Respecto a los niveles hormonales en sangre de cordón en el momento del parto, la TSH y T3L son ligeramente superiores en el grupo de mujeres YODO-, lo que podría hablar a favor de la administración de yodo (valores de TSH más bajos y mayor producción de T4, lo que significa menor hiperestímulo tiroideo).

Es probable, que el efecto beneficioso de los suplementos yodados en la gestación sea el mismo en las mujeres con autoanticuerpos antitiroideos que en las que no los tienen, con aumento del sustrato para que la glándula pueda hacer frente al aumento fisiológico de las necesidades.

No se analizó la función tiroidea de estas gestantes en el postparto, por lo que no se evaluó la incidencia de tiroiditis postparto y si los suplementos yodados provocan alteración del curso de la misma.

5. INFLUENCIA DE LA AUTOINMUNIDAD TIROIDEA Y LOS SUPLEMENTOS YODADOS EN LA EVOLUCIÓN DE LA GESTACIÓN .

Existen numerosos estudios que han relacionado el hipotiroidismo subclínico o la autoinmunidad tiroidea con aumento del riesgo de padecer parto pretérmino (Glioner, 1994; Abalovich, 2002; Casey et al., 2005; Negro et al., 2006), aunque no todos los estudios encuentran esta relación (Lafranchi et al., 2005). En nuestro trabajo no se encontraron diferencias significativas pero se objetivó una tendencia al aumento de la amenaza de parto pretérmino y de parto pretérmino en las pacientes con autoinmunidad tiroidea respecto a las que no la tenían.

Tampoco hubo diferencias significativas en la edad gestacional al nacimiento, el peso al nacer, la patología hipertensiva del embarazo, ni los valores del test de Apgar al nacer, entre los diferentes grupos de estudio (Leung, 1993). Es posible que la causa

haya sido tanto la baja prevalencia de estas patologías como que la población estudio comprendía un bajo número de gestantes.

Respecto a los abortos previos a la semana 20 de gestación, a diferencia de otros estudios (Glioner et al., 1994; Mecacci et al., 2000; Negro et al., 2006) tampoco se encuentran diferencias significativas (3% en las TPO+ vs 1,9% en las TPO-). Esto, puede ser debido a que muchos abortos son diagnosticados previamente a la primera visita gestacional hospitalaria (11-13 semanas) y las mujeres que los sufrieron nunca llegaron a formar parte del estudio.

Si dividimos a la población en YODO+/YODO-, tampoco existen diferencias significativas en la edad gestacional al nacimiento, el peso al nacer, el tipo de parto, la enfermedad hipertensiva del embarazo, ni los valores del test de Apgar. Encontramos entre las mujeres TPO- más riesgo de amenaza de parto pretérmino en las gestantes que tomaron yodo que las que no lo tomaron (3,9 vs 0,6 con $p < 0,05$). Otra vez un resultado contrario al esperado. Podemos hipotetizar, que al igual que encontramos niveles hormonales menores y más tendencia al HSC en el grupo TPO-/YODO+ respecto al grupo TPO-/YODO-, es éste peor funcionamiento tiroideo el que provoca el aumento de riesgo de parto pretérmino.

6. NECESIDAD DE CRIBADO UNIVERSAL EN LA POBLACIÓN GESTANTE DE LA FUNCIÓN TIROIDEA, LA AUTOINMUNIDAD Y LA DEFICIENCIA DE YODO.

El hipotiroidismo no tratado puede tener consecuencias nocivas graves tanto para la gestante como para el feto, sin embargo, debido al estado hipermetabólico fisiológico de la gestante, el hipotiroidismo es difícil de diagnosticar. Existen estudios que han evidenciado que las alteraciones tiroideas, incluso las subclínicas y leves, aumentan la incidencia de complicaciones en la gestación como: parto pretérmino, desprendimiento de placenta, restricción del crecimiento, pre-eclampsia, aborto, bajo peso al nacer (Mitchell et Klein., 2004) y en los neonatos puntuaciones de CI inferiores a los hijos de madres eutiroideas (Lafranchi et al., 2005).

Todo esto puede estar relacionado con la opinión de que las hormonas tiroideas son necesarias para el correcto desarrollo del tiroides fetal y para una buena placentación (Rashid, 2007). También se ha visto, que la hipotiroxinemia temprana, antes de la semana diez de gestación puede provocar alteraciones en el desarrollo neurológico fetal (Pop, 1999; Haddow, 1999); y algunos estudios apuntan que el suplemento con tiroxina mejora o incluso evita todas estas condiciones adversas (Rashid, 2007; Negro, 2006).

Otra razón se encuentra en que el número de fetos en riesgo de una hipotiroximeia materna precoz es hasta 150-200 veces mayor que el riesgo de hipotiroidismo congénito, afectación, que porque tiene secuelas mucho mas graves, hace años que tiene cribado universal (Morales et al., 2008). Todo esto debería ser una razón para incentivar el cribado tiroideo universal en todas las gestantes, o incluso mejor, de forma preconcepcional en toda mujer que desee una gestación.

El hecho es que hasta que no se demuestre que el tratamiento con levotiroxina del hipotiroidismo subclínico o la hipotiroxinemia relativa del embarazo mejora estas condiciones adversas y no perjudica a la buena evolución de la gestación, el cribado seguirá haciéndose sólo en gestantes con factores de riesgo (ACOG, 2002).

Existen otros factores que dificultan la realización de un cribado gestacional. Así, la hipotiroxinemia materna precoz, no se detecta en la mayoría de las mujeres embarazadas, ya que no supone un hipotiroidismo ni clínico ni subclínico, por lo que hasta que no se realicen curvas gestacionales trimestre a trimestre de las distintas hormonas tiroideas y se asegure un aporte yodado correcto en todas estas mujeres de forma pregestacional, queda en entredicho el cribado universal en la gestación, o al menos, el realizarlo con niveles de T4L y TSH.

Por otro lado, la existencia de signos de hiperestímulo tiroideo, como son: el aumento de tiroglobulina, del volumen tiroideo o del cociente T3/T4, pueden objetivarse en gestaciones de curso normal sin hipofunción tiroidea. De nuevo, es difícil decidir

donde poner el límite entre variación fisiológica del embarazo o patológica. Así mismo, y hasta que no se encuentre la forma ideal de suplir de forma eficiente la yododeficiencia existente, para que todas las gestantes afronten la gestación sin déficit de yodo, existirán factores pronósticos secundarios, como la edad, la paridad y la autoinmunidad tiroidea (Fadeyev et al., 2003). Al final, queda en manos del clínico y de forma individualizada, valorar con todas las herramientas a su alcance y decidir un determinado seguimiento (cribado individualizado).

La Asociación Americana del Tiroides (ATA) recomienda que hay que hacer cribado tiroideo en busca de hipotiroidismo subclínico en mujeres de más de 35 años cada 5 años, en cambio la Sociedad Americana de Endocrinólogos (AAE) y la Sociedad Americana de Médicos de Familia lo recomienda sólo en personas mayores de 60 años, ya que no existen estudios que avalen otra cosa, pero oficiosamente todas estas asociaciones abogan por el cribado universal en adultos y en mujeres gestantes o que planean una gestación (Papi et al., 2007).

Debido a el pequeño tamaño muestral y a la baja incidencia de la patología que se asocia con hipofunción tiroidea subclínica, es difícil valorar sobre nuestros resultados la conveniencia o no de realizar un cribado. De entrada, hay que tener en consideración que nuestra población apareció como muy yododeficiente y este hecho puede alterar los resultados posteriores.

Tras el cribado universal, se diagnosticaron cuatro casos de hipotiroidismo franco y ocho de hipertiroidismo de un total de 559 mujeres, lo que supone un 2,1% de patología franca, no subclínica, donde la sintomatología se había enmascarado con la propia de la gestación y se descubrieron 36 casos de hipotiroidismo subclínico en la primera mitad de la gestación en 562 analíticas realizadas, lo que supone un 6,4%, porcentaje mayor del esperado (Casey, 2005). De los 36 casos, 15 (41,66%) se normalizaron a lo largo de la gestación. De las que se mantuvieron hiperestimuladas, tres (8,3%), tuvieron niveles de tiroxina por debajo de los límites de normalidad en algún momento de la segunda mitad de la gestación. La tiroxina en sangre de cordón umbilical de estas tres mujeres fue normal. Nueve de estas mujeres (25%) eran

portadoras de anticuerpos antitiroideos.

Se puede concluir, que nuestra población es yododeficiente y la incidencia del hipotiroidismo subclínico fue mayor que la descrita en la literatura (6,4% vs 2,5%), que en su gran mayoría se debe a la hiperestimulación tiroidea por falta de sustrato (yodo) y no por la presencia de enfermedad tiroidea (25%), aunque esta también estuvo presente. Esta situación no provocó ningún aumento en la incidencia de las situaciones gestacionales adversas que se le asocian en la literatura, ni provocó ningún neonato hipotiroideo ni transitoria ni de forma permanente.

Respecto a la hipotiroxinemia relativa, esta fue aumentando a lo largo de la gestación, poniendo de relevancia la yododeficiencia existente (del 7,5% inicial a un 31,3% en el tercer trimestre). La aparición de hipotiroxinemia relativa fue independiente de la autoinmunidad tiroidea, ya que ninguna de las mujeres era portadora de autoanticuerpos y tampoco se encontraron diferencias significativas respecto a la edad materna. Hay que destacar, que de las mujeres con hipotiroxinemia relativa al inicio de la gestación, aquellas que consiguieron normalizar los parámetros tiroideos eran pacientes con un número global de hijos menor al grupo que persistió en su hipotiroxinemia. Aunque no es un dato concluyente, parece apuntar, que en condiciones adversas como la yododeficiencia, la paridad puede jugar un factor pronóstico en la función tiroidea (Fadayev et al., 2003).

La prevalencia de anticuerpos antiperoxidasa en las gestantes sanas es del 15-20%, y en mujeres con abortos de repetición del 20-25% (Kalro, 2003). Algunos autores defienden la idea de que la presencia de anticuerpos antitiroideos es un marcador de gestación de alto riesgo, ya que se ha asociado con: infertilidad, aborto, hipotiroidismo durante la gestación, parto pretérmino y disminución en el cociente intelectual de los niños nacidos de estos embarazos. Además, que el tratamiento de estas mujeres con levotiroxina puede disminuir la incidencia de estos efectos adversos (Gliouer et al., 1994; Haddow et al., 1999; Streider et al., 2003; Negro et al., 2006). Otra posible razón para realizar cribado de autoinmunidad tiroidea es la relación existente de esta durante la gestación con aparición de tiroiditis postparto, expresada a veces como

cansancio excesivo y depresión postparto (Barca et al., 2000).

Glioner (1994) propuso un cribado sistemático en toda gestante de forma temprana con una determinación de los anticuerpos anti-TPO. Si esta está alterada, se comprobaría la función tiroidea en los diferentes trimestres de la gestación. Actualmente, no se contempla debido a que no sería coste-efectivo. Las indicaciones para realizar un test de TPO en la actualidad son: en el bocio eutiroideo para identificar a las personas con tiroiditis crónica autoinmune eutiroidea; en el hipotiroidismo subclínico, para identificar a los pacientes que tienen mas posibilidades de progresar a hipotiroidismo franco y deben ser cribados anualmente (el progreso entre los diferentes estadios del hipotiroidismo subclínico hacia el hipotiroidismo franco es muy lento, un 50% de personas con HSC y TPO+ se volverán hipotiroideas en 20 años y un 25% si tienen sólo HSC o sólo TPO+); en personas que presentan otra patología autoinmune, y en el hipotiroidismo bioquímico franco, para identificar la causa.

Según nuestros resultados, a pesar de que las mujeres con tiroiditis crónica tienen valores de TSH aumentados, no se ha encontrado ninguna otra diferencia respecto a la función tiroidea durante la gestación o los efectos perinatales adversos estudiados. Los niveles de T4L no obtuvieron diferencias significativas, disminuyendo su concentración en la primera mitad de la gestación, para mejorar los niveles en la segunda mitad. Aunque se observa una tendencia diferencial en esta segunda etapa, en la que las mujeres con tiroiditis crónica recuperan peor los niveles de tiroxina. Esto se podría explicar por la incapacidad subyacente de estas glándulas tiroideas a reaccionar al suplemento yodado (Glioner et al., 2004).

Debido a que no se realizó seguimiento postparto, no se pudo objetivar la incidencia de tiroiditis postparto ni de hipotiroidismo franco en estas mujeres, que serían los puntos más cuestionables a la hora de valorar un cribado universal.

Se podría plantear si es necesario realizar un cribado poblacional de yododeficiencia, para suplementar con yoduro potásico en las dosis diferentes, a las embarazadas que presentaran realmente distintos grados de déficit de yodo.

Básandose en los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha, se considera que la mayoría de la población española está en riesgo de yododeficiencia, por lo que no parece coste efectivo la puesta en marcha de este tipo de cribado. Además, la existencia de medidas profilácticas simples y de bajo coste, como el consumo de sal yodada y la prescripción de suplementos yodados en situaciones especiales, hace innecesaria la implantación de métodos de rastreo en la población (Velasco, 2008). Se ha recomendado que no es necesario perder semanas en determinar si la embarazada es yododeficiente, porque las primeras semanas de embarazo son las más importantes y no pueden dejarse pasar, del mismo modo que se suministra ácido fólico sin determinar si la mujer es folato deficiente (Morreale de Escobar, 2004b).

Basándonos en los estudios realizados en España, que clasifican a la población como yododeficiente leve-moderada y apoyándonos con el resultado obtenido tras la recogida de sangre de cordón umbilical en nuestra población (más de un 70% de TSH mayores de 5 mU/l), que indica yododeficiencia grave, quizás estemos infravalorando algunas zonas, que sin ser zonas de bocio endémico, siguen teniendo prevalencia de alteraciones tiroideas altas y necesiten un estudio adecuado de la situación previo a la implantación de medidas profilácticas generales, ya que estas pueden no ser las adecuadas (en momento de introducción, dosis, universalidad, etc.) y podrían provocar, como es el caso de este estudio respuestas difíciles de explicar.

Finalmente, a la hora de plantearse la suplementación de yodo universal en las gestantes, hay que tener en cuenta los posibles efectos adversos derivados de la toma de suplementos yodados durante la gestación. Aunque en este trabajo no se han encontrado diferencias significativas en la valoración analítica de la función tiroidea, existieron ocho mujeres (1,5%) que fueron excluidas a lo largo de la gestación por presentar en algún momento, analíticas sugerentes de hipertiroidismo, teniendo en cuenta que no se descartaron aquellas donde el hipertiroidismo tuvo lugar en el primer trimestre y fue transitorio, sólo si persistió o apareció en etapas más avanzadas de la gestación. Todas estas mujeres tomaban suplementos yodados y sólo tres eran portadoras de autoanticuerpos anti-TPO. Dado que no se realizaron evaluaciones clínicas ni ecografías tiroideas, se desconoce si estas pacientes TPO negativas

sufrieron hipertiroidismo debido a nódulos no funcionantes preexistentes activados tras la introducción de los suplementos yodados.

Aunque no todos los estudios concuerdan, existen trabajos que relacionan la introducción de yodo en zonas yododeficientes con aumento de la autoinmunidad tiroidea (Vila, 2008), aunque los realizados en gestantes no evidencian cambios en la incidencia de autoanticuerpos (Antonangeli et al., 2002; Nohr et al., 2003; Zimmermann et al., 2004) ni en la prevalencia de tiroiditis (Reinhart et al., 1998).

Otros efectos, como las náuseas o los vómitos también estuvieron presentes, hubo casi un 10% de las pacientes que los referían en relación con la ingesta de los comprimidos de yoduro potásico. Aunque no fue posible encontrar una relación evidente con la función tiroidea, sobre todo, porque al ser la ingesta de yodo no controlada, es posible que los resultados estuvieran sesgados y los vómitos referidos podrían haber sido causados por un aumento de los niveles de hormonas tiroideas debido a la ingesta de yodo.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Los niveles de T4L y T3L tienen una tendencia decreciente a lo largo de la gestación.
2. La introducción de suplementos yodados en la gestación provoca una disminución transitoria de los niveles de T3L al inicio de la gestación, para luego estabilizarse al final de la gestación a niveles más altos.
3. La población gestante del área norte de Granada es yododeficiente en base al elevado porcentaje de recién nacidos con niveles de TSH en sangre venosa de cordón umbilical mayores de 5 mU/l.
4. Existen signos indirectos de hiperestimulación tiroidea (cociente T3L/T4L) con tendencia a aumentar a lo largo de la gestación y no fue diferente en función de la ingesta de yodo.
5. La presencia de hipotiroidismo subclínico o hipotiroxinemia relativa por déficit de yodo, no aumenta la incidencia de hipotiroidismo congénito.
6. Las gestantes con anticuerpos anti-TPO tienen tendencia a niveles de TSH más altos respecto a las mujeres sin anticuerpos anti-TPO. Estas diferencias no se modifican al introducir la toma de suplementos yodados.
7. Durante la gestación, no se han demostrado interacciones entre la autoinmunidad tiroidea y los suplementos yodados.
8. Durante las primeras determinaciones analíticas realizadas se encontró una tendencia a mayores tasas de hipotiroidismo subclínico e hipotiroxinemia relativa en las mujeres que tomaban suplementos yodados, hasta la semana 34-36 donde esta tendencia se invirtió.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

Abalovich M, Gutierrez S, Alcarz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and Subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002; 12:63-68.

Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Reed Larsen P. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004; 351:241-249.

American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 37: Thyroid Disease in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002 ;100:387-396.

American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG Committee Opinion No. 381: Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007; 110:959-960.

American Thyroid Association statement on early maternal thyroidal insufficiency: recognition, clinical management and research directions [Consensus statement]. *Thyroid* 2005; 15:77-79.

Angermayr L, Clar C. Suplemento de yodo para la prevención de los trastornos por deficiencia de yodo en niños (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Antonangeli L, Maccherini D, Cavaliere R, Di Giulio C, Reinhardt B, Pinchera A, et al. Comparison of two different doses of iodine in the prevention of gestational goiter in marginal iodine deficiency: a longitudinal study. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 29-34.

Ardailou R, Le Gall JY. Generalized neonatal screening based on laboratory tests. *Bull Acad Natl Med* 2006 Nov; 190:1745-1759.

Arena Ansótegui J. Seguridad de la prescripción de yodo durante el embarazo y la lactancia. *Prog Osbtet Ginecol* 2007; 50 Supl 2: 49-53.

Ares S, Escobar-Morreale HF, Quero J, Durán S, Presas MJ, Herruzo R, et al. Neonatal hypothyroxinemia: effects of iodine intake and premature birth. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1704-1712.

Arrizabalaga J. Suplementación con yodo durante el embarazo y la lactancia materna.

Endocrinol Nutr 2008; (Supl1):35-36.

Ausó E, Lavado-Autric R, Cuevas E, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G, Berbel P. A moderate and transient deficiency of maternal thyroid function at the beginning of fetal neocortico-genesis alters neuronal migration. *Endocrinology* 2004; 145: 4037-4047.

Azizi F, Sarshar A, Nafarabadi M, Ghazi A, Kimiajar M, Noohi S, et al. Impairment of neuromotor and cognitive development in iodine deficient schoolchildren with normal physical growth. *Acta Endocrinol* 1993;129:501-504.

Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13: 3-126.

Barca MF, Knobel M, Tomimori E, Cardia MS, Medeiros-Neto G. Prevalence and characteristics of postpartum thyroid dysfunction in São Paulo, Brazil. *Clin Endocrinol* 2000; 53: 21-31.

Basterra-Gortari FI, Pineda JJ, Martinez de Esteban JP. Comentarios a la carta: ¿Está indicado el examen sistemático de la función tiroidea durante el embarazo? *An Sist Sanit Navar* 2007;30:125-127.

Becker DV, Braverman LE, Delange F, Dunn JT, Franklyn JA, Hollowell JG, et al. Iodine supplementation for pregnancy and lactation - United States and Canada: recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2006; 16:949-951.

Berbel P, Obregón MJ, Bernal J, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Iodine supplementation during pregnancy: a public health challenge. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18: 338-343.

Bonet MP, Atiénzar MB, Fuentes MI, Plaza C. Concentraciones de yodo y su ingesta en una población de mujeres embarazadas sanas. *Enferm Clin* 2007; 17: 293-301.

Brent GA. Función tiroidea materna: interpretación de pruebas de función tiroidea en el embarazo. *Clin Obstet Ginecol* (ed. español) 1997; 40: 3-15.

Buimer M, van Wassenaer AG, Ganzevoort W, Bleker OP, Kok JH. Transient hypothyroxinemia in severe hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;

106:973-979.

Burrow GN. Thyroid status in normal pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:274-275.

Burrow GN. Thyroid function and hiperfunction during gestation. *Endocr Rev* 1993; 14:194-202.

Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994; 331:1072-1078.

Burrow GN. Maternal-fetal considerations in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 7:115-125.

Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B, Asunción M, Gervy C, Contempré B, et al. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1768-1777.

Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Inter Med* 2000; 160: 526-534.

Caron PH, Glioner D, Lecomte P, Orgiazzi J, Wémeau JL. Apport iodé en France: prevention de la carence iodée au cours de la grossesse et l'allaitement. *Ann Endocrinol* 2006; 67: 281-282.

Casey BM. Subclinical hypothyroidism and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61:415-420.

Casey BM, Dashe JS, Spong CY, McIntire MD, Leveno KJ, Cunningham GF. Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007; 109:1129-1135.

Casey BM, Dashe JS, Wells E, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 239-245.

Casey BM, Leveno KJ. Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 108:1283-1292.

Chan LYS, Chiu PY, Lau TK. Cord blood thyroid stimulating hormone level in high-risk pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;108:142-145.

Chan LYS, Leung TN, Lau TK. Influences of perinatal factors on cord blood thyroid-

BIBLIOGRAFÍA

- stimulating hormone level. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 1014-1018.
- Clar C, Oxon P, Wu T, Liu G, Li P. Iodized salt for iodine deficiency disorders. A systematic review. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31:681-698.
- Consejería de Salud. Proceso asistencial integrado de embarazo, parto y puerperio. Junta de Andalucía, 2005. Disponible en: <http://www.csalud.junta-andalucia.es>
- Contempré B, Janeaux E, Calvo R, Jurkovic D, Campbell S, Morreale de Escobar G. Detection of thyroid hormones in human embryonic cavities during the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1719-1722.
- Cooper DS. Clinical Practice: Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345:260-265.
- Copeland DL, Sullivan KM, Houston R, May W, Mendoza I, Salamatullah Q et al. Comparison of neonatal thyroid-stimulating hormone levels and indicators of iodine deficiency in school children. *Public Health Nutr* 2002;5:81-87.
- Dashe JS, Casey BM, Wells CE, McIntire DD, Byrd EW, Leveno KJ, et al. Thyroid-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: importance of gestational age-specific reference ranges. *Obstet Gynecol* 2005; 106:753-757.
- Davis LE, Leveno KO, Cunningham FG. Hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988; 72:198-212.
- Delange F, Lecomte P. Iodine supplementation. Benefits outweigh risks. *Drug Saf* 2000; 22:89-95.
- De Santiago J, Pastor I, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Thyroid function in pregnant women from an area with mild (grade I) iodine deficiency (ID). *J Endocrinol Invest* 1999; 22 (Supl 6):68 (abstract 126).
- Díaz FJ, Delgado E, García C. Déficit de yodo en España: situación actual. *Endocrinol Nutr* 2004; 51: 2-13.
- Díaz FJ, Delgado E. La ingesta de yodo en España. Situación de la mujer embarazada. *Prog Obstet Ginecol* 2007, 50 (Supl 2): 5-20.
- Domínguez I, Reviriego S, Rojo G, Valdés MJ, Carrasco R, Coronas I, et al. Déficit de yodo y función tiroidea en una población de mujeres embarazadas sanas. *Med Clin*

(Barc) 2004; 122: 449-453.

Donnay S. Enfermedades originadas por la deficiencia de yodo. En: Yodo y Salud en el siglo XXI. European Pharmaceutical Law Group. Ed. Médica s.l. 2004. p.145-175.

Donnay S. Uso racional del yoduro potásico durante el embarazo y la lactancia. *Endocrinol Nutr* 2008; 55 (Supl1):29-34.

Dunn JT. Guarding our nation's thyroid health. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 486-488.

Dussault JH. Screening for congenital hypothyroidism. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40:117-123.

Eisenstein Z, Weiss M, Katz Y, Bank H. Intellectual capacity of subjects exposed to methimazole or propylthiouracil in utero. *Eur J Pediatr* 1992; 151:558-559.

Escobar del Rey. Apuntes históricos sobre la carencia de un micronutriente, el yodo, que ha sido y sigue siendo una rémora para el desarrollo óptimo del hombre. En: Yodo y Salud en el siglo XXI. Ed. Médica s.l. 2004; 29-75.

Fadeyev V, Lesnikova S, Melnichenko G. Prevalence of thyroid disorders in pregnant women with mild iodine deficiency. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17:413-418.

Fernández L, González A, Lobón JA, López JA, Peterson CM, Escobar F. Thyroid peroxidase autoantibodies predict poor metabolic control and need for thyroid treatment in pregnant IDDM women. *Diabetes Care* 1997; 20: 1524-1528.

Fisher DA. Fetal thyroid function: diagnosis and management of fetal thyroid disorders. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40:16-30.

Foz M, Sanmartí A, Lucas A. Enfermedades del tiroides. En: Principios de Medicina Interna. Farreras - Rozman. Mosby-Doyma. 13 Ed. Ed Elsevier 1996. p 2053-2092.

Gallas PRJ, Stolk RP, Bakker K, Endert E, Wiersinga WM. Thyroid dysfunction during pregnancy and in the first postpartum year in women with diabetes mellitus type 1. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 443-451.

Gallo M, Ortega V, Castro N. Estrategias para suplementar con yodo durante el embarazo y la lactancia. *Prog Obstet Ginecol* 2007; 50 (Supl 2): 43-48.

García E, Dominguez I, Reviriego S, Rojo G, Valdés M J, Carrasco R, et al. Yodo y

BIBLIOGRAFÍA

embarazo: resultados de un estudio en una población de mujeres sanas del sureste andaluz. *Prog Diag Trat Prenat* 2005; 17: 118-122.

Garhib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Subclinical thyroid dysfunction: A joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 , 90: 581-585.

Gemer O, Shenhav S, Segal S, Tur-Kaspa I. Thyroid hormone levels in cord blood of infants with acidemia at birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 93: 53-55.

Geva E, Lassing JB, Azem F, Yovel I, Amit A. The presence of antithyroid antibodies in euthyroid patients with unexplain infertility and tubal obstruction. *Am J Reprod Immunol* 1997; 37:184-186.

Glinioer D. The regulation of thyroyd function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997;18: 404-427.(a)

Glinioer D. Maternal and fetal impact of chronic iodine deficiency. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40: 102-106.(b)

Glinioer D. The systematic screening and management of hypothyroidism and hyperthyroidism during pregnancy. *Trends Endocrinol Metab* 1998; 9:403-411.

Glinioer D. What happens to normal thyroid during pregnancy? *Thyroid* 1999; 9: 631-635.

Glinioer D. Pregnancy and iodine. *Thyroid* 2001; 11: 471-481.

Glinioer D. Feto-maternal repercussions of iodine deficiency during pregnancy. *Ann Endocrinol* 2003; 64:37-44.

Glinioer D. The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18:133-152.

Glinioer D. Clinical and biological consequences of iodine deficiency during pregnancy. *Endocr Dev* 2007;10: 62-85.

Glinioer D, Delange F, Laboureur I, de Nayer P, Leujene B, Kinthaert J, et al. Maternal and neonatal thyroid function at birth in an area of marginally low iodine intake. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 800-805.

BIBLIOGRAFÍA

Glinoeer D, Fernández M, Bourdoux P, Leujene B, Delange F, Lemone M, et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 421-427.

Glinoeer D, de Nayer P, Delange F, Lemone M, Toppet V, Spehl M, et al. A randomized trial for treatment of mild iodine deficiency during pregnancy: maternal and neonatal effects. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:258-269.

Glinoeer D, Riahi M, Grün JP, Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 197-204.

González MC, Fernández M, Díez A, Delgado M, García L, Díaz F. Bocio, función tiroidea y excreción de yodo en gestantes de la zona de El Bierzo. *Endocrinol Nutr* 2002; 49: 289-292.

González S. Seguridad farmacológica y ambiental: disrupción endocrina tiroidea [Comentario]. *Endocrinol Nutr* 2008; 55 (Supl1):69-72.

Gruñeiro-Panpedieck L, Chiesa A, Mendez V, Bengolea S, Prieto L. Neonatal TSH levels related to time of screening sampling and methodology. *Horm Res* 2004; 62:272-276.

Guan H, Li C, Li Y, Fan C, Teng Y, Shan Z, et al. High iodine intake is a risk factor of post-partum thyroiditis: result of a survey from Shenyang, China. *J Endocrinol Invest*. 2005 Nov;28(10):876-81.

Haddow JE, Thyroid Study Group. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005; 106:198-199.

Haddow J, Knight GJ, Palomaki GE, McClain MR, Pulkkien 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.

Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341: 549-555.

Haider BA, Bhutta ZA. Suplementos de micronutrientes múltiples para mujeres durante

BIBLIOGRAFÍA

el embarazo (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.(Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Herbstman J, Apelberg BJ, Witter FR, Panny S, Goldman LR. Maternal, infant, and delivery factors associated with neonatal thyroid hormone status. *Thyroid* 2008;18:67-76.

Higgins HP, Hershman JM. The hyperthyroidism due to trophoblastic hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 7:167-75.

Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hanon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the united states population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489-499.

Hollowell JG, LaFranchi S, Smallridge RC, Spong CY, Haddow JE, Boyle CA. 2004 where do we go from here?--Summary of working group discussions on thyroid function and gestational outcomes.*Thyroid*. 2005 Jan;15(1):72-6.

Hume R, Simpson J, Delahunty C, van Toor H, Wu SY, Williams F et al. Human fetal and cord serum thyroid hormones: developmental trends and interrelationships. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4097-4103.

Ibrahim M, Sinn J, McGuire W. Suplementos de yodo para la prevención de la mortalidad y los resultados adversos del desarrollo neurológico en neonatos prematuros. (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.(Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Kahaly GJ, Dienes HP, Beyer J, Hoomel G. Iodide induces thyroid autoimmunity in patients with endemic goitre: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 290-297.

Kaider AS, Kaider BD, Janowicz PB, Roussev RG. Immunodiagnostic evaluation in women with reproductive failure. *Am J Reprod Immunol* 1999; 42:335-346.

BIBLIOGRAFÍA

- Kalro BN. Impaired fertility cause by endocrine dysfunction in women. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32:573-592.
- Kämpe O, Jansson R, Karlsson A. Effects of l-thyroxine and iodide on the development of autoimmune postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1014-1018.
- Kent GN, Stukey BGA, Allen JR, Lambert T, Gee V. Postpartum thyroid dysfunction: clinical assessment and relationship to psychiatric affective morbidity. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 429-438.
- Kilby M. Thyroid hormones and fetal brain development. *Clin Endocrinol* 2003; 59: 280-281.
- Klein AZ, Carlton EL, Faix JD, Frank JE, Hermos RJ, Mullaney D, et al. Thyroid function in very low birth weight infants. *Clin Endocrinol* 1997; 97: 411-417.
- Klein RZ, Sargent JD, Larsen PR, Waisbren SE, Haddow JE, Mitchell ML. Relation of severity of maternal hypothyroidism to cognitive development of offspring. *J Med Screen* 2001; 8:18-20.
- Kooistra L, Crawford S, van Baar AL, Brouwers EP, Pop VJ. Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. *Pediatrics* 2006; 117:161-167.
- Kuijpers JL, Vader HL, Drexhage HA, Wiersinga WM, van Son MJ, Pop VJ. Thyroid peroxidase antibodies during gestation are a marker for subsequent depression postpartum. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 579-584.
- LaFranchi SH, Haddow JE, Hollowell JG. Is Thyroid inadequacy during gestation a risk factor for adverse pregnancy and development outcomes? *Thyroid* 2005; 15: 60-71.
- Lao TT. Thyroid disorders in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17:123-127.
- Laurberg P, Jørgensen T, Perrild H, Ovesen L, Knudsen N, Pedersen IB, et al. The Danish investigation on iodine intake and thyroid disease, DanThyr: status and perspectives. *Eur J Endocrinol*. 2006 ;155:219-28.
- Lavado R, Ausó E, García JV, Arufe MC, Escobar del Rey F, Berbel P, et al. Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny. *J Clin Invest* 2003; 111: 1073-1082.
- Lazarus JH. Epidemiology and prevention of thyroid disease in pregnancy. *Thyroid*

2002; 12: 861-865.

Lazarus JH. Thyroid disorders associated with pregnancy: etiology, diagnosis and management. *Treat Endocrinol* 2005, 41: 31-41.

Lazarus JH, Premawardhana LD. Screening for thyroid disease in pregnancy. *J Clin Pathol* 2005; 58: 449-452.

Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993; 81:349-53.

Liesenkötter KP, Göpel W, Bogner U, Stach B, Grüters A. Earliest prevention of endemic goiter supplementation during pregnancy. *Eur J Endocrinol* 1996, 134: 443-448.

Lucas A, Pizarro E, Greneda ML, Salinas I, Sanmartí A. Postpartum thyroid dysfunction and postpartum depression: are they two linked disorders? *Clin Endocrinol* 2001; 55: 809-814.

Luengo A, Fernández A, Zornoza V, Martínez A. Tiroxicosis en una gestación inducida por yodoprofilaxis. *Prog Obstet Ginecol* 2007; 50:320-322.

Madueño AJ, Cabera PB, Díaz J, Benítez E, Ruiz M, Gómez A. Prevalencia de bocio y deficiencia de yodo en población escolar de una zona de salud tradicionalmente endémica. *Aten Primaria* 2001; 27:258-262.

Mandel SJ, Spencer CA, Hollowell JG. Are detection and treatment of thyroid insufficiency in pregnancy feasible? *Thyroid* 2005; 15:44-53.

Manifiesto sobre la erradicación de la deficiencia de yodo en España. *Prog Diag Trat Prenat* 2005; 17: 13-14.

Mazziotti A. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345:1855.

Mecacci F, Parretti E, Cioni R, Lucchetti R, Magrini A, La Torre P, et al. Thyroid autoimmunity and its association with non-organ-specific antibodies and subclinical alterations of thyroid function in women with a history of pregnancy loss or preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2000; 46:39-50.

Menéndez E. Importancia del aporte de yodo en el embarazo. *Endocrinol Nutr* 2008, 55(Supl 1):61-2.

BIBLIOGRAFÍA

Metsman JH, Goodwin M, Montoro M. Thyroid disorders of pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24:41-71.

Metsman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27:127-149.

Millón MC, Soriguer I, Mancha MJ, Garriga R, Muñoz S, González R, et al. Comparación de diferentes criterios de diagnóstico poblacional de la deficiencia de yodo (DDY). Prevalencia de bocio endémico en la Axarquía (Málaga). *Endocrinol Nutr* 2000; 47:260-266.

Ministerio de sanidad y consumo. Déficit de yodo en España. Situación actual. Madrid 2006. Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/maternoInfantil/docs/yodoSEEN.pdf>

Ministerio de Sanidad y consumo. Prevención de la deficiencia de yodo durante el embarazo y la lactancia. Madrid: 2004. Disponible en : <http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/maternoInfantil/docs/yodoEmbarazo.pdf>

Mitchell ML, Klein RZ. The sequelae of untreated maternal hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2004;151: U45-U48.

Mitsuda N, Tamaki H, Amino N, et al. Risk factors for development disorders in infants born to women with Graves disease. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 359-364.

Moleti M, Lo Presti VP, Campolo MC, Mattina F, Galletti M, Mandolino M, et al. Iodine prophylaxis using iodised salt and risk of maternal thyroid failure in conditions of mild iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2616-21.

Molitch ME. Patología hipofisaria, tiroidea, suprarrenal y paratiroidea. En: *Transtornos médicos durante el embarazo*. Harcourt 3 ed. Ed Mosby 2002. p. 112-124.

Montoro MN. Tratamiento del hipotiroidismo durante el embarazo. *Clin Obstet Gynecol* 1997, 40: 65-80.

Morales F, Martínez MA. Importancia de mantener una suficiente concentración sérica de T4 materna en el primer trimestre de embarazo. *Endocrinol Nutr* 2008;55 (Supl1):54-60.

Morreale de Escobar G. Maternal hypothyroxinemia versus hypothyroidism and

BIBLIOGRAFÍA

potencial neurodevelopmental alterations of her offspring. *Ann Endocrinol* 2003; 64:51-52.

Morreale de Escobar G. Yodo y embarazo. En: *Yodo y Salud en el siglo XXI*. Ed. Médica s.l. 2004. p.107-144.(a)

Morreale de Escobar G. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18: 225-248.(b)

Morreale de Escobar G. Yodo y embarazo. *Prog Diag Trat Prenat* 2005; 17: 129-146.

Morreale de Escobar G., Escobar del Rey F. Consequences of iodine deficiency for brain development. In: *The Thyroid and the Brain*. Vol 1. G. Morreale de Escobar, J.J.M. deVijlder, S Butz and U.Hostalek, editors. Schattauer Verlag, Stuttgart ; 2003 p. 33-56.

Morreale de Escobar G, Escobar del Rey F. El yodo durante la gestación, lactancia y primera infancia. Cantidades mínimas y máximas: de microgramos a gramos. *Prog Diag Trat Prenat* 2005; 17: 111-117.

Morreale de Escobar G, Escobar del Rey F. Metabolismo de las hormonas tiroideas y del yodo en el embarazo. Razones experimentales para mantener una ingesta de yodo adecuada en la gestación. *Prog Obstet Ginecol* 2007; 50 (Supl 2): 21-34.

Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 3975-3987.

Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol* 2004, 151: U25-U37.

Muñoz J. Capacidad intelectual y yodo en la dieta durante el embarazo. *Endocrinol Nutr* 2008; (Supl1): 27-28.

Nader S. Thyroid disease and other endocrine disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004; 31: 257-85.

Neale D, Burrow G. Thyroid disease in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;31: 893-905.

Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on

BIBLIOGRAFÍA

obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2587-2591.

Nisshiyama S, Mikeda T, Okada T, Nakamura K, Kotani T, Hishinuma A. Transient hypothyroidism or persistent hyperthyrotropinemia in neonates born to mothers with excessive iodine intake. *Thyroid* 2004; 14: 1077-1083.

Nøhr SB, Jogensen A, Pedersen KM, Laurberg P. Postpartum thyroid dysfunction in pregnant thyroid peroxidase antibody-positive women living in an area with mild to moderate iodine deficiency: is iodine supplementation safe? *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85: 3191-3198.

Nøhr SB, Laurberg P, Børlum KG, Pedersen KM, Johannesen PL, Damm P, et al. Iodine deficiency in pregnancy in Denmark: regional variations and frequency of individual iodine supplementation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 350-353.

Obregon MJ, Calvo RM, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Ontogenesis of thyroid function and interactions with maternal function. *Endocr Dev* 2007; 10: 86-98.

Olea N, Freire C, Fernández MF. Seguridad farmacológica y ambiental: disrupción endocrina. *Endocrinol Nutr* 2008;55 (Supl1):63-68.

Osborn DA, Hunt RW. Administración postnatal de hormona tiroidea en lactantes prematuros con hipotiroxinemia transitoria (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Owen PJD, Lazarus JH. Subclinical hypothyroidism: the case for treatment. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14:257-261.

Papi G, Uberti FD, Betterle C, Carani C, Pearce FN, Braverman LE, et al. Subclinical hypothyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007; 14: 197-208.

Pedersen KM, Laurberg P, Iversen E, Knudsen PR, Gregersen HE, Rasmussen OS, Larsen KR, Eriksen GM, Johannesen PL. Amelioration of some pregnancy-associated variations in thyroid function by iodine supplementation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993 Oct;77(4):1078-83.

Pérez FR. Iodine and thyroid hormones during pregnancy and postpartum. *Gynecol*

Endocrinol 2007 Jul; 23: 414-428.

Phillips DI, Lazarus JH, Butland BK. The influence of pregnancy and reproductive span on the occurrence of autoimmune thyroiditis. Clin Endocrinol 1990; 32: 301-306.

Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baars AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. Clin Endocrinol 2003, 59: 282-288.

Pop VJ, Vries de E, Baar van AL, Waelkens JJ, Rooy de HA, Horsten M, et al. Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy: a marker of impaired child development? J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 3561-3566.

Pop VJ, Vulsma T. Impact of maternal thyroid function in pregnancy on subsequent infant health. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 1999; 6:301-307.

Poppe K, Glioner D, van Steirteghem A, Tourneyc H, Devroey P, Schiettecatte J, et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. Thyroid 2002; 11:995-999.

Poppe K, Glioner D. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. Hum Reprod Update 2003; 2:149-161.

Poppe K, Velkeniers B. Female infertility and the thyroid. Clin Endocrinol Metab 2004; 18:153-165.

Premawardhana LDKE, Parkes AB, Ammari F, John R, Darke C, Adams H, et al. Postpartum thyroiditis and long-term thyroid status: prognostic influence of thyroid peroxidase antibodies and ultrasound echogenicity J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:71-75.

Press M. Subclinical hypothyroidism. N Engl J Med 2001; 345:1855.

Rashid M, Rashid MH. Obstetric management of thyroid disease. Obstet Gynecol Surv 2007; 62: 680-688.

Reinhardt W, Kohl S, Hollmann D, Klapp G, Benker G, Reinwein D, et al. Efficacy and safety of iodine in the postpartum period in an area of mild iodine deficiency. Eur J Med Reserch 1998; 3: 203-210.

Ringel MD, Mazzaferri EL. Subclinical Thyroid dysfunction. Can there be a consensus about the consensus? J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 588-590.

BIBLIOGRAFÍA

Rodríguez I, Luna R, Ríos M, Fluiters E, Páramo C, García-Mayor RV. Déficit de yodo en gestantes y mujeres en edad fértil pertenecientes a un área de consumo normal de yodo. *Med Clin (Barc)* 2002, 118: 217-218.

Rodríguez J. ¿Es necesario modificar los valores de referencia de la tirotropina? *Endocrinol Nutr* 2008; 55:155-158.

Roman GC. Autism: Transient in utero hypothyroxinemia related to maternal flevonoid ingestion during pregnancy and to other environmental antythyroid agents. *J Neurol Sci* 2007; 262: 15-26.

Romano R, Janini EA, Pepe M, Grimaldi A, Olivieri M, Spennati P, et al. The effects of iodoprophylaxis on thyroid size during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 482-485.

Ross DS. Serum thyroid-stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30:245-264.

Roussev RG, Kaider BD, Price DE, Coulman CB. Laboratory evaluation of women experiencing reproductive failure. *Am J Reprod Immunol* 1996; 35:415-420.

Santamaría R, Verdú L, Martín-Caballero C, García G (1998). Tablas españolas de pesos neonatales según edad gestacional. Ed Artes Gráficas Baetulo, Badalona.

Santiago P, Ureña T, Torres R, Muela JA, Lobón JA, Soriguer F. Déficit de yodo y cociente intelectual. *Med Fam (And)* 2004; 5:129-135.

Santiago P. Capacidad intelectual y yodo en la dieta. Evidencias clínicas y epidemiológicas. *Endocrinol Nutr* 2008; 55 (Supl 1):20-26.

Saravanan P, Dayan CM. Thyroid autoantibodies. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30:315-337.

Schlienger JL, Langer B. Subclinical hypothyroidism and pregnancy. *J Gynecol Obstet Reprod Biol* 2007; 36:688-693.

Smallrigde RC, Ladenson PW. Hypothyroidism in pregnancy: consequences to neonatal health. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 2349-2353.

Soriguer F, Millón MC, Muñoz R, Mancha I, López JP, Martínez MJ, et al. The auditory threshold in a school-age population is related to iodine intake and thyroid function.

Thyroid 2000; 10:991-999.

Soriguer F, Santiago F. La erradicación de la deficiencia de yodo en España. *Endocrinol Nutr* 2008; 55 (Supl 1):1-6.

Spencer CA, Hollowell JG, Kazarosyan M, Braverman LE. NHANES III: TSH-TPOAb relationships demonstrate that TSH upper reference limits may be skewed by occult thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; ;92:4236-4240.

Spong. Subclinical hypothyroidism: Should all pregnant women be screened? *Obstet Gynecol* 2005; 105: 235-236.

Stagnaro-Green A. Postpartum Thyroiditis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004; 18: 303-16.

Stillwell G, Reynolds PJ, Parameswaran V, Blizzard L, Greenaway TM, Burgess J. The influence of gestational stage on urinary iodine excretion in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1737-42.

Strieder TGA, Prummel MF, Tissent JGP, Endert E and Wiersinga WM. Risk factors for and prevalence of thyroid disorders in a cross-sectional study among healthy female relatives of patients with autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol* 2003; 59:396-401.

Surks MI. Subclinical thyroid dysfunction: A joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologist, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 586-587.

Surks MI, Goswami G, Daniels H. The thyrotropin reference range should remain unchanged. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5489-5496.

Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH et al. Subclinical thyroid diseases: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291 :228-238.

Thorpe-Beeson JG, Nicolaidis KH, Snijers RJM, Felton CV, McGregor AM. Thyroid function in small for gestational age fetuses. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 701-706.

Thorpe-Besson JG, Nicolaidis KH, Felton CV, Butler J, McGregor AM. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the fetus. *New*

England J Med 1991; 324: 532-536.

Toff A. Increased levothyroxine requirements in pregnancy. Why, when and how much? N Engl J Med 2004; 351: 292-294.

Utiger RD. Maternal hypothyroidism and fetal development. N Engl J Med 1999; 341:601-602.

Utiger RD. Iodine nutrition--more is better. N Engl J Med. 2006; 354:2819-21.

Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Huychison S, et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding? J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 203-207.

Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, Frech JM, Appleton D, Batest D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. Clin Endocrinol 1995; 43: 55-68.

Velasco I. Anomalías prenatales asociadas a la deficiencia de yodo. Prog Diag Trat Prenat 2005; 17: 123-128.

Velasco I. Necesidades de yodo en el embarazo. Razones clínicas para evitar la deficiencia de yodo en la gestación. Prog Obstet Ginecol 2007; 50 (Supl 2) 2:35-42.(a)

Velasco I. Carta al editor. Prog Obstet Ginecol 2007; 50: 109-110.(b)

Velasco I. Yodoprofilaxis en el embarazo. Una nueva mirada para una vieja historia. Endocrinol Nutr 2008; 55 (Supl1):73-78.

Vermiglio F, Lo Presti VP, Moleta M, Tortolilla G, Scaffiddi G, Castagna MG, et al. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offsprings of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:6054-60.

Vila L. La deficiencia de yodo en España: un problema pendiente que urge resolver. Endocrinol Nutr 2002; 49:1-4.

Vila L. La suplementación con yodo durante la gestación y la lactancia: la evidencia epidemiológica y experimental. Endocrinol Nutr 2008; (Supl 1):18-9.

Villar HCCE, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Reemplazo de la hormona tiroidea para el hipotiroidismo subclínico (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca*

BIBLIOGRAFÍA

Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 4).

Vitti P, Delante F, Pinchera A, Zimmermann M, Duna JT. Europe is iodine deficient. *Lancet* 2003; 361:1226.

Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26:189-218.

Wu T, Liu GJ, Li P, Clar C. Sal yodada para la prevención de los trastornos por deficiencia de yodo (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 2).

Zimmermann M, Delange F. Iodine supplementation of pregnant women in Europe: a review and recommendations. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58:979-984.