

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA

**INFLUENCIA DE LA TSH FRENADA EN PRIMER  
TRIMESTRE DE GESTACIÓN SOBRE RESULTADOS  
MATERNO-FETALES**

TRABAJO DE FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE  
GRADO EN MEDICINA

Presentado por:  
VEGA LUCÍA GARCÍA VALERO

Dirigido por:  
DRA. CARMEN FAJARDO MONTAÑANA

Valencia, a 6 de mayo de 2023



## AGRADECIMIENTOS

Me gustaría dar las gracias a todas esas personas que de una forma u otra han hecho posible la realización de este trabajo.

Quería agradecerle a la Dra. Carmen Fajardo Montañana porque gracias a su estímulo, ayuda y consejos ha hecho posible llevarlo a cabo. Quisiera agradecerle además de su inquietud científica, su accesibilidad y su calidad humana.

Al Departamento de la Ribera y el Comité de Ética del mismo por hacer posible la realización del trabajo en el hospital.

Por último, me gustaría hacer una mención especial a mis padres por su dedicación constante en mi formación humana y profesional.



## ÍNDICE:

1. RESUMEN.....	10
2. INTRODUCCIÓN.....	11
2.1. Anatomía de la glándula tiroides.....	11
2.2. Fisiología normal de la glándula tiroides.....	13
2.3. Fisiología de la glándula tiroides durante la gestación.....	14
2.4. Valores de referencia y cribado de la disfunción tiroidea.....	17
2.5. Disfunción tiroidea y embarazo.....	20
2.5.1. Hipotiroidismo.....	21
2.5.2. Hipotiroxinemia aislada.....	23
2.5.3. Hipertiroidismo.....	23
2.5.4. Autoinmunidad tiroidea y tiroiditis postparto.....	29
2.6. Yodo y gestación.....	31
2.7. Justificación del estudio.....	33
3. HIPÓTESIS.....	34
4. OBJETIVOS.....	34
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	34
5.1. Diseño.....	34
5.2. Población a estudiar.....	36



5.2.1. Criterios de inclusión.....	36
5.2.2. Criterios de exclusión.....	36
5.3. Variables recogidas.....	36
5.3.1. Variables clínicas.....	36
5.3.2. Determinaciones de laboratorio y métodos.....	37
5.3.3. Cálculo de los valores de referencia antes del cambio de método de laboratorio.....	39
5.4. Recogida de datos y análisis estadístico.....	40
5.5. Concepto y obtención de los valores de referencia.....	41
5.6. Aspectos éticos.....	41
6. RESULTADOS.....	43
6.1. Análisis descriptivo de la serie de pacientes.....	43
6.1.1. Características sociodemográficas y tiempo de seguimiento.....	43
6.1.2. Estadísticos descriptivos de función tiroidea.....	43
6.1.3. Repeticiones hormonales y anticuerpos antitiroideos.....	45
6.1.4. Edad gestacional en el parto.....	47
6.1.5. Características del parto.....	47
6.1.6. Exitus fetal.....	49
6.1.7. Diagnóstico de hipotiroidismo.....	50



6.1.8. TSH frenada.....	50
6.1.9. Variables clínicas fetales.....	51
6.2. Cálculo de los valores de referencia para primer trimestre de gestación.....	52
6.3. Análisis comparativo entre gestantes con o sin TSH frenada.....	54
6.3.1. Comparación de la prevalencia de disfunción tiroidea.....	54
6.3.2. Análisis de variables cuantitativas entre gestantes con o sin TSH frenada.....	55
6.3.2.1. Subanálisis de la relación entre edad gestacional y valores de TSH en la primera analítica.....	60
6.3.3. Análisis de variables cualitativas entre gestantes con o sin TSH frenada.....	61
7. DISCUSIÓN.....	64
8. CONCLUSIONES.....	69
9. BIBLIOGRAFÍA.....	71

## ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS:

### FIGURAS:

Figura 1. Evolución durante el primer, segundo y tercer trimestre de gestación de las hormonas tiroidea.....	17
Figura 2. Valores de TSH representativos en el control de función tiroidea.....	20
Figura 3. Edad materna primer trimestre de gestación.....	43
Figura 4. Valores de TSH obtenidos en la muestra.....	44
Figura 5. Valores de T4 libre obtenidos en la muestra.....	44
Figura 6. Semana gestacional de la primera analítica hormonal.....	45
Figura 7. Semana gestacional de la segunda analítica hormonal.....	46
Figura 8. Edad gestacional en el momento del parto.....	47
Figura 9. Distribución porcentual de tipo de embarazo único y múltiple.....	48
Figura 10. Distribución porcentual de parto o cesárea.....	48
Figura 11. Distribución porcentual de tipo de parto: espontáneo, instrumentado, podálico, cesárea programada y cesárea urgente.....	49
Figura 12. Distribución porcentual de exitus fetal.....	49
Figura 13. Distribución según el tipo de hipotiroidismo diagnosticado previamente.....	50
Figura 14. Distribución porcentual de valores de TSH frenada.....	51
Figura 15. Distribución de valores de TSH para primer trimestre de gestación.....	52
Figura 16. Distribución de valores de TSH tras transformación.....	53
Figura 17. Distribución de valores de T4L para primer trimestre de gestación.....	53
Figura 18. Distribución de valores de T4L tras transformación.....	54
Figura 19. Prevalencia de hipertiroidismo clínico y subclínico según valores de referencia.....	55
Figura 20. TSH frenada y T4 libre.....	57
Figura 21. TSH frenada y T4 libre primera repetición.....	57
Figura 22. TSH frenada y T3 libre primera repetición.....	58
Figura 23. TSH frenada y semana gestacional primera analítica.....	59
Figura 24. TSH frenada y semana gestacional segunda analítica.....	59
Figura 25. Edad gestacional primera analítica por semanas y TSH.....	60

Figura 26. Media de TSH según la edad gestacional de la primera analítica por semanas.....	61
Figura 27. TSH frenada y embarazo único o múltiple.....	62
Figura 28. TSH frenada y parto o cesárea.....	63
Figura 29. TSH frenada y AcTSH.....	63

**TABLAS:**

Tabla 1. Resumen de los valores de referencia de TSH en primer trimestre.....	18
Tabla 2. Combinaciones presentes en la disfunción tiroidea.....	18
Tabla 3. Diagnóstico diferencial entre Hipertiroidismo gestacional y enfermedad de Graves-Basedow.....	26
Tabla 4. Indicaciones y complicaciones de fármacos antitiroideos.....	28
Tabla 5. Estadísticos descriptivos de la primera repetición y anticuerpos antitiroideos.....	46
Tabla 6. Variables clínicas recogidas al nacimiento.....	51
Tabla 7. Comparación de disfunción tiroidea.....	55
Tabla 8. Comparación de variables cuantitativas y TSH frenada.....	55
Tabla 9. Características de gestación en función de TSH frenada o no.....	61

## 1. RESUMEN

Teniendo en cuenta la frecuencia de disfunción tiroidea gestacional, se hace evidente la necesidad de disponer de valores de referencia propios de hormonas tiroideas en gestantes. Mientras que el hipotiroidismo subclínico o primario ha sido más estudiado, es menos conocida la influencia de la TSH frenada en el primer trimestre de gestación.

**OBJETIVO:** Comparar gestantes que presentan TSH frenada con aquellas que presentan una función tiroidea normal en cuanto a resultados gestacionales y neonatales.

**METODOLOGÍA:** Estudio observacional, retrospectivo, unicéntrico y longitudinal de todas aquellas pacientes aparentemente sanas, que se encuentren en el primer trimestre de gestación desde enero 2016 hasta noviembre 2022.

**RESULTADOS:** Se estudió una muestra de 6758 mujeres y se obtuvo un intervalo de referencia para TSH: 0,133 – 4,58 mcU/mL y para T4 libre: 0,90 – 1,50 ng/dl. La prevalencia de hipertiroidismo clínico fue del 0,41% y del 1,73% en subclínico, presentando el 35% anticuerpos anti-TPO positivos. Los valores de TSH descienden a medida que pasan las semanas desde la semana número 5 de gestación hasta la 12. Se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre gestantes con TSH frenada y niveles de TSH, T4L, edad gestacional en la primera y segunda analítica, valores de repetición de función tiroidea. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la edad materna del primer trimestre, edad gestacional al parto, AcTPO, AcTSH, tipo de embarazo, mecánica de nacimiento, peso en gramos, APGAR calculado y exitus fetal.

**CONCLUSIONES:** La presencia de TSH frenada en el primer trimestre de gestación no se relaciona con peores resultados materno-fetales.

## 2. INTRODUCCIÓN

La disfunción tiroidea durante la gestación se ha convertido en un tema de creciente interés. Esto no es debido únicamente a que la disfunción tiroidea es el segundo trastorno endocrino más común después de la diabetes<sup>(1)</sup>, si no a las importantes implicaciones obstétricas y fetales ocasionadas (entre otras: aumento mortalidad neonatal, alteración del desarrollo intelectual, parto pretérmino y preeclampsia) si no se identifican y manejan adecuadamente las diversas patologías tiroideas.

Un sistema endocrino saludable se encarga de controlar el normal funcionamiento del organismo y es por ello una condición necesaria para un desarrollo y reproducción normales. La gestación conlleva un profundo impacto sobre la glándula tiroidea y su función. Debido a las variaciones y a la complejidad de la función tiroidea durante la gestación, se cree necesario establecer unos valores de referencia concretos para cada área, trimestre y con métodos propios de cada laboratorio que evalúen la correcta función hormonal.

A lo largo de los últimos años se han elaborado importantes guías de práctica clínica para facilitar el reconocimiento y un adecuado manejo y estrecha vigilancia de la patología tiroidea en la gestante<sup>(2)</sup>. Estas guías son las encargadas de: recomendar la necesidad de llevar a cabo un cribado universal o selectivo para la detección de la disfunción tiroidea en población gestante, establecer unos valores de referencia de pruebas de función tiroidea, clasificar las diversas disfunciones y promover una suplementación de yodo adecuada para asegurar un desarrollo normal del bebé. Sin embargo, las diferentes guías elaboradas establecen recomendaciones distintas ante situaciones semejantes y esta confusión establecida es la que nos ha llevado a establecer los valores de referencia de la función tiroidea (TSH y T4L) en mujeres gestantes del Hospital de la Ribera.

### 2.1. ANATOMÍA DE LA GLANDULA TIROIDES

La glándula tiroides es un órgano de la línea media con forma de mariposa ubicada en la parte anterior del cuello<sup>(3)</sup>. Se trata de una glándula endocrina responsable de la producción de hormonas; T4 (Tiroxina) y T3 (Triyodotironina) producidas por las

células foliculares, y calcitonina sintetizada por las células parafoliculares o células C<sup>(4)</sup>. Sus funciones tienen repercusiones en todo el sistema<sup>(5)</sup>, contribuyendo a la regulación del metabolismo, el crecimiento y las concentraciones séricas de electrolitos como el calcio.

El desarrollo de la glándula comienza en la tercera semana de gestación y finaliza en la undécima semana<sup>(6)</sup>. A partir de la duodécima semana la glándula tiroidea fetal comienza a captar yodo y a sintetizar hormonas pero no es hasta la semana 20 que alcanza un funcionamiento completo<sup>(7)</sup>.

Anatómicamente se divide en dos lóbulos unidos por el istmo, que cruza la línea media de la tráquea superior en el segundo y tercer anillo traqueal. Se localiza por debajo del cartílago tiroideo laríngeo, correspondiendo a los niveles vertebrales C5-T1<sup>(3)</sup>. La tiroides se une a la tráquea a través de una consolidación de tejido conectivo, denominado ligamento suspensorio lateral o ligamento de Berry. Este ligamento conecta cada uno de los lóbulos de la tiroides con la tráquea<sup>(8)</sup>.

Forma parte del compartimento visceral del cuello junto con el esófago, la faringe y la tráquea.

En cuanto a su tamaño, mide aproximadamente 5 cm de alto, 5 cm de ancho y tiene un peso de 20-30 gramos en adultos, con tiroides ligeramente más pesadas en las mujeres<sup>(9)</sup> y durante la gestación. Sin embargo, su tamaño puede verse alterado en diversas patologías.

Es una estructura ricamente vascular y recibe su irrigación predominantemente de la arteria tiroidea superior e inferior y por las venas tiroideas superior, media e inferior<sup>(10)</sup>. La arteria tiroidea superior, que es la primera rama de la arteria carótida externa, irriga la mitad superior de la tiroides. La porción inferior de la tiroides es irrigada más comúnmente por la arteria tiroidea inferior, que se ramifica desde el tronco tirocervical, en sí mismo una rama de la arteria subclavia; en un subconjunto de la población, la arteria tiroidea inferior puede estar ausente o duplicada.

Tiene también un drenaje linfático extenso que involucra múltiples niveles de ganglios linfáticos, incluidos, entre otros, los prelaríngeos (o de Delphian), pre y paratraqueales, retrofaríngeos, retroesofágicos y yugulares internos.

En cuanto a su inervación, ésta corre a cargo del nervio laríngeo recurrente y de los nervios laríngeos superiores, ramas cervicales de los vagos<sup>(11)</sup>.

A pesar de estas características generales, se sabe que la glándula tiroides tiene muchas variaciones morfológicas ya que puede verse afectada por muchos procesos patológicos, alterando por tanto la producción de hormonas tiroideas y provocando hipotiroidismo o hipertiroidismo. Además, la glándula tiroides participa en procesos autoinmunitarios como la enfermedad de Graves y cánceres (ej., carcinoma folicular, carcinoma papilar y carcinoma medular).

La posición de la glándula tiroides y su estrecha relación con diversas estructuras genera varias consideraciones quirúrgicas con relevancia clínica.

## **2.2. FISIOLÓGÍA NORMAL DE LA GLÁNDULA TIROIDES**

La síntesis de hormonas tiroideas depende en gran medida de un aporte suficiente de yodo en la dieta. En el intestino delgado, el yodo se absorbe como yoduro, que posteriormente es transportado a la glándula tiroides bajo la influencia de la tirotrópina (TSH), hormona sintetizada en la adenohipófisis.

Dentro de la glándula tiroidea, las células foliculares presentes en los folículos tiroideos, captan yoduro y lo introducen en su interior. La peroxidasa tiroidea oxida el yodo y permite que se pueda unir a la tirosina. Esta unión permite la producción de tetrayodotironina (T4) y triyodotironina (T3).

La TSH induce un proceso de degradación que provoca la liberación de yodotironinas al torrente sanguíneo en forma de hormonas tiroideas. Las hormonas tiroideas circulantes están presentes en la circulación principalmente unidas a proteínas. Alrededor del 70% están unidas a la globulina fijadora de tiroxina (TBG) que

por consiguiente es el principal factor determinante de la concentración total de hormonas tiroideas en la circulación. El 30% restante está unido a la albumina y prealbúmina fijadora de tiroxina (TBPA).

Sólo la T3 y la T4 libres están disponibles para actuar en los tejidos periféricos. Todas las reacciones necesarias para la formación y la secreción de T3 y T4 están sujetas al control de la TSH. A su vez, la secreción de TSH está sujeta a un control por retroalimentación negativa en la hipófisis. Es decir, la función tiroidea está controlada a través de un mecanismo autorregulador y por el eje hipotálamo-hipofisario. El aumento de las concentraciones de T4 y T3 libres inhibe la síntesis y la secreción de TSH, mientras que la reducción de las concentraciones estimula la secreción de TSH. La secreción de TSH también recibe influencias de la hormona liberadora de tirotropina (TRH), sintetizada en el hipotálamo y que contribuye además a la liberación de prolactina.

La mayor parte de la T3 circulante se produce fuera de la tiroides a través de la monodesyodación de la T4<sup>(12)</sup>, es decir, la T4 actúa como prohormona o reservorio de la T3. La tiroides sólo secreta en forma directa una quinta parte de la T3 circulante.

### **2.3. FISIOLÓGÍA DE LA GLÁNDULA TIROIDES DURANTE LA GESTACIÓN**

El embarazo se asocia a grandes alteraciones en la fisiología de la mujer. Se produce un aumento del metabolismo basal (principalmente debido al metabolismo fetal), de la captación de yodo y del tamaño de la glándula tiroidea causado por hiperplasia y aumento de la vascularización.

Estos cambios le permitirán dar una respuesta efectiva a las nuevas demandas que surgen durante este periodo tanto de la propia madre como del feto, ya que éste no desarrolla la maduración de su sistema tiroideo hasta finales del tercer trimestre.

El objetivo fundamental, especialmente durante el primer trimestre de gestación, es que la tiroxina materna llegue en cantidades suficientes al feto. De ello dependerá, considerablemente, la maduración del sistema nervioso central. Los cambios más relevantes en la fisiología de la tiroides durante la gestación son

principalmente dos. El primero se debe a variaciones en las concentraciones de las hormonas tiroideas y de la tirotrópica, mediados, respectivamente, por el incremento de la concentración de tiroglobulina (TBG) en respuesta a los estrógenos y de la gonadotropina coriónica humana ( $\beta$ -hCG) y el segundo; el incremento de las necesidades de yodo.

Durante las primeras semanas de gestación se produce un aumento de la proteína transportadora de hormonas tiroideas (TBG). Este aumento se ha visto asociado a la elevada concentración de estrógenos durante el embarazo. El mecanismo del efecto de los estrógenos sobre la TBG es un aumento de la síntesis hepática y un aumento de la glucosilación de la molécula de TBG que disminuye su depuración.

El aumento es prácticamente lineal en las primeras semanas, alcanzando un valor máximo (concentración dos veces mayor al valor basal) aproximadamente alrededor de la semana 15. A partir de la semana 20 se alcanza una meseta y se mantiene alta hasta el final de la gestación. En consecuencia de esta elevación se produce en un primer momento y de manera transitoria una disminución de las hormonas T4 libre y T3 en la circulación. Esta disminución activa el eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo y estimula la secreción de TSH aumentando la producción de tiroxina que finalmente se traduce en un incremento de los valores de T4 y T3 totales.

Por otro lado, la secreción de la hormona gonadotropina coriónica humana (hCG) ocurre desde muy temprano. Se trata de una glucoproteína muy similar a la TSH y por tanto es capaz de unirse a los receptores de ésta provocando un estímulo en la glándula aumentando la producción de hormona tiroidea y por ello, durante la gestación, los valores de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) se elevan y como consecuencia habrá una reducción de la cantidad de TSH hipofisaria. Así pues, esta hormona placentaria en condiciones normales y con una adecuada nutrición de yodo, asegura una concentración suficiente de tiroxina en el primer trimestre y es por tanto necesaria para mantener el embarazo.

De forma concomitante, se reduce la concentración de TSH, por un mecanismo de retroalimentación negativa.

Los cambios que ocurren en la TSH son en espejo con respecto a los de la  $\beta$ -hCG, es decir mientras una sube la otra baja en forma muy similar. Esta relación inversa demuestra que la TSH alcanza un valor mínimo al mismo tiempo que la hCG alcanza un valor máximo a las 10 semanas de gestación. A continuación, las concentraciones de TSH aumentan al tiempo que la hCG disminuye hasta sus valores estables durante el resto del embarazo.

Por tanto, durante el primer trimestre de la gestación, la TSH disminuye hasta un 60-80% presentando valores bajos y sobre el 5% valores por debajo de 0,1 mU/L. Posteriormente, la TSH aumenta gradualmente en el segundo y tercer trimestre aunque los valores se mantienen inferiores a los de la población no gestante hasta que finaliza el embarazo.

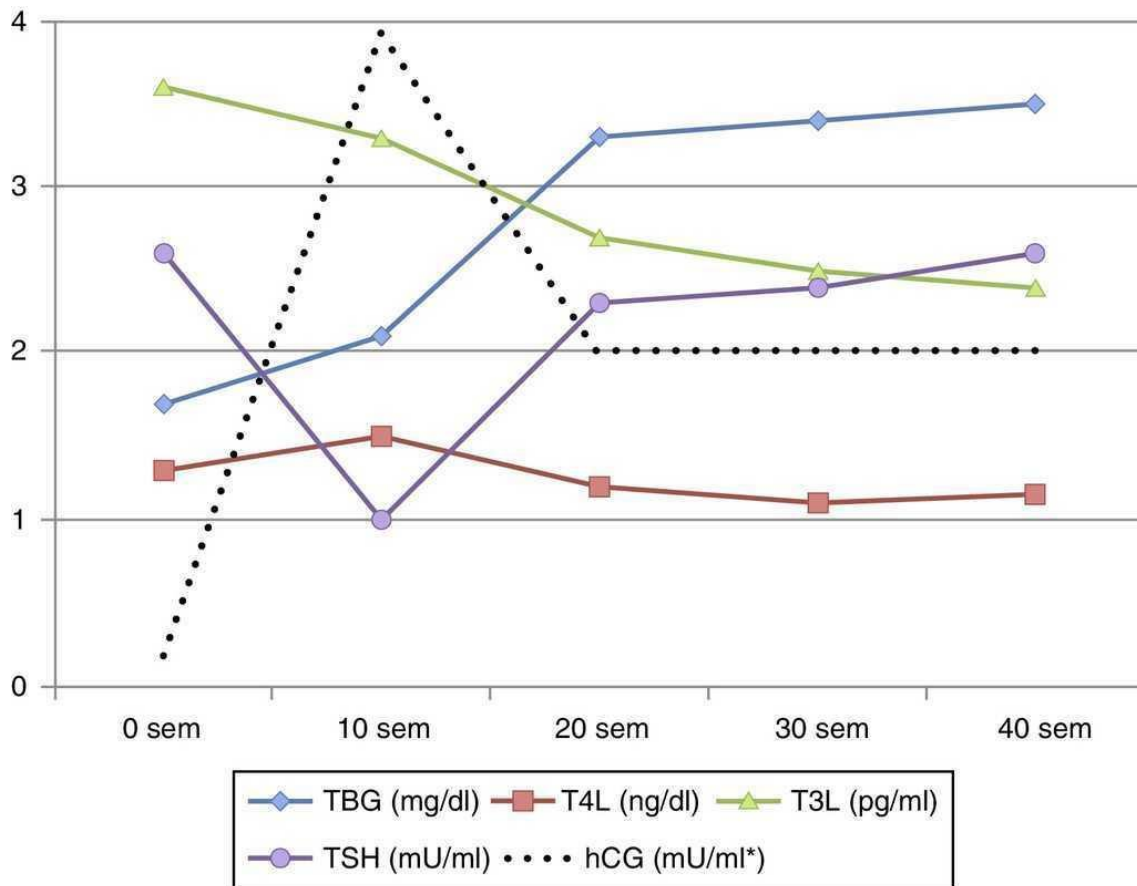
Por último, durante el embarazo se produce un incremento de las necesidades de yodo. Esto se debe a la mayor producción de hormonas tiroideas y un aumento del filtrado glomerular durante el embarazo lo que supone un mayor requerimiento de yodo en esta situación.

Al igual que ocurre con el suplemento de ácido fólico, el aporte extra de yodo debería comenzar desde el momento en que se planifica un embarazo, ya que las necesidades aumentan desde el principio de la gestación.

La suplementación con yodo es de vital importancia ya que durante la vida fetal, el yodo, no solo participa en funciones metabólicas de y crecimiento somático, sino que es clave para el neurodesarrollo. De hecho, la deficiencia nutricional de yodo continúa siendo la causa más frecuente de retraso mental evitable<sup>(13)</sup> a nivel mundial.

En resumen, por diferentes factores que ocurren normalmente en el embarazo: aumento de TBG, estímulo por Beta-hCG y aumento del metabolismo hormonal y del yodo, la tiroides es estimulada a una mayor producción hormonal.

Figura 1. Evolución durante el primer, segundo y tercer trimestre de gestación de las hormonas tiroideas<sup>(14)</sup>.



#### 2.4. VALORES DE REFERENCIA Y CRIBADO DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA

Los valores de referencia para una prueba determinada se basan en los resultados de la prueba en el 95% de la población sana. La determinación de valores de referencia en un laboratorio clínico se hace necesario fundamentalmente en dos situaciones:

- Al instaurar la medición de un nuevo constituyente
- Al utilizar un método nuevo o diferente

Dada la compleja fisiología de la función tiroidea durante la gestación, la valoración de las hormonas debe realizarse utilizando valores de referencia para cada trimestre y para cada zona con las técnicas de laboratorio propias.

A lo largo de la gestación, las alteraciones de la función tiroidea pueden ir asociadas a numerosas complicaciones maternas y fetales. Por ello, se han realizado diversas guías clínicas para el manejo correcto de la patología tiroidea durante el embarazo. Durante

la última década las sociedades científicas más importantes han elaborado diferentes guías: American Thyroid Association (ATA) 2011<sup>(15)</sup>, Endocrine Society 2012<sup>(16)</sup>, European Thyroid Association (ETA) 2014<sup>(17)</sup>, ATA 2017<sup>(18)</sup> y American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) 2020<sup>(19)</sup>. El exceso de guías causa dificultad a la hora de proponer el punto de corte de valores de normalidad. Por ello, la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) han elaborado recientemente un documento de consenso para unificar los criterios de diagnóstico y tratamiento de la patología tiroidea en estas pacientes<sup>(2)</sup> (Tablas 1 y 2).

Tabla 1. Resumen de los valores de referencia de TSH en primer trimestre

CON RANGOS DE REFERENCIA PROPIOS	SIN RANGOS DE REFERENCIA PROPIOS
Elaborados en CADA laboratorio a partir de una muestra representativa de: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mujeres sin patología tiroidea.</li> <li>- Con buena nutrición yódica.</li> <li>- Anticuerpos antitiroideos negativos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Límite superior: 4,0 mU/L</b></li> <li>- <b>Límite inferior: 0,1 mU/L</b></li> </ul>
Serán específicos para cada Plataforma de laboratorio dependiendo de la marca de sus reactivos o especificaciones técnicas	Pueden usarse en cualquier ámbito asistencial
Tiempo de realización: <b>9-11 semanas</b> , conjuntamente con cribado bioquímico de aneuploidías	

Tabla 2. Combinaciones presentes en la disfunción tiroidea.

RR \*= Rangos de referencia propios para ajustados para cada población y trimestre

	TSH		T4 y/o T3
<b>HIPOTIROIDISMO</b>	TSH > percentil 95 RR* TSH > 4 mU/L	Clínico	↓
		Subclínico	Normal
<b>HIPERTIROIDISMO</b>	TSH < percentil 5 RR* TSH < 0,1 mU/L	Clínico	↑
		Subclínico	Normal

De acuerdo con la guía ATA 2017, siempre que sea posible deben definirse rangos de referencia de TSH en suero basados en la población de referencia y específicos para cada trimestre. Para ello, debe evaluarse una muestra representativa de la población incluyendo solamente: mujeres sin enfermedad tiroidea conocida; con una ingesta de yodo óptima y anticuerpos antitiroideos negativos<sup>(18)</sup>.

En caso de no disponer de rangos de referencia propios, la guía ATA, sitúa el límite superior de TSH en el primer trimestre en 4,0 mU/L. Este punto de corte es válido cuando la determinación de TSH se realiza entre las semanas 7-12 de gestación. Este periodo es importante ya que si se realiza antes de la semana 7 existe la posibilidad de detectar falsos hipotiroidismos <sup>(20)</sup> y si se realiza el cribado después de la semana 12, la sensibilidad para diagnosticar un hipotiroidismo disminuye.

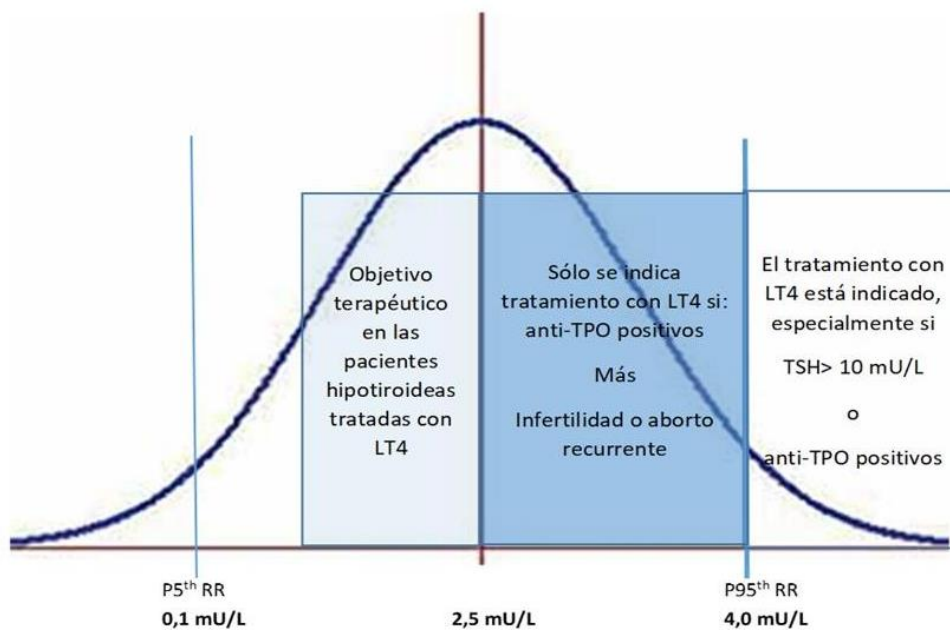
En cuanto a la recomendación de un cribado universal de función tiroidea en gestación, desde la ATA, la Endocrine Society y American College of Obstetricians and Gynecologists recomiendan la realización de TSH sérica en presencia de los factores de riesgo mencionados a continuación:

- 1- Historia de hipotiroidismo/hipertiroidismo o presencia de signos/síntomas de disfunción tiroidea.
- 2- Positividad conocida de los anticuerpos antitiroideos o presencia de bocio.
- 3- Antecedente de radiación de cabeza o cuello o cirugía tiroidea previa.
- 4- Edad > 30 años.
- 5- Diabetes tipo 1 u otras enfermedades autoinmunes.
- 6- Historia de muerte fetal, parto pretérmino o infertilidad.
- 7- Antecedente de embarazo múltiple ( $\geq 2$ ).
- 8- Historia familiar de enfermedad tiroidea autoinmune o disfunción tiroidea.
- 9- Obesidad mórbida ( $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ).
- 10- Uso de amiodarona o litio, o administración reciente de un contraste radiológico yodado.
- 11- Residir en un área conocida de deficiencia moderada o severa de yodo.

Sin embargo, desde la SEEN-SEGO, fueron los primeros en razonar a favor de un cribado universal precoz de patología tiroidea en primer trimestre de gestación a todas las mujeres embarazadas.

En la Figura 2 se destacan los valores de TSH representativos a tener en cuenta para el adecuado control de la función tiroidea<sup>(2)</sup>.

Figura 2. Valores de TSH representativos en el control de función tiroidea



## 2.5. DISFUNCIÓN TIROIDEA Y EMBARAZO

Las cifras de prevalencia de cada patología tiroidea dependen de los valores hormonales normales utilizados como referencia y de las poblaciones estudiadas.

La disfunción tiroidea gestacional es frecuente y se asocia a diversas complicaciones maternas y fetales como aborto<sup>(21)</sup>, parto pretérmino, preeclampsia<sup>(22)</sup> y disminución del coeficiente intelectual infantil. Es por ello la importancia de un diagnóstico y tratamiento precoz, ya que su desconocimiento puede ocasionar consecuencias negativas tanto para la madre como para el feto.

### 2.5.1. Hipotiroidismo

El hipotiroidismo puede ser: Clínico (HC) con TSH alta y T4 baja o Subclínico (HSC) en el que encontramos una TSH elevada y T4 normal.

La prevalencia de hipotiroidismo clínico no conocido previamente en la población gestante varía del 0,18-2,4%, presentando, en la mayoría de casos, anticuerpos antitiroideos positivos y del hipotiroidismo subclínico del 2-15% <sup>(18)</sup>.

El hipotiroidismo durante la gestación se caracteriza por una elevación de las concentraciones de TSH por encima del límite superior del intervalo de referencia específico para el embarazo y un descenso de los niveles de tiroxina por debajo del límite inferior de los valores de referencia específicos para la gestación.

Se recomienda que cuando esté disponible, un instituto o laboratorio se encargue de definir los intervalos de referencia poblacionales específicos para cada trimestre durante el embarazo. Estos intervalos deben representar la población típica y se deben definir en una población gestante sin patología tiroidea conocida, con anticuerpos anti TPO negativos y consumo de yodo suficiente.

Sin embargo, esto no siempre es posible y por tanto estos intervalos deben sustituirse por intervalos de referencia de TSH específicos obtenidos de poblaciones de pacientes similares y realizados mediante el uso de ensayos de TSH de semejantes. Si no se contara con intervalos de referencia específicos para embarazo, se puede usar un límite superior de referencia de 4.0 mU/L.

El hipotiroidismo clínico se asocia a múltiples complicaciones materno-fetales. Entre los riesgos maternos encontramos, los abortos espontáneos, la hipertensión, la preeclampsia, el desprendimiento de placenta, amenaza y parto pretérmino y hemorragia postparto<sup>(23)</sup>. En cuanto a las complicaciones fetales destacan el retraso de crecimiento intraútero, bajo peso al nacer, y la afectación del neurodesarrollo que conlleva a un déficit intelectual<sup>(24)</sup>.

Por todo ello, se recomienda tratar a las mujeres gestantes con hipotiroidismo clínico, existiendo diferencias entre los hipotiroidismos diagnosticados durante el embarazo y las gestantes hipotiroideas previo al embarazo.

El manejo del hipotiroidismo diagnosticado durante la gestación se basa en la administración oral de Levotiroxina (LT4) a dosis que permitan normalizar rápidamente la función tiroidea. Se recomiendan 2,3 mcg/Kg/día de La T4 por Kg de peso<sup>(25)</sup>.

En cuanto al manejo del hipotiroidismo ya conocido antes de la gestación, se recomienda evaluar la TSH sérica antes de la concepción ya que durante la gestación existe un incremento de la demanda de T4. En cuanto a la dosis de LT4, se deberá ajustar para lograr un valor de TSH entre el límite inferior de referencia y 2,5 mU/L<sup>(18)</sup>. En el momento que se sospeche o se confirme embarazo, se sugiere incrementar el tratamiento con LT4 en un 20-30%, con independencia de su dosis, y notificarlo urgentemente a su médico de referencia para realizar un control analítico de la función tiroidea.

Por el contrario en el caso del hipotiroidismo subclínico, su asociación con complicaciones materno-fetales y la recomendación o no de tratamiento es más cuestionable<sup>(26)</sup>.

Se recomienda el tratamiento con levotiroxina para las mujeres con autoanticuerpos positivos contra TPO con una TSH superior al intervalo de referencia específico para el embarazo y las mujeres con autoanticuerpos negativos contra TPO con concentraciones de TSH por encima de intervalo de referencia específico para embarazo y  $<10\text{mU/L}$ . No se recomienda, sin embargo, en las mujeres con autoanticuerpos negativos con una TSH normal (TSH dentro del intervalo de referencia o en su defecto  $\text{TSH} < 4\text{ mU/L}$ ).

Toda mujer diagnosticada de hipotiroidismo clínico o subclínico o aquellas con riesgo de desarrollarlo deberán ser monitorizadas con una medición de TSH sérica aproximadamente cada 4 semanas hasta la mitad de la gestación y al menos una vez alrededor de las 30 semanas de gestación.

### 2.5.2. Hipotiroxinemia aislada

Se define como la concentración de T4L por debajo del percentil 2,5-5 de una población determinada asociada con una concentración normal de TSH en suero<sup>(27)</sup> y ocurre en circunstancias ambientales y/o fisiológicas muy específicas, sobre todo, la deficiencia de yodo y la gestación. Se trata de una situación bioquímica que solo puede diagnosticarse mediante el estudio de función tiroidea que incluya la determinación de TSH y T4L de manera conjunta.

El interés por la hipotiroxinemia materna aislada surge de su repercusión en el desarrollo del sistema nervioso del feto. Sin embargo, dependiendo de la guía de práctica clínica consultada, la recomendación sobre la idoneidad o no de iniciar tratamiento con LT4 es variable:

- American Thyroid Association (ATA)<sup>(18)</sup> señala que la hipotiroxinemia materna aislada no debe ser tratada de forma rutinaria en la gestación.
- European Thyroid Association<sup>(17)</sup> señala que el tratamiento con levotiroxina podría considerarse en la hipotiroxinemia detectada en el primer trimestre de embarazo.
- Endocrine Society<sup>(16)</sup> afirma que el manejo de estas pacientes es controvertido, no obstante, recomiendan iniciar tratamiento sustitutivo parcial junto con una monitorización continuada.

### 2.5.3. Hipertiroidismo

El hipertiroidismo tanto clínico como subclínico se presenta en el embarazo con mucha menor frecuencia que el hipotiroidismo. El hipertiroidismo clínico está presente entre el 0,1% y 0,4% de los embarazos<sup>(28)</sup>, siendo la causa más frecuente de hipertiroidismo durante el embarazo el hipertiroidismo gestacional transitorio (HGT) con una prevalencia entre el 1-3%, seguido de la enfermedad de Graves-Basedow (EG) con una prevalencia alrededor del 0,2%. Por otra parte, la prevalencia del hipertiroidismo subclínico se encuentra alrededor del 0,6%<sup>(29)</sup> y es por tanto mayor que el hipertiroidismo clínico.

El cuadro clínico no siempre es fácil de reconocer ya que las pacientes tienen síntomas que frecuentemente se presentan en el embarazo como son las palpitaciones,

cansancio, intolerancia al calor, sudoración excesiva, vómitos y ansiedad<sup>(1)</sup>. Es importante diagnosticarlo cuanto antes ya que la tirotoxicosis no tratada en el embarazo se asocia a un riesgo mayor de preeclampsia, insuficiencia cardíaca y desprendimiento de placenta<sup>(30)</sup>. El feto también puede verse afectado mediante un retraso del crecimiento intrauterino, bocio, hipertiroidismo fetal e incluso muerte fetal<sup>(31)</sup>. Es por ello que ambos; el hipertiroidismo conocido antes de la concepción y el que se diagnostica durante el embarazo requieren una derivación inmediata al endocrinólogo y un abordaje multidisciplinar<sup>(32)</sup>.

En el diagnóstico del hipertiroidismo debe tenerse en cuenta que durante el primer trimestre de gestación la TSH puede verse descendida por el efecto mencionado anteriormente de la gonadotrofina coriónica humana. Es por ello la importancia de disponer de valores de referencia específicos para evitar un posible sobrediagnóstico.

El diagnóstico y manejo del hipertiroidismo durante la gestación de resume a continuación<sup>(18)</sup> según el trimestre en el que se encuentre la gestante:

1- Durante el primer trimestre, ante la sospecha clínica de hipertiroidismo, una clínica de hiperémesis gravídica que no se resuelve o la realización de un cribaje de función tiroidea, se debe analizar la TSH.

- Si la TSH es normal, se procede a realizar un control clínico
- Si la TSH está descendida pero no es  $<0,1$  mU/L, muy probablemente se deba al efecto de la beta-hCG. Sin embargo, si el valor de TSH se encuentra por debajo de  $0,1$  mU/L, es decir, TSH sérica suprimida, deberá realizarse una historia clínica completa, una exploración física exhaustiva, determinación de hormonas tiroideas T4 libre y T4 total.
  - o Si la T4 es normal: muy probablemente se deba al efecto de la beta-hCG. Si además presenta una clínica compatible de Enfermedad de Graves se solicitará la T3 libre.
  - o Si la T4 se encuentra elevada se procederá a analizar los autoanticuerpos estimulantes del receptor de TSH (TSI) y se deberá consultar a endocrino. En el caso de que los anticuerpos sean negativos muy probablemente nos encontremos ante un caso de hipertiroidismo gestacional transitorio (HGT) o

hiperémesis gravídica y por lo tanto la paciente no precisará tratamiento con antitiroideos. Si por el contrario, los anticuerpos son positivos nos encontramos ante la Enfermedad de Graves (EG) y habrá que valorar el empleo de antitiroideos como propiltiouracilo (PTU) y el objetivo será mantener T4L en el margen superior del valor de referencia.

2- Durante el segundo trimestre:

- En el caso de que el descenso de TSH se deba al efecto de la beta-hCG se realizará un control de TSH.
- Si al analizar TSI nos encontramos ante HGT/HG realizaremos un control de la función tiroidea.
- Por último, en el caso de que diagnostiquemos la Enfermedad de Graves se medirá TSI en la semana 18-22 y si los resultados muestran un incremento de 3 veces el valor de referencia habrá que monitorizar al feto. Si a la paciente se le pautaron antitiroideos habrá que valorar retirarlos en el segundo trimestre y si precisase se podría plantear un cambio a metimazol.

3- Durante el tercer trimestre:

- Se procederá a una nueva medición de TSI ahora en semana 30-34 y si los resultados muestran un incremento de 3 veces el valor de referencia se monitorizará al feto incluso durante el postparto por riesgo de hipertiroidismo transitorio.
- Por otra parte, en caso de que la paciente siga en tratamiento con antitiroideos habrá que valorar discontinuar el tratamiento y en caso de que en el posparto la paciente continúe con un hipertiroidismo activo habrá que seguir con metimazol o reiniciarlo en caso de recidiva.

A continuación en la Tabla 3<sup>(33)</sup> se resumen las diferencias entre EG e HGT.

Tabla 3- Diagnóstico diferencial entre Hipertiroidismo gestacional y enfermedad de Graves-Basedow

	<b>ENFERMEDAD GRAVES-BASEDOW</b>	<b>HIPERTIROIDISMO GESTACIONAL</b>
<b>TSI</b>	Positivos	Negativos
<b>Clínica característica</b>	Bocio, exoftalmos, pérdida de peso	Hiperémesis
<b>Duración clínica</b>	Curso clínico variable	Habitualmente autolimitados a partir del segundo trimestre
<b>Historia familiar de enfermedad autoinmune</b>	Sí	No
<b>TSH</b>	Baja	Baja
<b>T4L</b>	Elevada	Normal o elevada
<b>T3 total</b>	Suele estar elevada	No suele elevarse
<b><math>\beta</math>-hCG</b>	Elevada por gestación	Muy elevada
<b>Ecografía Tiroidea</b>	Hipervascular	Normal
<b>Tratamiento</b>	Si precisa, antitiroideos y $\beta$ -bloqueantes	Si precisa, $\beta$ -bloqueantes No indicados los antitiroideos
<b>Evolución</b>	Impredecible	Autolimitada

Una vez descartada la positividad de los anticuerpos estimulantes del receptor de TSH, el pronóstico y el manejo terapéutico del hipertiroidismo gestacional cambian. En el hipertiroidismo gestacional transitorio no se requiere ningún tipo de actuación terapéutica ya que como he mencionado antes, esta patología acaba autolimitándose a partir del segundo trimestre.

Por otra parte, la hiperémesis gravídica sí que requiere un adecuado manejo terapéutico mediante hidratación, multivitaminas, electrolitos, fármacos antieméticos<sup>(34)</sup> según necesidad y si fuera necesario ingreso hospitalario.

En el caso de la enfermedad de Graves (TSI positivos) el tratamiento es más específico y es de vital importancia por el riesgo obstétrico-fetal que presentan. Los hijos tendrán un mayor riesgo de epilepsia y TDAH (trastorno por déficit de atención e hiperactividad)<sup>(24)</sup>. Sin embargo, debemos tener cuidado con el manejo terapéutico ya que los fármacos antitiroideos empleados en esta patología también contribuyen a esos riesgos materno-fetales especialmente en el feto por su efecto teratogénico. Debido a

esto las mujeres con enfermedad de Graves que busquen embarazo en un futuro deberán recibir información con respecto a la complejidad del manejo de la enfermedad durante la gestación no solo por el riesgo de la propia patología en sí, si no por el peligro del tratamiento antitiroideo. Se les aconsejará permanecer eutiroides y estables antes de intentar un embarazo.

Así pues, en el tratamiento pregestacional encontramos diferentes manejos terapéuticos así como un consejo reproductivo preconcepcional. Si se escoge la ablación con yodo radiactivo 131, una vez confirmada la estabilización de la función tiroidea, la gestación podría plantearse a partir de los 6 meses. La cirugía mediante tiroidectomía es otra de las posibilidades. Y, en tercer lugar tenemos los fármacos antitiroideos, en este caso la gestación podría llevarse a cabo después de 1-2 meses de eutiroidismo.

Durante la gestación, existen varias posibilidades en cuanto al manejo terapéutico<sup>(2)</sup>:

- Si la mujer padece un hipertiroidismo subclínico no precisará tratamiento ya que éste no se ha vinculado a una mayor morbilidad obstétrica-fetal.
- El empleo de radioyodo está contraindicado durante el embarazo.
- La cirugía es una opción que se puede indicar solo en los casos de reacciones adversas a los AT o de no respuesta aun con dosis elevadas, aconsejándose en el segundo trimestre de embarazo. La cirugía debe prepararse con  $\beta$ -bloqueantes y dosis elevadas de yodo (50-100 mg/día).
- Si la mujer con EG se encuentra eutiroides con una dosis baja de metimazol (MMI) ( $\leq 5-10$  mg/día) o propiltiouracilo (PTU) ( $\leq 100-200$  mg/día), el médico debe considerar la discontinuación de dicha mediación antitiroidea debido a los posibles efectos teratogénicos. Seguidamente de la interrupción de la medicación, se debe realizar un examen clínico y pruebas de función tiroidea (TSH, T4L) cada 1-2 semanas para evaluar el estado tiroideo. La decisión de continuar con la interrupción farmacológica dependerá por tanto de la evaluación clínica y bioquímica.
- Si nos encontramos ante una mujer con riesgo alto de desarrollar una crisis hipertiroides, se recomienda el PTU para el tratamiento del hipertiroidismo materno hasta la semana 16 de embarazo por presentar efectos menos graves

que el MMI. Posteriormente, puede continuarse con PTU o, preferiblemente, pasar a MMI en segundo y tercer trimestre por el riesgo de hepatotoxicidad del PTU. En caso de estar en tratamiento con MMI, y necesitar seguir en tratamiento durante la gestación, se recomienda cambiarlo por PTU cuanto antes. Cuando se pasa de MMI a PTU se debe emplear una proporción de la dosis de aproximadamente 1:20.

A continuación, en la Tabla 4, quedan resumidas las características y las indicaciones del empleo de ambos fármacos antitiroideos en la gestación.

Tabla 4. Indicaciones y complicaciones de fármacos antitiroideos

	<b>PROPILTIOURACILO (PTU)</b>	<b>METIMAZOL (MMI)</b>
<b>Dosis recomendable</b>	200-400mg	10-20mg
<b>Inicio</b>	Hasta la semana 16	A partir del segundo trimestre
<b>Complicaciones en la madre</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Daño hepático (Hepatitis)<sup>(35)</sup></li> <li>- Hipersensibilidad (urticaria, síndrome de Steven Johnson)</li> <li>- Agranulocitosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Agranulocitosis<sup>(36)</sup></li> </ul>
<b>Complicaciones en el feto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hidronefrosis</li> <li>- Quiste simple de riñón</li> <li>- Quiste y fistula preauricular y branquial<sup>(37)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aplasia cutis<sup>(38)</sup></li> <li>- Atresia coanas</li> <li>- Atresia esofágica</li> <li>- Fístula traqueoesofágica</li> <li>- Onfalocele</li> <li>- Pérdida de audición</li> <li>- Rasgos faciales dismórficos</li> </ul>

- En caso de que la clínica sea muy sintomática (frecuencia cardíaca muy elevada), las gestantes pueden ser tratadas con  $\beta$ -bloqueantes como el propanolol<sup>(18)</sup> (dosis de 10-40 mg/8 h) aunque se aconseja que el tratamiento sea de corta duración por el posible desarrollo de depresión respiratoria y bradicardia fetal.

Para finalizar, destacar que el objetivo de los fármacos antitiroideos es mantener los niveles de T4 en el límite alto de la normalidad administrándose a la menor dosis efectiva. Además, las mujeres que se estén tratando con fármacos antitiroideos durante la gestación deberán someterse a una monitorización de TSH y T4L cada 4 semanas para un exhaustivo control.

#### **2.5.4. Autoinmunidad Tiroidea y Tiroiditis Postparto**

La autoinmunidad tiroidea se define como la presencia de anticuerpos antitiroideos en concreto anticuerpos anti peroxidasa tiroidea (anti-TPO) y/o anticuerpos anti tiroglobulina (anti-Tg). Los anticuerpos anti-TPO y los anti-Tg pueden encontrarse hasta en el 5-14%<sup>(39)</sup> de las mujeres embarazadas.

Se sabe que la autoinmunidad tiroidea se asocia con un mayor riesgo de complicaciones materno fetales durante todos los trimestres del embarazo. La presencia de anticuerpos antitiroideos, particularmente los anti-TPO, se han asociado con aborto espontáneo<sup>(40)</sup>, parto prematuro<sup>(41)</sup>, tiroiditis postparto y progresión a hipotiroidismo.

Es por ello que la guía ATA recomienda que las mujeres embarazadas eutiroideas pero con anticuerpos positivos anti-TPO y anti-Tg, se sometan a la medición de la concentración sérica de TSH al momento de la confirmación del embarazo y cada 4 semanas hasta la mitad del embarazo<sup>(18)</sup>.

En cuanto al tratamiento, la guía ATA no recomienda la administración de suplementos de selenio para el tratamiento de las mujeres con autoanticuerpos positivos contra TPO durante el embarazo y tampoco la administración de inmunoglobulina intravenosa en las mujeres eutiroideas con antecedentes de pérdida recurrente de embarazo<sup>(42)</sup>.

Sin embargo, en referencia al tratamiento con levotiroxina, se considera que la evidencia es insuficiente para determinar de manera definitiva si el tratamiento con LT4 disminuye el riesgo de pérdida de embarazo en las mujeres eutiroideas con anticuerpos anti-TPO positivos<sup>(43)</sup>. Por contra, sí que se puede administrar LT4 en mujeres

eutiroides con anticuerpos anti-TPO positivos y antecedente de aborto debido a sus beneficios potenciales en comparación con su riesgo mínimo.

La tiroiditis posparto (TPP) se caracteriza por anomalías transitorias en la función tiroidea que comienzan dentro del primer año después del parto y que generalmente ocurren en mujeres con un trastorno tiroideo autoinmune preexistente. La prevalencia de TPP es aproximadamente del 5% de las madres en la población general, sin embargo, su frecuencia puede variar del 1,1 al 16,7% de los embarazos según los estudios<sup>(44)</sup>. Mujeres con anticuerpos anti-TPO pueden verse afectadas entre un 33-50%<sup>(31)</sup>.

La TPP es un proceso inflamatorio destructivo que conduce a la liberación incontrolada de hormonas tiroideas de las células dañadas. Existen 3 formas de presentación. La forma clásica que consiste en un hipertiroidismo inicial transitorio seguido por hipotiroidismo y, finalmente, eutiroidismo. Esta forma de presentación supone alrededor del 25% de las formas de TPP. Existe también una forma de hipertiroidismo aislado (32% de las pacientes<sup>(44)</sup>) e hipotiroidismo aislado (46% de las pacientes).

La fase hipertiroidea tiende a manifestarse entre los 2 y 6 meses posparto. Puede ser completamente asintomático o presentar signos y síntomas, como fatiga, irritabilidad, palpitaciones y pérdida de peso. La fase hipotiroidea se desarrolla entre 3 y 13 meses después del parto y suele manifestarse clínicamente con piel seca, intolerancia al frío y pérdida de concentración, evolucionando en un 10-20% de los casos a hipotiroidismo permanente.

Respecto al manejo de la TPP la guía ATA recomienda:

- Durante la fase tirotóxica de la TPP, las mujeres sintomáticas se pueden tratar con betabloqueantes. El tratamiento de elección es un betabloqueante que sea seguro para la lactancia, como Propanolol o Metoprolol, a las dosis más bajas posibles que consigan aliviar los síntomas.
- Los fármacos antitiroideos no se recomiendan para el tratamiento de la fase tirotóxica de la tiroiditis posparto.

- Luego de la resolución de la fase tirotóxica se debe medir la TSH sérica en aproximadamente 4-8 semanas para detectar la fase hipotiroidea.
- Se debe considerar el tratamiento con LT4 en las mujeres con hipotiroidismo sintomático. Si no se inicia tratamiento, deben repetirse los niveles de TSH cada 4-8 semanas hasta que la función tiroidea se normalice. También debe iniciarse tratamiento con LT4 en las mujeres hipotiroideas que estén intentando un embarazo o que estén en periodo de lactancia.
- Las mujeres con antecedentes de tiroiditis postparto se deben realizar pruebas de TSH anualmente para evaluar el desarrollo de hipotiroidismo permanente.

## 2.6. YODO Y GESTACIÓN

El yodo es un micronutriente esencial que se adquiere a través de la dieta y que participa en múltiples procesos metabólicos.

La glándula tiroidea contiene aproximadamente 15 gramos de yodo y depende de la concentración de este nutriente para su correcto funcionamiento<sup>(45)</sup>. Éste es necesario para la síntesis de hormonas tiroideas; la tiroxina y la triyodotironina y es por ello que sus necesidades nutricionales se ven significativamente aumentadas<sup>(2)</sup> en el embarazo sobre todo en la primera mitad de la gestación. Esto es debido a que durante el embarazo no solo se produce un aumento de la síntesis de tiroxina sino también del aclaramiento renal de yoduro<sup>(46)</sup>. Este incremento en su excreción asociado a un consumo de este nutriente debido a la transferencia desde la circulación materna hasta el feto, conlleva a un estado de yododeficiencia relativa.

Esta yododeficiencia se establece mediante el cálculo de las medianas de las concentraciones urinarias de yodo. Sin embargo, una muestra individual o las concentraciones de yodo en orina de 24 horas no son marcadores válidos para determinar el estado nutricional de yodo de los pacientes individuales.

Todos los grados de yododeficiencia pueden causar daño neurológico ya que el yodo no solo está implicado en funciones metabólicas sino en el crecimiento y el desarrollo neurológico mediante la maduración del sistema nervioso central. Por tanto, una situación de carencia de yodo podría afectar considerablemente y de manera irreversible el desarrollo cerebral<sup>(47)</sup>.

La ingesta de yodo recomendado por la OMS en todas las mujeres embarazadas es de 250 mcg diario<sup>(48)</sup>. Evitando los 500 mcg diarios debido a las preocupaciones con respecto a la disfunción tiroidea del feto<sup>(49)</sup>.

En cuanto a las fuentes nutricionales de yodo destacamos: la sal yodada (es necesario que se consuma en más del 90% de los hogares o bien que la yodación de la sal sea universal, sin embargo, ninguna de estas dos características se cumple en nuestro país), leche y derivados lácteos (fuente importante de yodo en la edad infantil<sup>(50)</sup>), pescado y algas.

Para aportar los 250 mcg de yodo mencionados anteriormente deben ingerirse de manera continuada en el tiempo 3 raciones de leche o derivados y 2 gramos de sal yodada a diario. Este aporte debe hacerse de forma continuada en el tiempo lo que implica un consumo de sal yodada como mínimo dos años previamente a la gestación<sup>(51)</sup>.

Los métodos para asegurar una correcta ingesta son: los alimentos ricos en yodo, los suplementos farmacológicos solos o asociado a ácido fólico y vitamina B12 (recomendados cuando no existe seguridad de un consumo adecuado) y los complejos polivitamínicos.

El uso de suplementos de yodo durante el postparto y la lactancia viene condicionado por el tipo de lactancia que escoja la madre. Si se opta por una lactancia materna exclusiva en gestantes que ingieren suplementos yodados, éstos deben mantenerse hasta que finalice la lactancia y se suspenderán cuando el bebé inicie la alimentación complementaria. Si se opta por una lactancia mixta, el mantenimiento de los suplementos dependerá de la proporción de leche materna que consuma el bebé; a mayor consumo de ésta, mayores necesidades de yodo<sup>(52)</sup>. Por último, si la madre opta por una lactancia artificial, los suplementos no son necesarios.

## 2.7. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Teniendo en cuenta la frecuencia de la disfunción tiroidea gestacional y los antecedentes expuestos, se hace evidente la necesidad de disponer de valores de referencia propios de hormonas tiroideas en gestantes. Utilizar los intervalos de referencia de otras poblaciones o los establecidos por diferentes guías y sociedades científicas podría conllevar una falta de identificación de gestantes con verdadera disfunción tiroidea, y por tanto no tratadas, así como un falso diagnóstico de disfunción tiroidea de una mujer sana con el riesgo de yatrogenia si se aplica un tratamiento innecesario.

Por lo tanto, el primer paso para diagnosticar con precisión la disfunción tiroidea durante el embarazo es disponer de unos valores de referencia propios. Los resultados obtenidos se aplicarán en la práctica clínica habitual para llevar a cabo el diagnóstico inicial en todas las gestantes e identificar a aquellas que realmente necesiten y se beneficien de un tratamiento específico.

En nuestro centro se calcularon los valores de referencia de TSH y T4L en primer trimestre de gestación en 2015 y han estado en vigor hasta junio de 2020 que se cambia el método de laboratorio, quedando invalidados. Por ello es necesario recalcular estos valores de referencia para realizar una interpretación correcta del cribado de función tiroidea.

La mayoría de trabajos se centran en el estudio de la hipofunción tiroidea y son pocos los que estudian a las gestantes con TSH frenada. Por ello consideramos de interés conocer la prevalencia de TSH frenada así como analizar la evolución de la TSH a lo largo de la gestación y si existe repercusión en resultados neonatales.

### **3. HIPÓTESIS**

La presencia de TSH frenada en el primer trimestre de gestación no se relaciona con peores resultados materno-fetales.

### **4. OBJETIVOS**

El objetivo principal del estudio es comparar gestantes que presentan TSH frenada con aquellas que presentan una función tiroidea normal en cuanto a resultados gestacionales y neonatales.

Como objetivos secundarios nos planteamos:

- Recalcular los nuevos valores de referencia para TSH, T4 libre para el primer trimestre de gestación tras el cambio de nuevo método de laboratorio en junio de 2020.
- Conocer la prevalencia de disfunción tiroidea real en gestantes con TSH frenada, diferenciando entre subclínico e hipertiroidismo clínico, tras su seguimiento a lo largo de la gestación en nuestra población.
- Comparar la prevalencia de disfunción tiroidea en función del método de laboratorio empleado y valores de referencia.
- Conocer la prevalencia de autoinmunidad tiroidea en aquellas pacientes con TSH frenada demostrada en una analítica del primer trimestre.

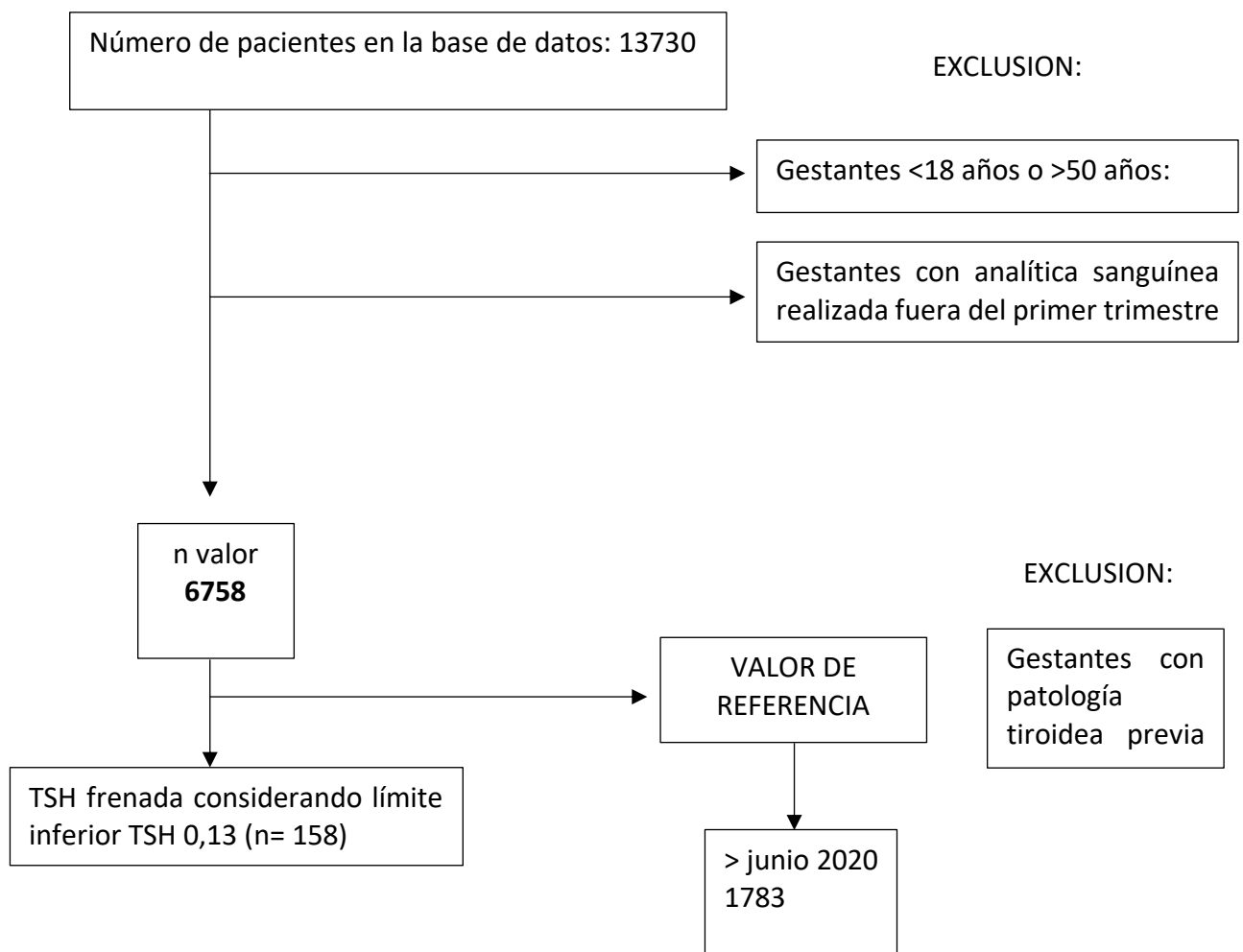
### **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **5.1. Diseño**

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, unicéntrico y de carácter longitudinal.

Se realiza una búsqueda anonimizada utilizando la historia clínica electrónica SIAS y Abucasis de todas aquellas pacientes que se habían realizado una analítica de primer trimestre de cribado en el Hospital Universitario de la Ribera desde 4 enero 2016 hasta el 16 noviembre de 2022 inclusive.

No es necesario calcular el tamaño muestral dado que se seleccionará a toda la población de gestantes en primer trimestre que cumplan criterios de inclusión y exclusión.



## 5.2. Población a estudiar

### 5.2.1. Criterios de Inclusión

- Mujeres gestantes mayores de 18 años que se hayan realizado analítica de primer trimestre de gestación en del Departamento Salud de la Ribera.
- Mujeres gestantes menores de 50 años que se hayan realizado analítica de primer trimestre de gestación en del Departamento Salud de la Ribera.
- Pacientes embarazadas aparentemente sanas, que no presentan ninguna patología probatoria en el momento de la inclusión y que se encuentren en el primer trimestre de gestación.

### 5.2.2. Criterios de Exclusión

- Pacientes con analítica sanguínea realizada fuera del primer trimestre de gestación.
- Embarazadas con patología tiroidea previa conocida en tratamiento.
- Embarazadas en tratamiento con fármacos con influencia en la función tiroidea como Levotiroxina.
- Pacientes con analíticas realizadas en otro laboratorio no perteneciente al Departamento de Salud de la Ribera.

## 5.3. Variables recogidas

### 5.3.1. Variables clínicas

- Fecha de nacimiento
- Fecha de realización de extracción
- Edad gestacional en semanas coincidiendo con analítica de primer trimestre
- Edad en el momento de realización de la analítica de primer trimestre
- Antecedentes personales de disfunción tiroidea (CIE 9 o 10 codificado en historia)
- Aborto: SI/NO
- Tipo de gestación: única/múltiple
- Datos del nacimiento
  - Semanas de gestación

- Fecha de nacimiento
  - Tipo de parto: espontáneo, instrumentado, podálico, cesárea programada o urgente
  - Peso al nacimiento en gramos
  - APGAR al minuto
  - Exitus: SI/NO
- Número de pacientes a las que se les repite la analítica
  - Número de semanas que pasan entre la primera y la segunda analítica

### 5.3.2. Determinaciones de laboratorio y métodos

- TSH
  - Previo a 16 junio 2020: Mediante ensayo TSH3-Ultra de ADVIA Centaur es un ensayo de tercera generación. Los valores de referencia de normalidad del kit: 0,27-5 mcU/mL.
  - Tras 16 junio 2020: El ensayo Atellica® IM Thyroid Stimulating Hormone 3-Ultra (TSH3-UL) está previsto para uso diagnóstico *in vitro* en la determinación cuantitativa de la hormona estimulante de la tiroides (TSH, tirotropina) en suero y plasma (EDTA y heparina de litio) humanos mediante el Atellica® CI Analyzer. Las formulaciones de reactivos empleadas en el Atellica IM Analyzer son las mismas que las utilizadas en el sistema ADVIA Centaur®. Los valores de referencia de normalidad del kit: 0,55-4,78 mcU/mL.
- T4 libre
  - Previo a 16 junio 2020: Mediante ensayo FT4 de ADVIA Centaur es un inmunoensayo competitivo que utiliza tecnología de quimioluminiscencia directa. Los valores de referencia del kit: 0,9-1,7 ng/dl.
  - Tras 16 junio 2020: El ensayo Atellica® IM Free Thyroxine (FT4) está previsto para uso diagnóstico *in vitro* en la determinación cuantitativa de tiroxina libre en suero y plasma (EDTA y heparina)

humanos utilizando Atellica® IM Analyzer. El ensayo Atellica IM FT4 es un inmunoensayo competitivo que emplea tecnología quimioluminiscente directa. Las formulaciones de reactivos empleadas en el Atellica IM Analyzer son las mismas que las utilizadas en el sistema ADVIA Centaur®. Los valores de referencia de normalidad del kit: 0,89- 1,76 ng/dl.

- T3 libre
  - Tras 16 junio 2020: El ensayo Atellica® IM Free Triiodothyronine (FT3) está previsto para uso diagnóstico *in vitro* en la determinación cuantitativa de triyodotironina libre en suero y plasma (EDTA y heparina) humanos utilizando Atellica® IM Analyzer. El ensayo Atellica IM FT3 es un inmunoensayo competitivo que emplea tecnología quimioluminiscente directa. Las formulaciones de reactivos empleadas en el Atellica IM Analyzer son las mismas que las utilizadas en el sistema ADVIA Centaur®. Los valores de referencia de normalidad del kit: 2,3- 4,2 pg/mL.
  
- Ac TPO
  - Tras 16 junio 2020: El ensayo Atellica™ IM Anti-Thyroid Peroxidase (ac TPO) está diseñado para diagnóstico *in vitro* en la determinación cuantitativa de autoanticuerpos frente a la enzima peroxidasa tiroidea en suero y plasma (EDTA y heparina) utilizando el Atellica™ IM Analyzer. Las formulaciones de reactivos empleadas en el Atellica IM Analyzer son las mismas que las utilizadas en el sistema ADVIA Centaur. Se establece un valor de 60 U/ml como el valor de corte para diferenciar entre anti-TPO positivo y anti-TPO negativo.

- Ac anti rTSH
  - Tras 16 junio 2020: ELISARSR™ TRAb 3<sup>rd</sup> Generation está destinado al uso exclusivo de profesionales para la determinación cuantitativa de anticuerpos anti-receptor de la tirotropina (TRAb) en suero humano marcados con biotina. Concentraciones <0,4 IU/L indican negatividad y valores  $\geq 0,4$  IU/L indican positividad.

### 5.3.3. Cálculo de los valores de referencia antes del cambio de método de laboratorio

Para el cálculo de los valores de referencia de TSH y T4 libre en primer trimestre de gestación, se recogieron las determinaciones de laboratorio TSH y T4 libre obtenidas durante 2013 de todas las mujeres gestantes de primer trimestre.

Se siguieron las recomendaciones para la obtención de valores de referencia de la Sociedad Española de bioquímica clínica y patología molecular (SEQC)<sup>(53)</sup> y se recogieron los datos de cada historia clínica de las pacientes a estudio a través del programa SIAS, descartando aquellas pacientes que presentasen algún criterio de exclusión, quedándose una *n* final de 143 pacientes.

Las variables estudiadas fueron variables sociodemográficas relacionadas con parámetros de laboratorio (yoduria) y suplementos yodados. Los datos se recogieron durante el mes de marzo de 2014.

Los valores de referencia calculados para la población del departamento de La Ribera vigentes hasta el cambio de método en junio de 2020 eran:

- TSH: Utilizando el método no paramétrico se calculan los límites del intervalo de referencia que engloba el 95 % utilizando los valores de media y desviación típica, resultando este intervalo entre 0,128- 4,455 mcU/mL.

Siendo la media de TSH 2,39, la mediana de 1,89 y una prevalencia del 70,6 % con TSH < 2,5 mcU/mL.

- T4 libre: Utilizando el método no paramétrico se calculan los límites del intervalo de referencia que engloba el 95 % utilizando los valores de media y desviación típica, resultando este intervalo entre 0,9- 1,56 ng/dL.

Siendo la media de T4 libre 1,21 ng/dl, la mediana de 1,2 y el 94.4 % dentro de los valores de normalidad del método (0,9-1,7 ng/dL), 4,9 % < 0,9 mientras que el 0,7 % restantes > 1,7 ng/dL.

Se debe tener en cuenta que en esos momentos por criterios de yoduria se trataba de una población yododeficiente.

#### **5.4. Recogida de datos y análisis estadístico**

Se diseñó una base de datos anonimizada, con el programa Excel 2016 (Microsoft), donde se codificaron las variables a estudio, para posteriormente ser exportadas al paquete estadístico IBM SPSS Statistics v23.0 vía apps UCV (Universidad Católica de Valencia).

Los datos se presentan utilizando estadísticos de tendencia central y de dispersión. Las variables que seguían una distribución normal se describieron como media y desviación estándar (DT), mientras que en caso contrario, se presentan como mediana y rango intercuartílico (RIQ). Los datos correspondientes a las variables cualitativas se expresan como valor absoluto de casos (n) y en porcentaje (%).

Para el estudio de la normalidad de las distribuciones se utiliza el test de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov. La comparación entre los valores del análisis de las variables continuas se realiza mediante el test t de Student para datos independientes en caso de presentar normalidad. El análisis de varianza (ANOVA) se utiliza para comparar 3 o más medias. El contraste entre las variables categóricas se realiza mediante la prueba Chi2 normal o Chi2 corregida por Yates en el caso de casillas con frecuencias esperadas menores a 5.

Para todas las pruebas se acepta un nivel de significación inferior a 0,05 en contraste bilateral.

### **5.5. Concepto y obtención de los valores de referencia**

Según la Sociedad Española de bioquímica clínica y patología molecular (SEQC)<sup>(53)</sup> el valor de referencia se define como el resultado obtenido por la medición de un parámetro clínico concreto en un individuo de referencia, siendo éste una persona elegida que cumple unos requisitos preestablecidos. Estos requisitos incluyen entre otros, los criterios de inclusión y los criterios de exclusión. Los valores de referencia se obtienen de la elección de un número necesario de personas capaces de representar a la población de referencia que es lo que se llama muestra de referencia<sup>(53)</sup>.

Una vez obtenido el valor de referencia se establece un intervalo de referencia que comprende los valores entre el límite inferior de referencia y el límite superior de referencia.

En resumen, el procedimiento para obtener un valor de referencia consiste en tres etapas: primero la selección de la población de referencia (grupo que consiste en todos los individuos de referencia); la obtención de las muestras y su procesamiento en el laboratorio y finalmente, la determinación del intervalo de referencia empleando métodos estadísticos, como el intervalo de confianza del 95%.

### **5.6. Aspectos éticos**

El estudio cumple todos los requisitos éticos y cuenta con la aprobación del comité ético de investigación del centro para la realización del estudio a fecha de 28 de marzo 2023.



## INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN- COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN

Dra. Maria Cuenca Torres, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación- Comisión de Investigación del Departamento de Salud de La Ribera de la Comunidad Valenciana, Hospital Universitario de La Ribera de Alzira.

### CERTIFICA

Que esta Comisión ha evaluado la propuesta de la investigadora principal Local **Carmen Fajardo Montañana** e investigadoras colaboradoras **Ana Estefanía Roig Fernández** y **Vega Lucía García Valero** para que se realice el proyecto de investigación titulado: **“Valoración del estado tiroideo en el primer trimestre de gestación y su relación con los resultados neonatales”**.

Y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Proyecto de Investigación en relación con los objetivos.

La capacidad de las investigadoras.

La adecuación del proyecto a los medios existentes en este Centro.

La adecuada elaboración y presentación de la Memoria.

La conveniencia e interés de los resultados para el Departamento de Salud y el Sistema Nacional de Salud.

Y que esta Comisión acepta que dicho proyecto sea realizado en el Departamento de Salud de La Ribera/ Hospital Universitario de La Ribera por las investigadoras **Carmen Fajardo Montañana, Ana Estefanía Roig Fernández** y **Vega Lucía García Valero**

Lo que firmo en Alzira a 28 de marzo de 2023.

  
GENERALITAT VALENCIANA  
DEPARTAMENT DE SALUT DE LA RIBERA  
Comisión de Investigación

Dra. MARIA CUENCA TORRES

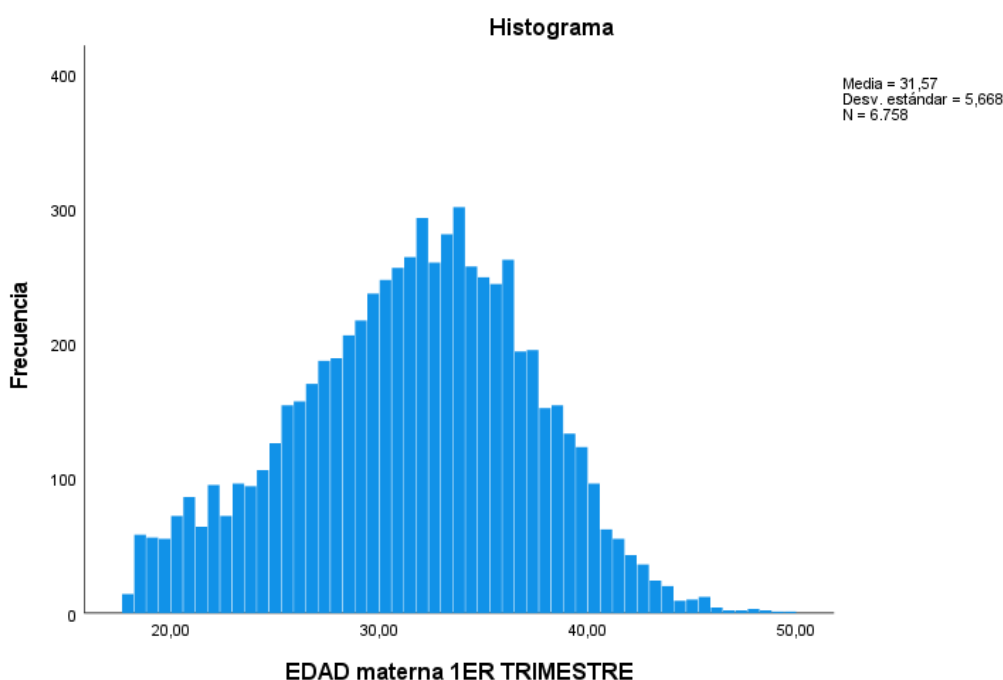
## 6. RESULTADOS

### 6.1. Análisis descriptivo de la serie de pacientes

#### 6.1.1. Características sociodemográficas y tiempo de seguimiento

En este trabajo se presentan los resultados de 6758 gestantes en primer trimestre, estudiadas retrospectivamente, con una edad media de  $31,57 \pm 5,67$  años (rango 18-49 años), con mediana de 32,94 años (RIQ 7,93), desde el 4 de enero de 2016 hasta el 16 de diciembre de 2022 (Figura 3).

Figura 3. Edad materna primer trimestre gestación.



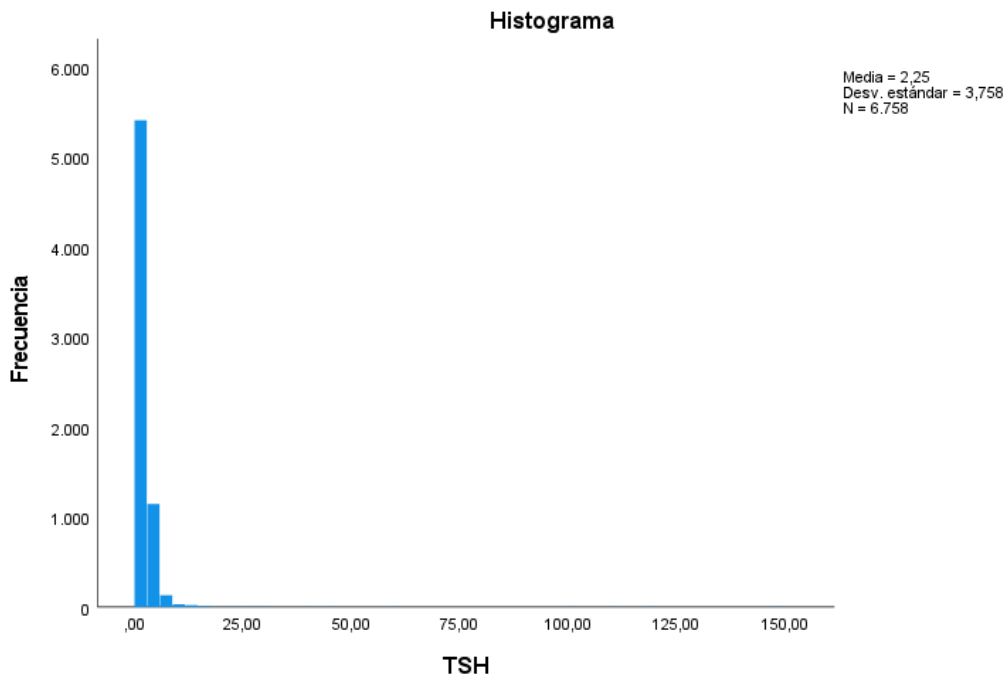
#### 6.1.2. Estadísticos descriptivos de función tiroidea

Todas las gestantes estudiadas fueron sometidas a una analítica hormonal incluida en el perfil del primer trimestre que incluía TSH y T4 libre.

La solicitud analítica fue solicitada en el 98,1 % por la matrona y por obstetricia en el 1,9 % restante.

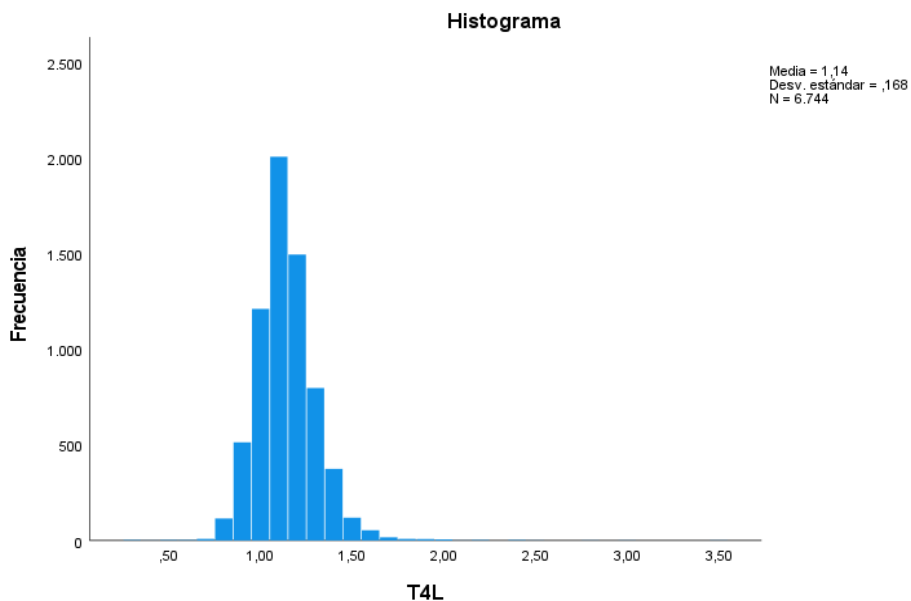
En cuanto a los valores obtenidos observamos en la TSH una media de  $2,25 \pm 3,75$  mcU/mL, una mediana de 1,79 mcU/mL (RIQ 1,54) siendo el valor mínimo de 0 y el máximo de 150 mcU/mL (Figura 4).

Figura 4. Valores de TSH obtenidos en la muestra.



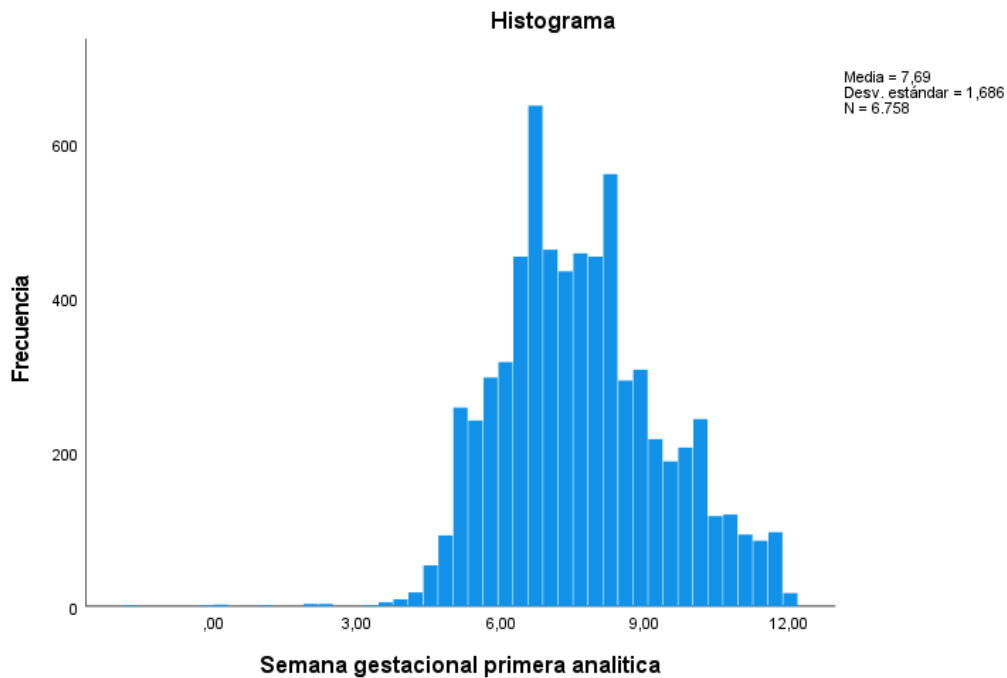
En el caso de la T4L, los resultados se obtuvieron a partir de una muestra inferior (6744 gestantes), ya que hubo 14 pacientes (casos perdidos) en las que no se determinó. En este caso, se obtuvo una media de  $1,14 \pm 0,17$  ng/dl, una mediana de 1,1 ng/dl (RIQ 0,20), siendo el rango entre 0,30 ng/dl y 3,50 ng/dl (Figura 5).

Figura 5. Valores de T4 libre obtenidos en la muestra.



El tiempo medio en el que fue recogida la primera analítica fue de  $7,69 \pm 1,69$  semanas de gestación siendo la mediana 7,57 semanas (RIQ 2,29).

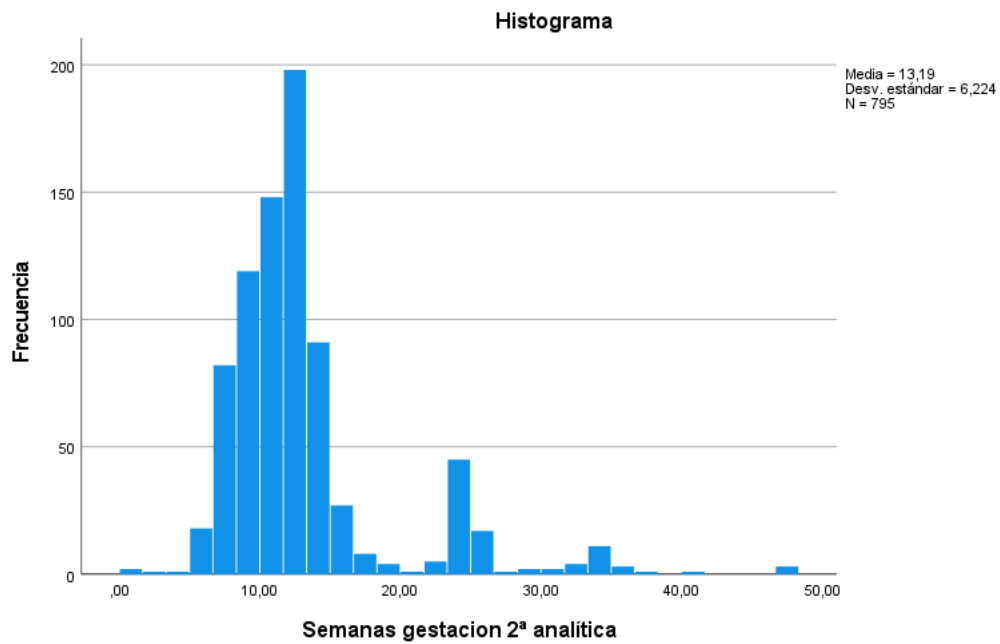
Figura 6. Semana gestacional de la primera analítica hormonal.



### 6.1.3. Repeticiones hormonales y anticuerpos antitiroideos

En el 11,7 % (791 gestantes) de los casos fue necesario repetir la función tiroidea por valores de TSH o T4L limítrofes, ampliando las determinaciones según TSH previa con T3 libre, ActPO y ActTSH. Esta segunda determinación se realizó a las  $13,2 \pm 6,22$  semanas. La mediana obtenida fue de 11,86 semanas (RIQ 4).

Figura 7. Semana gestacional de la segunda analítica hormonal.



En la Tabla 5 se describen los valores obtenidos de TSH, T4 libre, T3 libre, ActPO y ActTSH en estos casos en los que se decidió ampliar estudio de función tiroidea.

Tabla 5. Estadísticos descriptivos de la primera repetición y anticuerpos antitiroideos.

	Número gestantes	Mínimo	Máximo	Mediana	Rango Intercuartil (RIQ)	Media	Desviación estándar
TSH-1ª repetición (mcU/mL)	791	0	34,55	2,06	2,80	2,49	2,56
T4L-1ª repetición (ng/dl)	608	0,8	4,1	1,1	0,2	1,16	0,27
T3L-1ª repetición (pg/mL)	236	1,8	9,1	3,2	0,7	3,47	0,96
ActTPO (U/ml)	213	10	5902	41	106	274,78	747,21
ActTSH (IU/L)	8	0	1,00	0	0	0,13	0,35

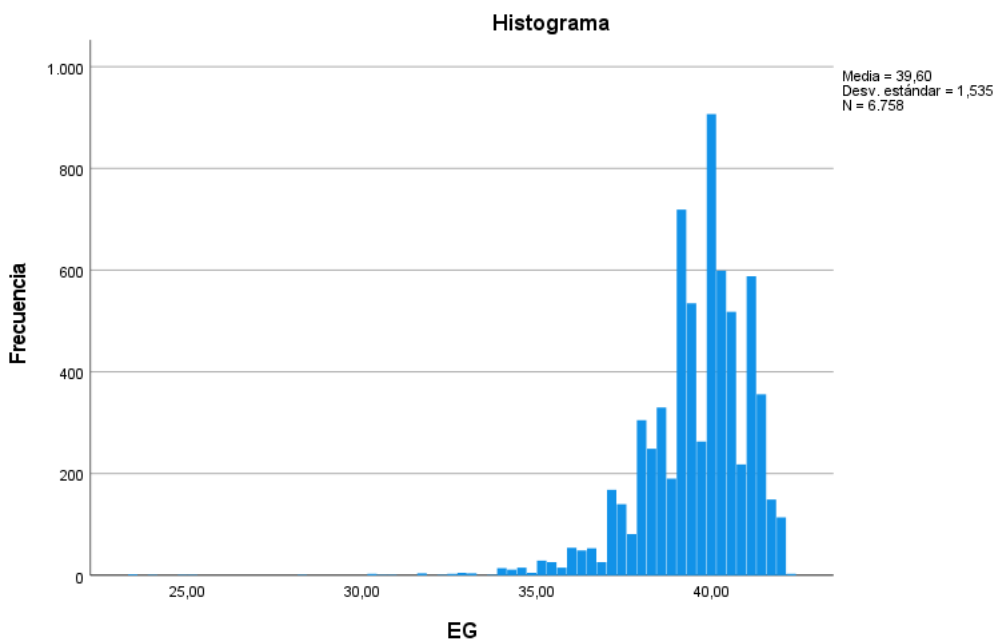
De la muestra de 213 pacientes que se realizaron la analítica de sangre incluyendo anticuerpos antiperoxidasa, 138 resultaron negativos ( $< 60$  U/ml) y 75 presentaron anticuerpos anti-TPO positivos, lo que implica que en el 35% de las pacientes los anticuerpos anti-TPO resultaron positivos.

En el caso de los anticuerpos anti-TSH, de la muestra recogida, se obtuvieron 7 resultados negativos ( $< 0,4$  IU/L) y solamente 1 resultado positivo ( $\geq 0,4$  IU/L).

#### 6.1.4. Edad gestacional en el parto

La edad media gestacional en el momento del parto fue de  $39,6 \pm 1,54$  semanas. La mediana fue de 39,86 semanas (RIQ 1,71).

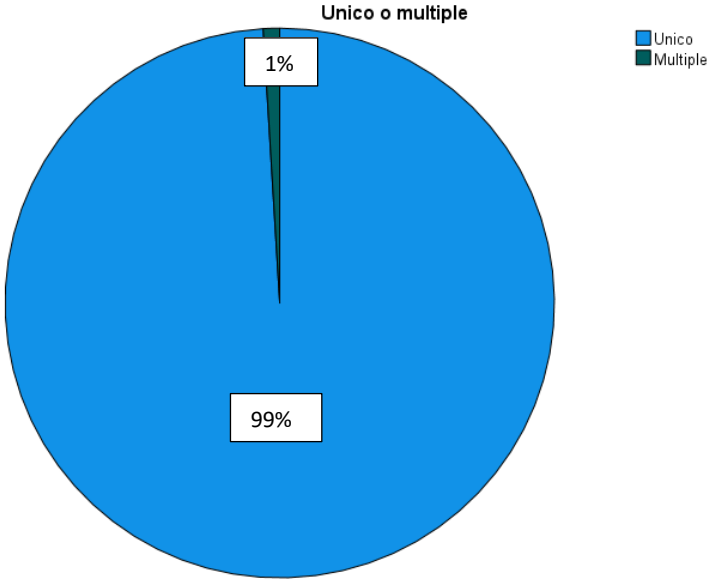
Figura 8. Edad gestacional en el momento del parto.



#### 6.1.5. Características del parto

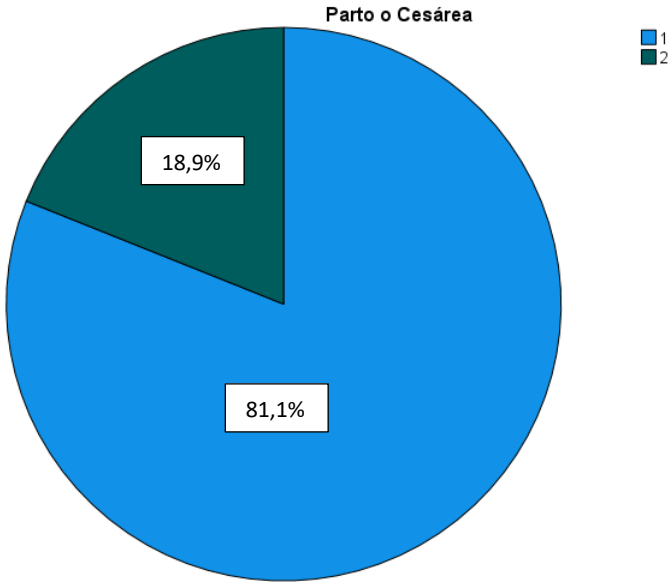
Como podemos observar, del total de embarazos, 6693 mujeres tuvieron un embarazo único, es decir, el 99% mientras que 65 gestantes resultaron tener un embarazo múltiple, es decir solamente el 1%.

Figura 9. Distribución porcentual de tipo de embarazo único y múltiple.



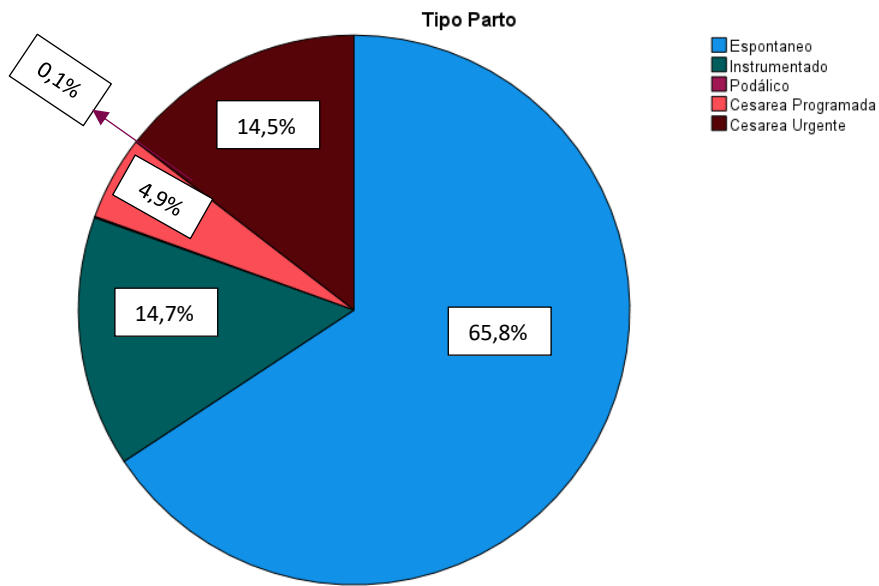
En cuanto al nacimiento, 5489 fueron por parto natural (81,1%) y el restante, 1279 por cesárea (18,9%).

Figura 10. Distribución porcentual de parto o cesárea.



En la siguiente figura observamos que el 65,8% de los casos fueron partos espontáneos, un 14,7% fueron instrumentados, siendo menos comunes las cifras de embarazo podálico (0,1%), mientras que un 14,5% fueron cesáreas urgentes y cesárea programada (4,9%).

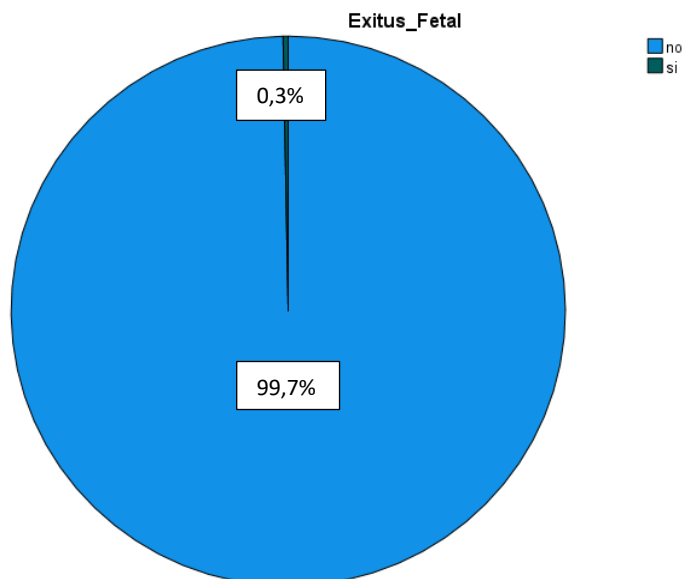
Figura 11. Distribución porcentual de tipo de parto: espontáneo, instrumentado, podálico, cesárea programada y cesárea urgente.



#### 6.1.6. Exitus fetal

De la muestra obtenida, n=6738, 20 embarazos resultaron en exitus fetal (0,3%).

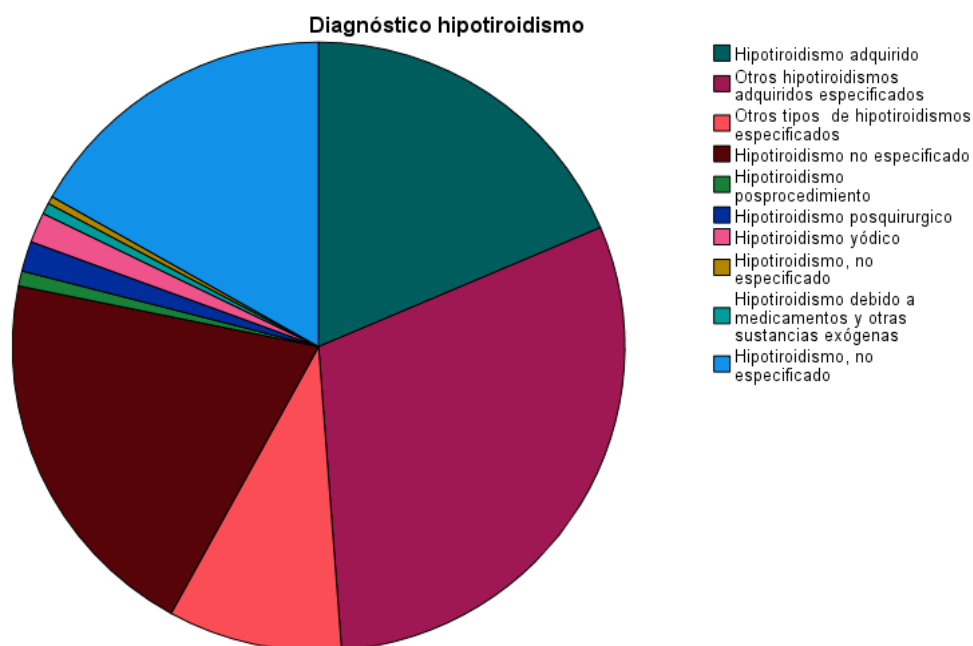
Figura 12. Distribución porcentual de exitus fetal.



### 6.1.7. Diagnóstico de Hipotiroidismo

Del total de la muestra, es decir de 6758 pacientes, 500 (7,4%) tenían diagnóstico CIE previo de algún tipo de hipotiroidismo. A continuación, se exponen los resultados obtenidos acerca de los diferentes tipos de hipotiroidismo documentados. Como podemos observar, la mayoría tenían diagnóstico de otros hipotiroidismos adquiridos especificados.

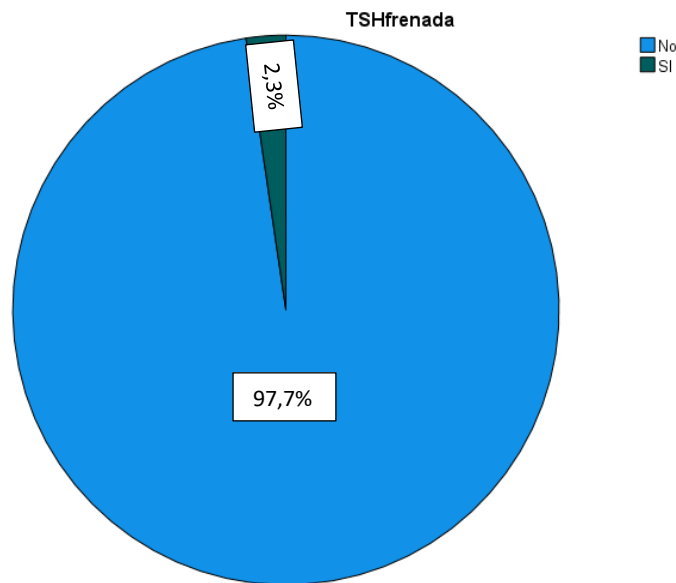
Figura 13. Distribución según el tipo de hipotiroidismo diagnosticado previamente.



### 6.1.8. TSH frenada

Como podemos observar en la siguiente gráfica, el 97,7% de la muestra no obtuvo una TSH frenada es decir, por debajo del límite inferior de la normalidad, sin embargo, el 2,3% sí obtuvo una TSH frenada (n=158).

Figura 14. Distribución porcentual de valores de TSH frenada.



De las 158 gestantes con TSH frenada se repitió la TSH en 114 casos y se obtuvieron los siguientes resultados: 73 gestantes con TSH frenada en la segunda repetición, es decir, el 64,04% y 41 gestantes sin TSH frenada (35,96%).

#### 6.1.9. Variables clínicas fetales

Tabla 6. Variables clínicas recogidas al nacimiento

	N estadístico	Mediana	RIQ	Media	Desviación estándar
<b>Edad Gestacional (EG)</b>	6758	39,86	1,71	39,6	1,54
<b>Peso (gramos)</b>	6249	3300	625	3277,85	536,07
<b>Peso gemelar</b>	60	2590	636	2645,75	398,7
<b>Apgar 01 min</b>	6537	10	1	9,24	1,719
<b>Apgar 01 min gemelar</b>	55	10	2	7,84	3,573

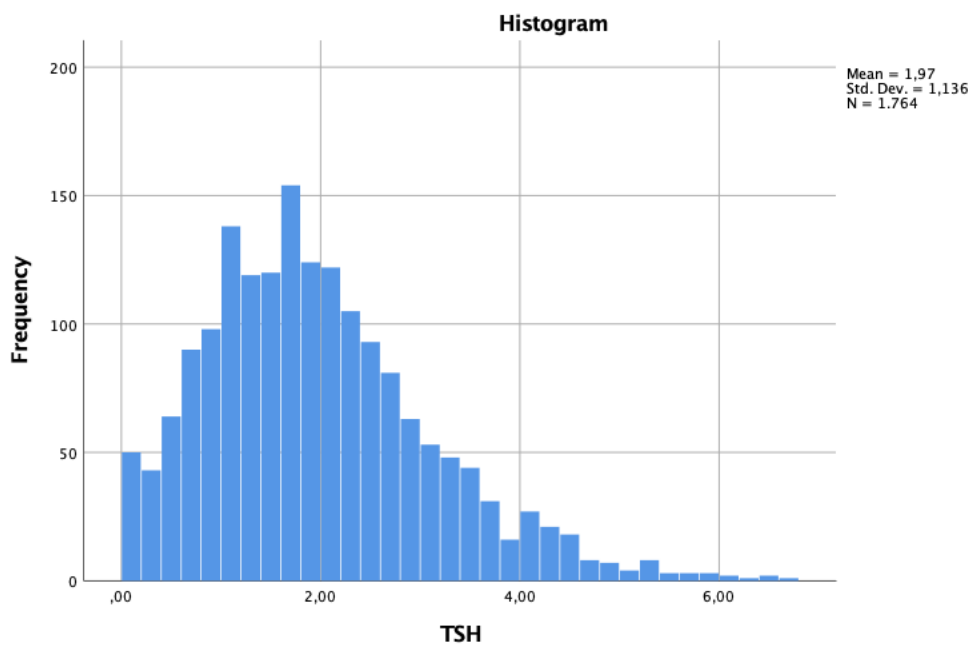
## 6.2. Cálculo de valores de referencia para primer trimestre de gestación

Desde el 16 de junio hay 1783 registros excluyendo pacientes con diagnóstico previo de disfunción tiroidea. Se eliminan los valores aberrantes detectados según el criterio de Reed y quedan 1764.

### TSH:

La distribución es claramente asimétrica:

Figura 15. Distribución de valores de TSH para primer trimestre de gestación.

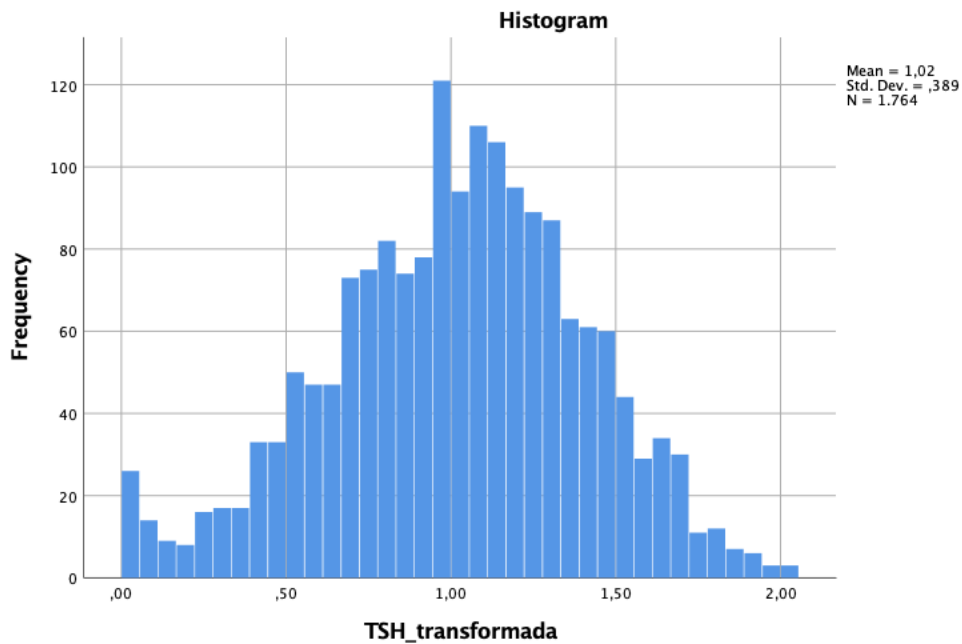


Se ha aplicado una de las transformaciones más habituales:

$$\text{TSH\_Transformada} = \ln(1+\text{TSH})$$

Con lo que se normaliza la distribución:

Figura 16. Distribución de valores de TSH tras transformación.

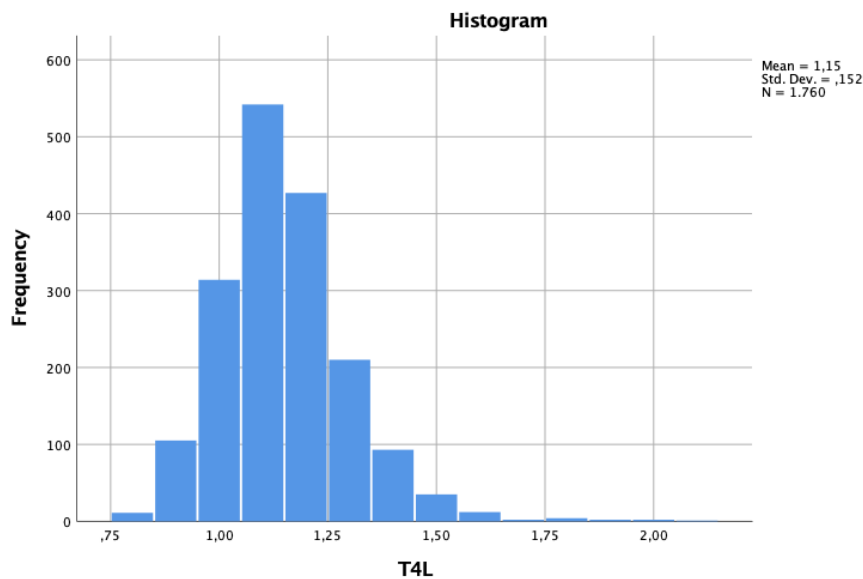


Calculando los percentiles 2,5 y 97,5 y deshaciendo la transformación, obtenemos los valores: 0,133 – 4,58 mcU/mL.

Los intervalos de confianza al 95% para esos valores son: 0,133 (0,113 – 0,154 mcU/mL) y 4,58 (4,48 – 4,69 mcU/mL).

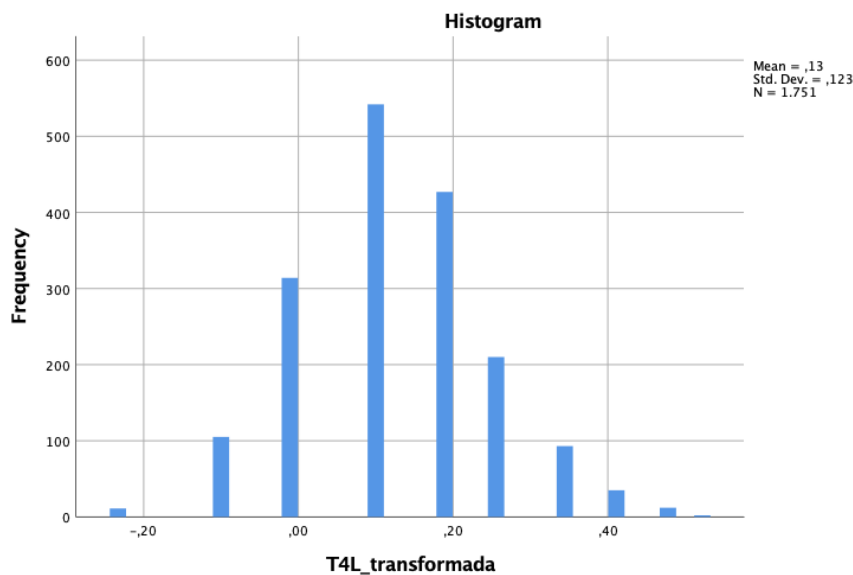
### T4L:

Figura 17. Distribución de valores de T4L para primer trimestre de gestación.



En este caso se normaliza mejor con la transformación  $T4L = \ln(T4L)$

Figura 18. Distribución de valores de T4L tras transformación.



Calculando los percentiles 2,5 y 97,5 y deshaciendo la transformación, obtenemos los valores: 0,90 – 1,50 ng/dl.

Los intervalos de confianza al 95% para esos valores son: 0,90 (0,894 – 0,905 ng/dl) y 1,50 (1,491 – 1,508 ng/dl.).

### 6.3. Análisis comparativo entre gestantes con o sin TSH frenada

#### 6.3.1. Comparación de la prevalencia de disfunción tiroidea

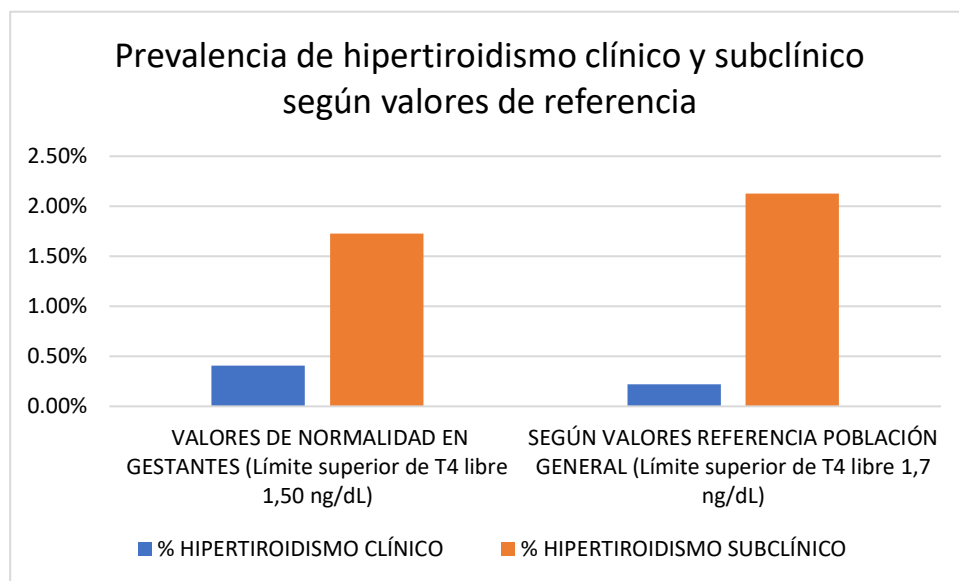
De la muestra de nuestro estudio, 28 gestantes de las 158 con TSH frenada detectada ( $< 0,13$  mCU/mL) obtuvieron valores de T4 libre por encima de 1,5 ng/dL. Sin embargo, solamente 15, fueron las que obtuvieron valores de T4 libre por encima de 1,7 ng/dL. Por tanto, como podemos observar en la Tabla 7, el porcentaje de hipertiroidismo clínico en nuestra muestra de gestantes es casi el doble al que se obtendría si tuviésemos en cuenta el límite superior de T4 libre establecido en la población general (1,7 ng/dL). Por el contrario, 117 gestantes obtuvieron T4 libre  $< 1,5$  ng/dL y 144  $< 1,7$  ng/dL.

Tabla 7. Prevalencia de disfunción tiroidea en función de los valores de referencia utilizados.

	VALORES DE NORMALIDAD EN GESTANTES (Límite superior de T4 libre 1,50)	SEGÚN VALORES REFERENCIA POBLACIÓN GENERAL (Límite superior de T4 libre 1,7)
% HIPERTIROIDISMO CLÍNICO	0,41%	0,22%
% HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO	1,73%	2,13%

A continuación observamos las diferencias en la Figura 19.

Figura 19. Prevalencia de hipertiroidismo clínico y subclínico según valores de referencia.



### 6.3.2. Análisis de variables cuantitativas entre gestantes con o sin TSH frenada

Tabla 8. Comparación de variables cuantitativas y TSH frenada.

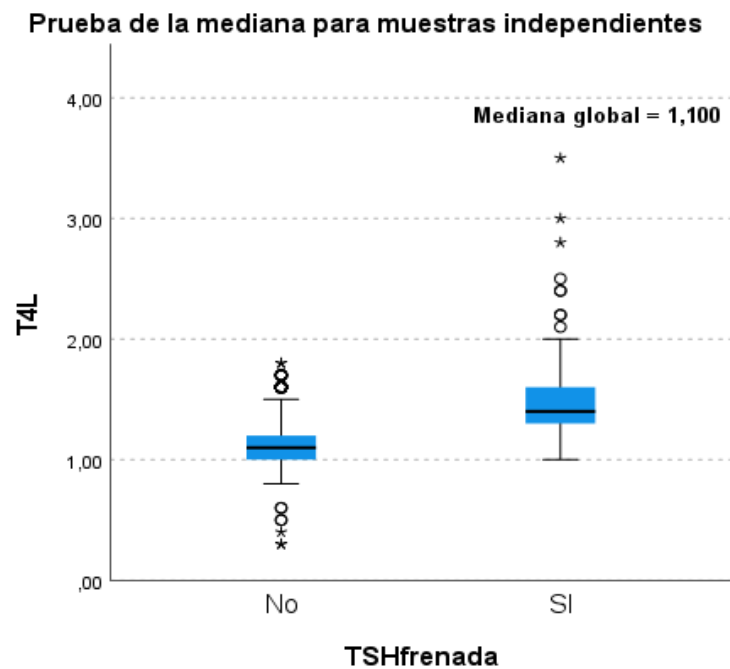
	TSH frenada	N estadístico	Media	DT	Mediana	Rango	p valor
EDAD materna 1 ER TRIMESTRE (años)	NO	6600	31,59	5,66	31,94	31,39	0,093
	SÍ	158	30,82	5,75	31,27	23,6	
TSH (mU/mL)	NO	6600	2,30	3,79	<b>1,82</b>	<b>149,87</b>	<b>0,000</b>
	SÍ	158	0,05	0,035	0,045	0,12	
T4L (ng/dl)	NO	6586	1,13	0,15	<b>1,1</b>	<b>1,5</b>	<b>0,000</b>
	SÍ	158	1,15	0,37	1,4	2,5	

<b>Edad gestacional primera analítica</b>	NO	6600	7,67	1,68	<b>7,57</b>	<b>12</b>	<b>0,000</b>
	SÍ	158	8,70	1,53	8,71	7,14	
<b>TSH 1ª- repetición (mcU/mL)</b>	NO	677	2,86	2,57	<b>2,43</b>	<b>34,54</b>	<b>0,000</b>
	SÍ	114	0,27	0,61	0,047	5,33	
<b>T4L 1ª- repetición (ng/dl)</b>	NO	499	1,12	0,24	<b>1,1</b>	<b>3,3</b>	<b>0,000</b>
	SÍ	109	1,32	0,35	1,2	1,9	
<b>T3L 1ª- repetición (pg/mL)</b>	NO	142	3,19	0,68	<b>3,1</b>	<b>5,6</b>	<b>0,000</b>
	SÍ	94	3,88	1,16	3,45	29	
<b>AcTPO (U/ml)</b>	NO	164	327,95	831,71	48	5862	<b>0,05</b>
	SÍ	49	96,82	273,69	34	1580	
<b>AcTSH (IU/L)</b>	NO	2	0	0	0,000	0	0,604
	SÍ	6	0,17	0,41	0,000	1	
<b>Edad gestacional segunda analítica</b>	NO	680	13,31	6,57	<b>11,71</b>	<b>48,29</b>	<b>0,034</b>
	SI	114	12,45	3,41	12	29	
<b>Edad gestacional parto</b>	NO	6600	39,6	1,54	39,71	7	0,901
	SÍ	158	39,58	1,32	39,85	20	
<b>Peso (gr)</b>	NO	6104	3277	535,24	3300	5279	0,413
	SÍ	145	3313,88	570,86	3340	4393	
<b>Apgar 01 min</b>	NO	6384	9,24	1,72	10	10	0,915
	SÍ	153	9,22	1,66	10	10	

Se encuentran diferencias estadísticamente significativas cuando se comparan las gestantes con y sin TSH frenada en los niveles de TSH, T4L, semana gestacional primera y segunda analítica, y en los valores de la repetición de función tiroidea (TSH, T4L-1, T3L) (Tabla 8).

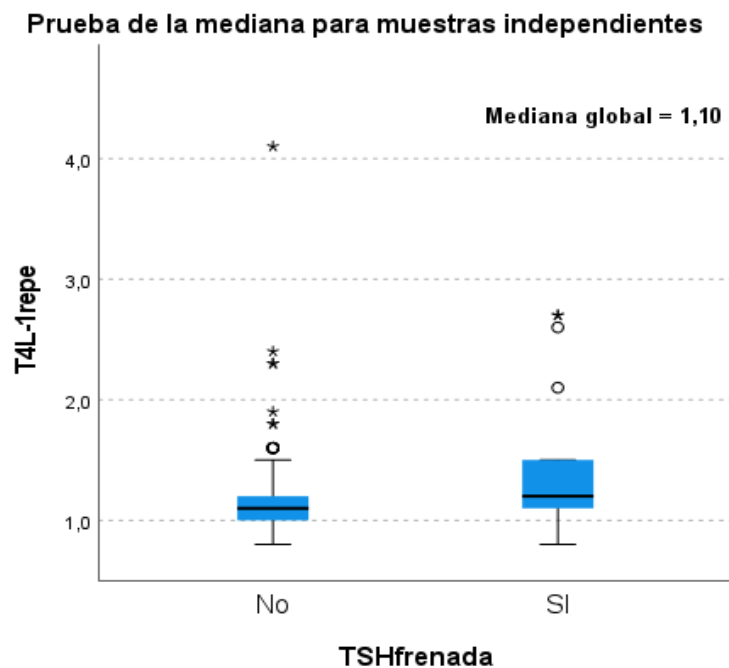
En la siguiente gráfica (Figura 20) podemos observar como las gestantes que presentaron una TSH frenada, tenían valores de T4 libre más elevados que las que no presentaban TSH frenada.

Figura 20. TSH frenada y T4 libre.



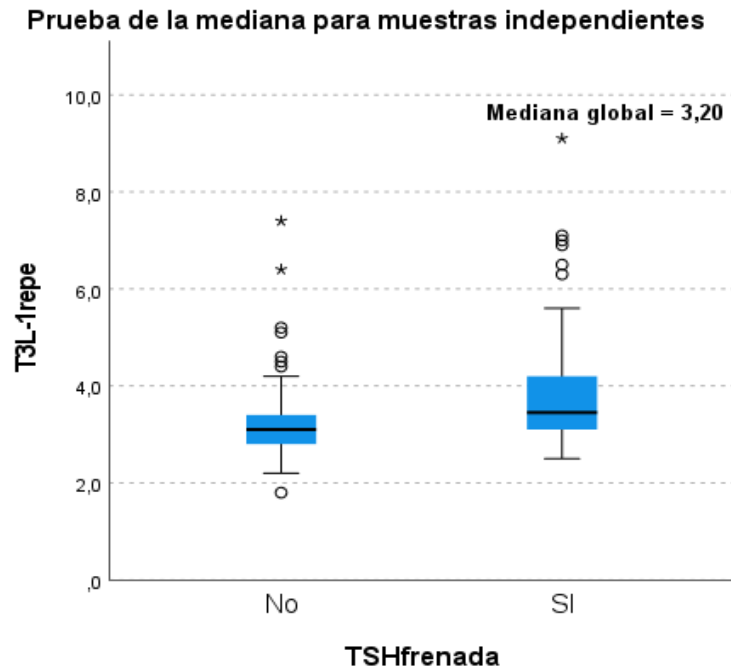
Las gestantes con TSH frenada que se sometieron a una primera repetición de T4 libre también obtuvieron valores superiores de la hormona que las gestantes sin TSH frenada (Figura 20).

Figura 21. TSH frenada y T4 libre primera repetición.



Lo mismo sucede con los valores de T3 libre obtenidos en la primera repetición y la TSH frenada. Observamos que las gestantes que tenía TSH frenada presentaban unos valores de T3 libre superiores (Figura 22).

Figura 22. TSH frenada y T3 libre primera repetición.



Además, las mujeres que presentaron una TSH frenada durante la gestación, se realizaron la primera analítica del embarazo en semanas gestacionales posteriores. Lo mismo sucede con la segunda analítica, es decir, las mujeres que se realizaron las analíticas hormonales más tarde a nivel de semana gestacional, presentaban TSH frenada.

A continuación se muestran las diferencias significativas en la edad gestacional en el momento de la extracción y el resultado de TSH frenada tanto en la primera (Figura 23) como en la segunda determinación (Figura 24).

Figura 23. TSH frenada y semana gestacional primera analítica.

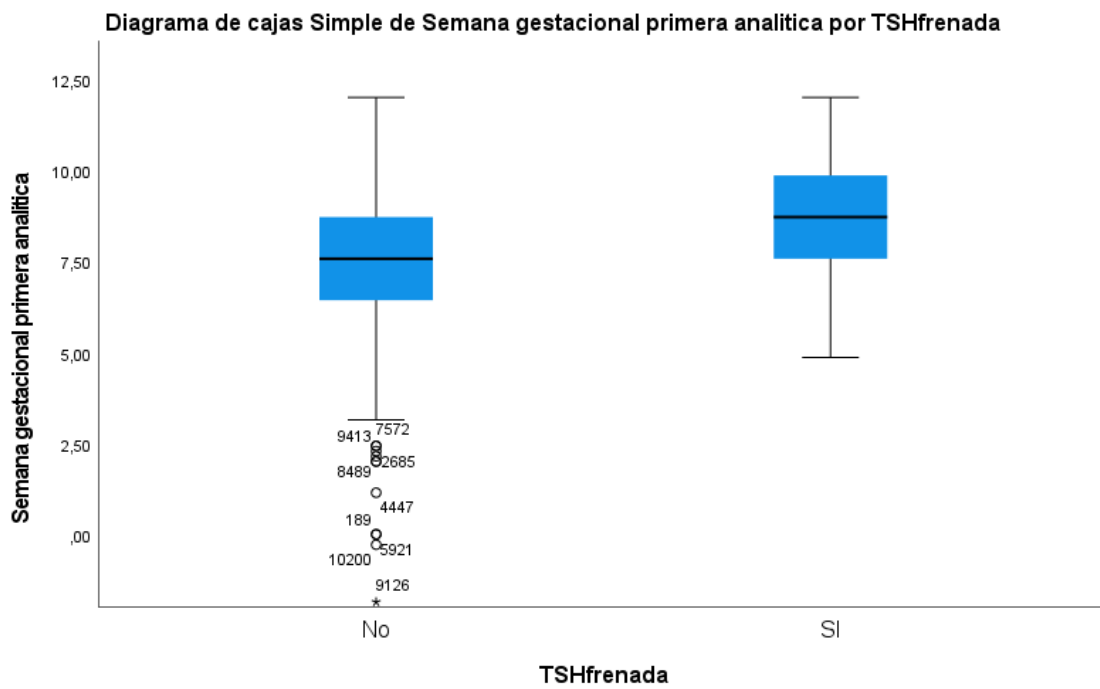
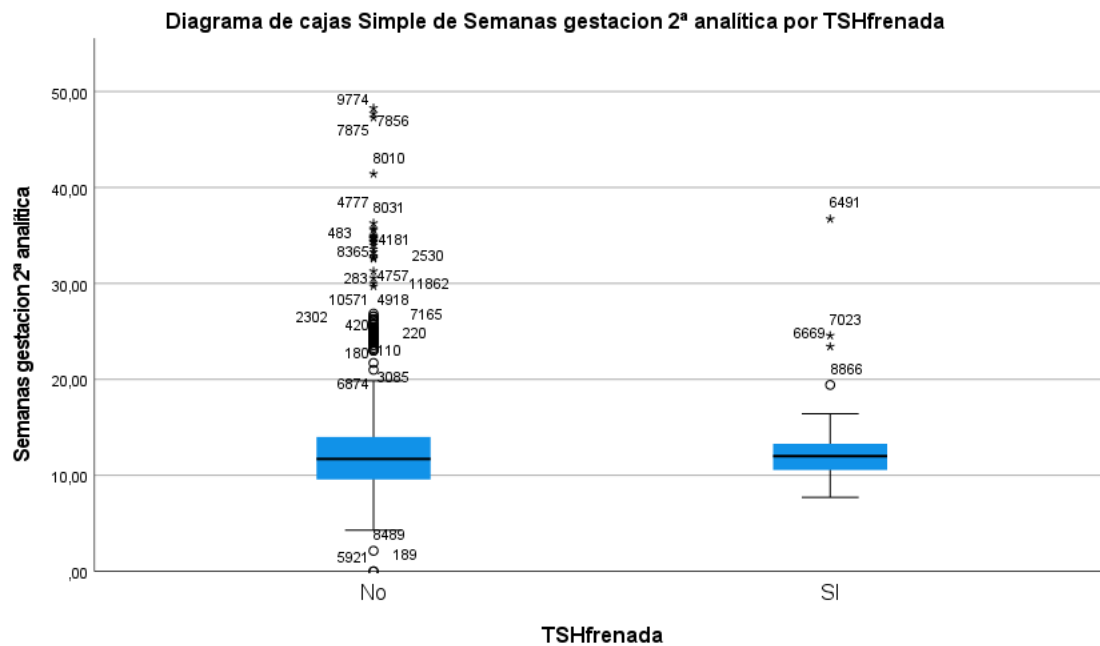
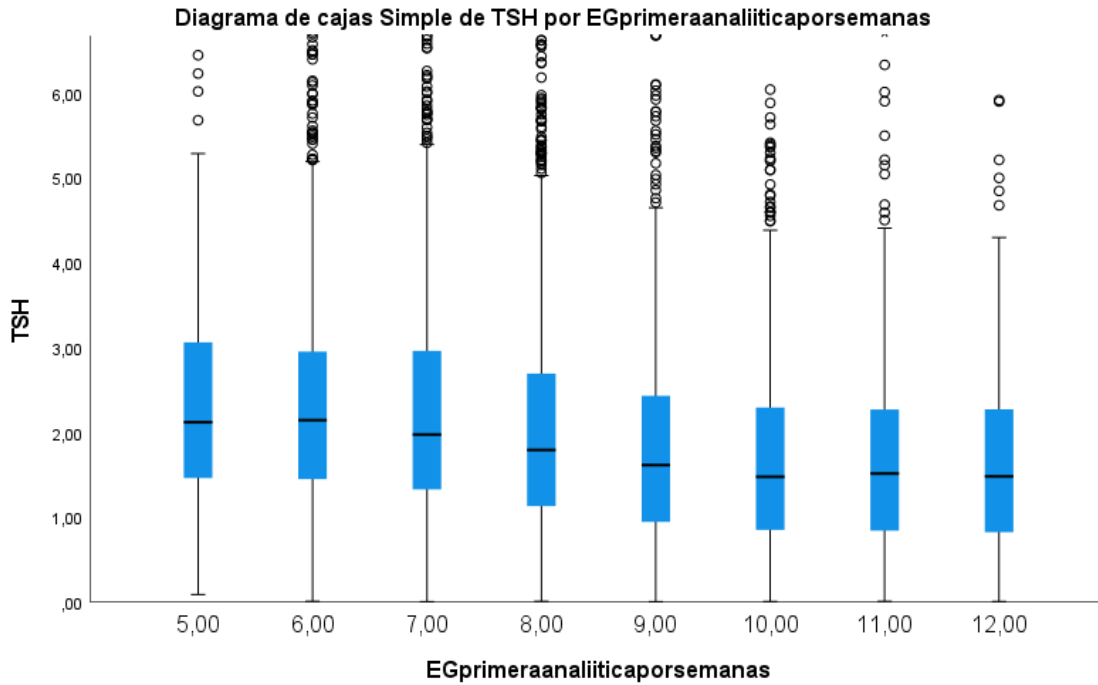


Figura 24. TSH frenada y semana gestacional segunda analítica.



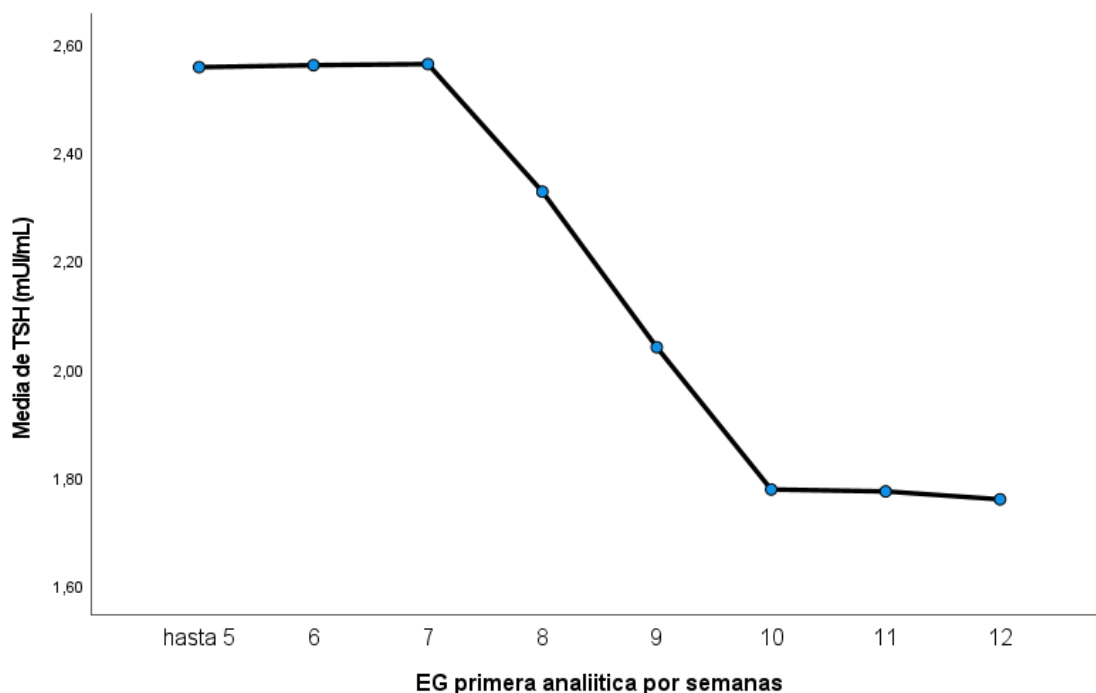
**6.3.2.1. Subanálisis de la relación entre edad gestacional y valores de TSH en la primera analítica**

Figura 25. Edad gestacional primera analítica por semanas y TSH.



A partir de la siguiente gráfica observamos como las gestantes que se realizaron la primera analítica gestacional más tarde, obtenían valores de TSH inferiores en comparación a las gestantes que se realizaban la primera analítica con anterioridad.

Figura 26. Media de TSH según la edad gestacional de la primera analítica por semanas.



### 6.3.3. Análisis de variables cualitativas entre gestantes con o sin TSH frenada

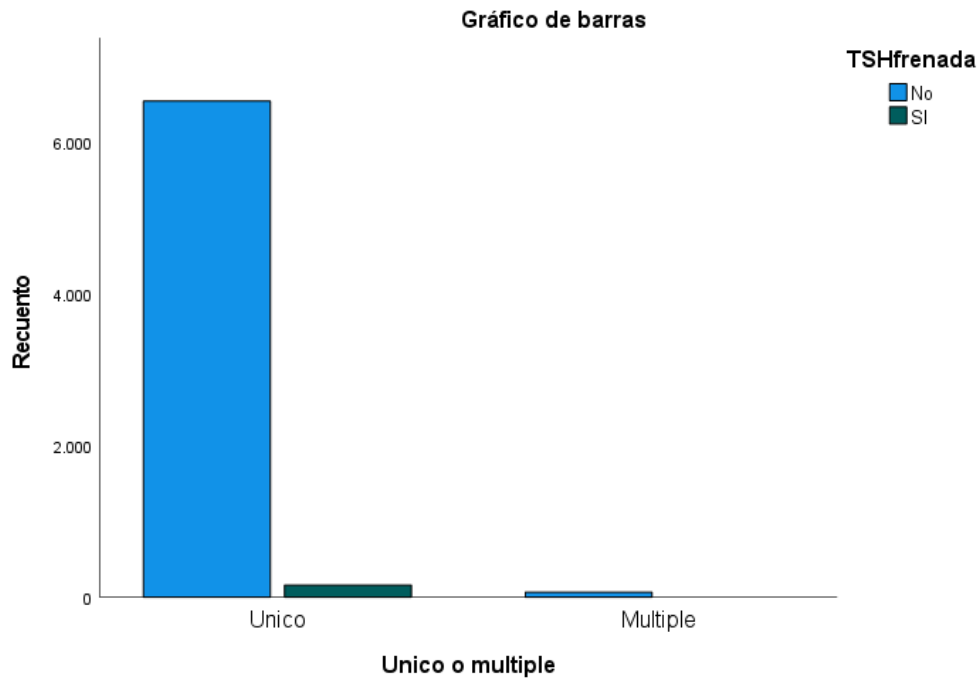
También se analizó la relación entre TSH frenada y variables cualitativas como tipo de gestación (única/múltiple), mecánica de nacimiento (parto/cesárea) y la incidencia de exitus fetal (Tabla 9).

Tabla 9. Características de gestación en función de TSH frenada o no.

	Variables Cualitativas	TSH frenada	N	p valor
<b>TIPO DE EMBARAZO</b>	Único	NO	6535	0,407
		SÍ	158	
	Múltiple	NO	65	
		SÍ	0	
<b>EXITUS FETAL</b>	No	NO	6589	1,000
		SÍ	158	
	Sí	NO	20	
		SÍ	0	
<b>MECÁNICA DE NACIMIENTO</b>	Parto	NO	5342	0,067
		SÍ	137	
	Cesárea	NO	1258	
		SÍ	21	

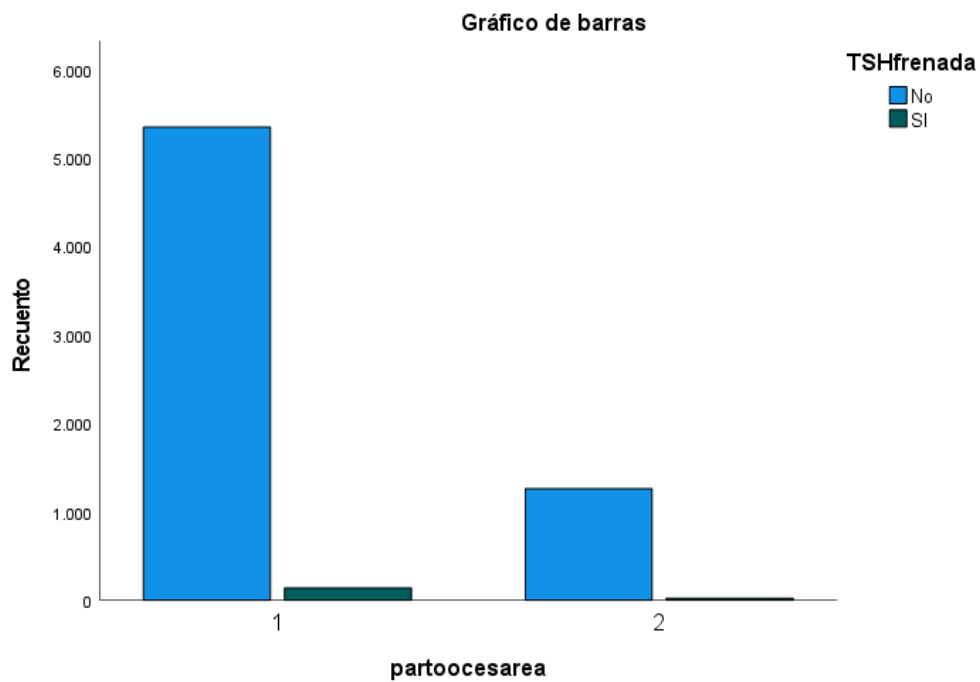
No se muestra la comparativa respecto a aborto dado que en la población estudiada se ha calculado la edad gestacional de la primera analítica en función de la fecha de parto/cesárea.

Figura 27. TSH frenada y embarazo único o múltiple.



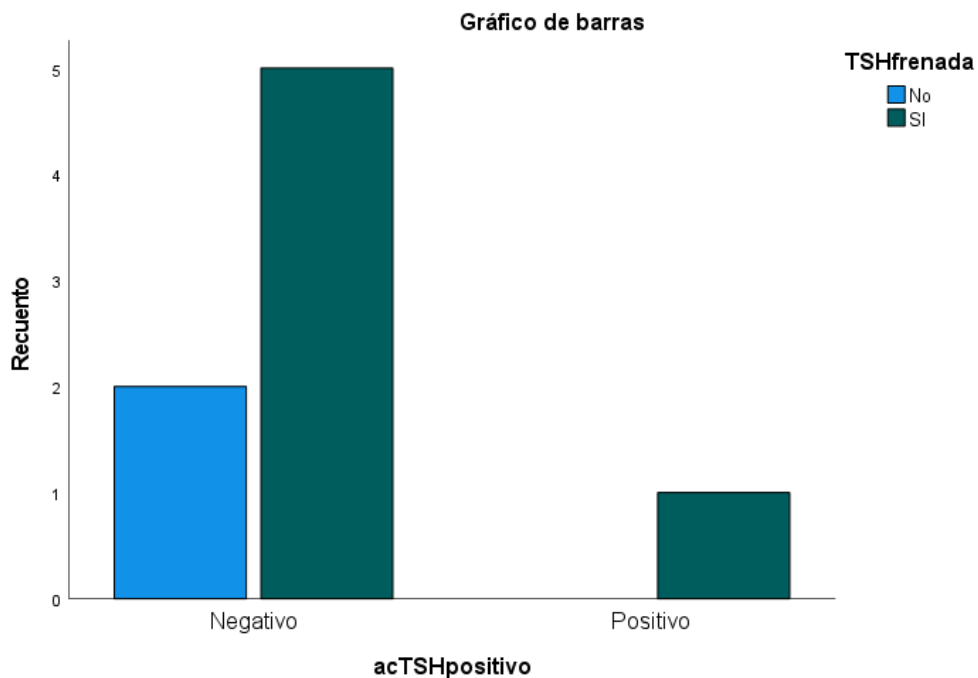
En la prueba de chi2 test, con una  $p= 0,407$  ( $p>0,05$ ), no encontramos diferencias entre la TSH frenada y los resultados obtenidos sobre embarazo múltiple o único.

Figura 28. TSH frenada y parto o cesárea.



En la prueba de chi2 test, con una  $p = 0,067 (>0,05)$ , no encontramos diferencias entre la TSH frenada y los resultados obtenidos sobre mecánica de nacimiento.

Figura 29. TSH frenada y AcTSH



En la prueba de chi2 test, con una  $p = 1,000 (>0,05)$ , no encontramos diferencias entre la TSH frenada y los resultados obtenidos sobre la positividad o no de anticuerpos anti TSH.

## 7. DISCUSIÓN

El presente estudio trata de conocer la función tiroidea durante el primer trimestre de gestación en una muestra de 6758 gestantes del Hospital de la Ribera y relacionar diferentes variables sociodemográficas con valores de laboratorio.

El primer paso para diagnosticar con precisión la disfunción tiroidea durante el embarazo es disponer de unos valores de referencia propios. En nuestro caso, hubo que calcular de nuevo los valores de referencia a través de las transformaciones habituales debido al cambio de nuevo método de laboratorio de TSH y T4 libre en junio 2020. Una vez obtenidos los valores, observamos que los resultados de TSH y T4L coincidieron con los rangos estándar reconocidos por las diferentes sociedades científicas (SEEN, y SEGO) (2). Se obtuvo un valor de referencia nuevo para la TSH 0,133 – 4,58 mCU/mL y para la T4 libre: 0,90 – 1,50 ng/dl, que difieren poco de los calculados previamente (TSH 0,128-4,455 mCU/mL y T4L 0,9-1,56 ng/dL). En el caso de la TSH, el límite inferior es prácticamente idéntico, siendo el límite superior discretamente mayor en los nuevos valores de referencia. Ambos valores de referencia de TSH son diferentes de los de la población general, observando que la TSH se desplaza hacia la izquierda, es decir, se frena durante el primer trimestre por el efecto de la beta-hCG. Respecto al valor de TSH de 4 mCU/ml propuesto por la SEGO/SEEN (para aquellos centros que desconozcan sus valores de referencia), el disponer de valores propios actualizados nos permite no tratar con levotiroxina de forma innecesaria a pacientes eutiroideas en primer trimestre de gestación.

Los valores de referencia calculados de T4L se estrechan, sin cambios en su valor inferior de normalidad respecto al de población general (0,9 ng/dL) y siendo el valor superior de la normalidad 1,5 ng/dL inferior al de la población general (1,7 ng/dL), lo que indica una leve hipotiroxinemia en el primer trimestre de gestación. No podemos descartar el efecto de la yododeficiencia detectada en estudios previos en nuestro departamento, dado que no se ha medido yoduria.

En cuanto a la prevalencia de disfunción tiroidea, el hipertiroidismo clínico está presente entre el 0,1% y 0,4% de los embarazos<sup>(18)(28)(54)</sup>. De la muestra de nuestro estudio, únicamente el 0,41 % de las gestantes fueron diagnosticadas con hipertiroidismo clínico. Como podemos observar, esta prevalencia es similar a la establecida por los estudios mencionados anteriormente. Por otra parte, la prevalencia de hipertiroidismo subclínico que se obtuvo en las mujeres gestantes de nuestra muestra fue del 1,73%. Este porcentaje de hipertiroidismo subclínico se ve incrementado si se tiene en cuenta el límite superior de T4 libre establecido en la población general. La prevalencia obtenida para el hipertiroidismo subclínico es más alta a la establecida en otros estudios<sup>(29)</sup> sin embargo, sí que concuerda con el estudio de Casey et al <sup>(54)</sup>.

El tiempo medio en el que fue recogida la primera analítica, que coincidía con el perfil de primer trimestre, fue de  $7,69 \pm 1,69$  semanas de gestación, siendo la mediana 7,57 semanas. Sin duda, mucho más precoz que lo recomendado por la SEGO/SEEN que actualmente establece las 12 semanas para el cribado, momento en el que finaliza el primer trimestre, mientras que otras guías recomiendan que éste se haga tras la primera consulta en gestación<sup>(18)</sup>, como se realiza en nuestro medio.

Durante el estudio, las mujeres que obtuvieron resultados de TSH y T4 libre limítrofes se sometieron a una repetición de función tiroidea ampliando con AcTPO y AcTSI y/o T3L en función de que el valor de TSH estuviera por encima o debajo del valor de referencia calculado respectivamente. Esta segunda determinación se realizó en el 11,7 % de los casos a las  $13,2 \pm 6,22$  semanas de gestación.

Las gestantes que se realizaron la primera analítica gestacional más tarde, obtenían valores de TSH significativamente inferiores en comparación a las gestantes que se realizaban la primera analítica antes, esto se explica por el mayor efecto de la beta-hCG sobre la TSH a medida que avanza el primer trimestre de gestación<sup>(14)</sup>. Los resultados demuestran como el valor de TSH desciende a medida que pasan las semanas desde la semana 5 hasta la semana 12.

Sin embargo hasta en un % de los casos la TSH se normalizaba en el segundo control, mostrando la media cambios respecto a la del primer control tanto en las gestantes con TSH frenada ( $0,05 \pm 0,035$  mcU/mL vs  $0,27 \pm 0,61$  mcU/mL en el segundo control) como

no frenada ( $2,30 \pm 3,79$  mcU/mL vs  $2,86 \pm 2,57$  mcU/mL), sin cambios destacables en los valores de T4 libre.

En el 35% de las pacientes con TSH frenada los anticuerpos anti-TPO resultaron positivos, indicando una elevada prevalencia de autoinmunidad tiroidea en este grupo de gestantes. La prevalencia de autoinmunidad tiroidea positiva en gestantes varía según los estudios y las poblaciones. Un estudio realizado con 1000 mujeres indias demostró una prevalencia de positividad anti-TPO del 11%<sup>(41)</sup> mientras que otro documento consensado habla de una prevalencia en torno al 5-14%<sup>(39)</sup>. De todos modos, al comparar nuestros resultados con los obtenidos en la literatura observamos un mayor grado de autoinmunidad en nuestro estudio, probablemente porque estamos repitiendo la analítica en pacientes con alteración inicial y no debemos olvidar que no estamos haciendo un cribado de función tiroidea en gestantes, por lo que las poblaciones no son comparables.

Después de un amplio análisis estadístico, no hubo diferencias significativas entre la edad materna del primer trimestre, los AcTPO, AcTSH, la edad gestacional al parto, la puntuación de Apgar y el peso en gramos de los neonatos en las mujeres que presentaron una TSH frenada ( $p > 0,05$ ). Se ha descrito la relación entre tirotoxicosis y bajo peso al nacer<sup>(30)(31)</sup>. A pesar de que no se encontraron diferencias significativas entre la TSH frenada y la positividad de AcTPO, el p valor obtenido fue de 0,05, esto quiere decir que parece que tiende a ser significativo y podría alcanzar significación con una muestra mayor. Si hubiésemos obtenido una muestra de gestantes mayor, probablemente sí que hubiésemos encontrado diferencias significativas.

En cambio, sí que se observaron diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) entre la TSH frenada y el valor hormonal de T4 libre, la primera repetición de T4 libre y la edad gestacional tanto de la primera analítica como de la segunda, esta asociación entre las gestantes con TSH frenadas y la edad gestacional de la segunda analítica resultó más débil ( $p = 0,034$ ) que las demás asociaciones que obtuvieron un p valor = 0,000.

Con relación a las variables cualitativas, no se obtuvieron diferencias significativas entre las mujeres con TSH frenada y el tipo de embarazo (único o múltiple), exitus fetal, mecánica de nacimiento (parto o cesárea) y el tipo de parto (espontáneo,

instrumentado, podálico, cesárea programada y cesárea urgente). Sin embargo, hay diferentes estudios que demuestran una clara asociación entre el hipertiroidismo y muerte fetal<sup>(55)</sup> y entre el hipertiroidismo y parto por cesárea<sup>(30)</sup>.

Para una adecuada evaluación de los diferentes factores que influyen en la función tiroidea y los valores de referencia para la población del Departamento de la Ribera, podríamos haber incluido en la medición de los resultados, valores analíticos como la beta-HCG o la yoduria para así comprobar entre otras cosas si la población estudiada era yododeficiente. Hay estudios que demuestran que las mujeres embarazadas que consumen sal yodada tienen más probabilidades de reducir los niveles de TSH en un segundo análisis<sup>(20)</sup>. Sin embargo, en otro ensayo realizado en un área de Italia con una deficiencia de yodo moderada no se demostró relación entre valores de hormonas tiroideas y mujeres suplementadas con sal yodada, observando valores de laboratorio similares entre ambas<sup>(56)</sup>.

Durante el primer trimestre de la gestación, los niveles de TSH se suprimen parcialmente debido al efecto estimulante de la gonadotropina coriónica humana (hCG) en la glándula tiroides. Esto se puede observar sobre todo en los embarazos múltiples<sup>(31)</sup>, sin embargo, en nuestro estudio los resultados no han sido significativos, quizás si hubiésemos obtenido una muestra poblacional de gestantes superior hubiésemos observado diferencias entre el número de gestantes con TSH frenada según si el embarazo era único o múltiple.

Además, en nuestro estudio no se tuvo en cuenta la influencia de la raza, siendo una zona con alta tasa de inmigración. Esta variable hubiese sido de gran utilidad considerarla ya que diferentes estudios han encontrado concentraciones inferiores de TSH en las mujeres de piel negra que en las de piel blanca<sup>(57)</sup>.

Tampoco hemos mostrado la comparativa entre la TSH frenada y los abortos ya que solo hemos incluido aquellas gestantes en primer trimestre cuya edad gestacional de realización de la analítica de primer trimestre pudo calcularse en función de la fecha de parto/cesárea, lo que excluye a aquellas cuyo resultado fue un aborto o el parto se realizó en otro centro. Sin embargo, en la literatura sí que se ha demostrado un mayor riesgo de aborto involuntario en pacientes con hipertiroidismo<sup>(58)</sup>.

Otra de las limitaciones ha sido la muestra obtenida de mujeres sometidas al análisis de anticuerpos anti-TSH (AcTSH). De los 8 resultados recogidos, 7 fueron negativos y solamente 1 positivo, con el sesgo de ser una determinación poco solicitada.

Respecto a las fortalezas, la muestra de pacientes obtenida en nuestro estudio (N estadístico) es una cifra importante 6758 gestantes. Mencionar que para la muestra no se ha hecho una selección de pacientes si no que se han incluido todas aquellas que cumplían los criterios de inclusión, considerándose así una población amplia de gestantes.

Una vez comparados y analizados los resultados, se acepta la hipótesis planteada en el estudio ya que se demuestra que la presencia de TSH frenada en el primer trimestre de gestación no se relaciona con peores resultados materno-fetales.

No obstante, todavía son necesarios estudios retrospectivos y prospectivos para una correcta evaluación de los diferentes factores que influyen en la función tiroidea y los valores de referencia para la población del Departamento de la Ribera.

## 8. CONCLUSIONES

- Los nuevos valores de referencia para TSH para el primer trimestre de gestación tras el cambio de nuevo método de laboratorio en junio 2020 son: 0,133 – 4,58 mU/mL y para T4 libre: 0,90 – 1,50 ng/dl.
- La prevalencia de hipertiroidismo clínico diagnosticado en las mujeres gestantes de nuestro estudio es de 0,41%, casi el doble del obtenido si se hubiese tenido en cuenta como límite superior de T4 libre el establecido para la población general (1,7 ng/dL).
- La prevalencia de hipertiroidismo subclínico diagnosticado en las mujeres gestantes de nuestro estudio es de 1,73%, menor al obtenido si se hubiese tenido en cuenta como límite superior de T4 libre el establecido para la población general (1,7 ng/dL).
- La prevalencia de disfunción tiroidea varía según el método de laboratorio empleado y los valores de referencia establecidos.
- Se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre gestantes con TSH frenada y niveles de TSH, T4L, edad gestacional en la primera y segunda analítica y en los valores de la repetición de función tiroidea (TSH, T4L-1, T3L).
- No encontramos relación entre la TSH frenada y la edad materna del primer trimestre, AcTPO, AcTSH y edad gestacional al parto.
- El peso en gramos y el APGAR al minuto no guardan relación con la TSH frenada.
- Tampoco encontramos relación entre TSH frenada y tipo de embarazo, exitus fetal y mecánica de nacimiento.
- No se ha podido obtener una relación entre TSH frenada y el número de abortos de las mujeres de la muestra dado que en la población estudiada se ha calculado la edad gestacional de la primera analítica en función de la fecha de parto/cesárea.
- Las gestantes que se realizan la primera y segunda analítica gestacional más tarde semanalmente, obtienen valores de TSH inferiores en comparación a las gestantes que se realizan la analítica anteriormente. Los valores de TSH descienden a medida que pasan las semanas desde la semana número 5 de gestación hasta la semana número 12.



- La prevalencia de autoinmunidad tiroidea en las gestantes con TSH frenada demostrada en la analítica del primer trimestre según los anticuerpos anti-TPO, es de 35%.

Obtenemos como conclusión final que la hipótesis que nos planteamos en este trabajo: La presencia de TSH frenada en el primer trimestre de gestación no se relaciona con peores resultados materno-fetales, se cumple en la muestra de mujeres a estudio.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Singh S, Sandhu S. Thyroid Disease And Pregnancy. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 20 de diciembre de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538485/>
2. Velasco I, Vila L, Goya M, Oleaga A, de la Calle M, Santamaria FcoJ. Resumen ejecutivo del documento de consenso SEEN-SEGO sobre el manejo de la disfunción tiroidea durante el embarazo. *Endocrinol Diabetes Nutr.* julio de 2022;S2530016422001410.
3. Beynon ME, Pinneri K. An Overview of the Thyroid Gland and Thyroid-Related Deaths for the Forensic Pathologist. *Acad Forensic Pathol.* junio de 2016;6(2):217-36.
4. Bernal J, Guadaño-Ferraz A, Morte B. Thyroid hormone transporters—functions and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol.* julio de 2015;11(7):406-17.
5. Rosen RD, Sapra A. Embryology, Thyroid. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 20 de diciembre de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551611/>
6. Mohebati A, Shaha AR. Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. *Clin Anat.* enero de 2012;25(1):19-31.
7. Brown RS. Minireview: Developmental Regulation of Thyrotropin Receptor Gene Expression in the Fetal and Newborn Thyroid. *Endocrinology.* 1 de septiembre de 2004;145(9):4058-61.
8. Binboga S, Gemici E, Binboga E. Thyroid Anatomy. En: Engin O, editor. *Knowledges on Thyroid Cancer* [Internet]. IntechOpen; 2019 [citado 20 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/knowledges-on-thyroid-cancer/thyroid-anatomy>
9. Mescher AL. Endocrine Glands. En: Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas, 15e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018 [citado 20 de diciembre de 2022]. Disponible en: [accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1160663410](http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1160663410)
10. Özgüner G, Sulak O. Arterial supply to the thyroid gland and the relationship between the recurrent laryngeal nerve and the inferior thyroid artery in human fetal cadavers: Relationship between the RLN and the ITA. *Clin Anat.* noviembre de 2014;27(8):1185-92.
11. White AM, Lasrado S. Anatomy, Head and Neck, Thyroid Arteries. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 20 de diciembre de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560666/>
12. Armstrong M, Asuka E, Fingeret A. Physiology, Thyroid Function. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 21 de diciembre de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537039/>
13. Zimmermann MB, Andersson M. Assessment of iodine nutrition in populations: past, present, and future. *Nutr Rev.* octubre de 2012;70(10):553-70.

14. Santiago Fernández P, González-Romero S, Martín Hernández T, Navarro González E, Velasco López I, Millón Ramírez MC. Abordaje del manejo de la disfunción tiroidea en la gestación. Documento de consenso de la Sociedad Andaluza de Endocrinología y Nutrición (SAEN). SEMERGEN - Med Fam. septiembre de 2015;41(6):315-23.
15. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid*. octubre de 2011;21(10):1081-125.
16. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 de agosto de 2012;97(8):2543-65.
17. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *Eur Thyroid J*. 2014;3(2):76-94.
18. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. marzo de 2017;27(3):315-89.
19. Thyroid Disease in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 223. *Obstet Gynecol*. junio de 2020;135(6):e261-74.
20. Murillo-Llorente M, Fajardo-Montañana C, Pérez-Bermejo M, Vila-Candel R, Gómez-Vela J, Velasco I. Intra-individual variability in TSH levels of healthy women during the first half of pregnancy. *Endocrinol Diabetes Nutr Engl Ed*. junio de 2017;64(6):288-94.
21. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and Subclinical Hypothyroidism Complicating Pregnancy. *Thyroid*. enero de 2002;12(1):63-8.
22. Sardana D, Nanda S, Kharb S. Thyroid hormones in pregnancy and preeclampsia. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2009;10(3):168-71.
23. Kiran Z, Sheikh A, Malik S, Meraj A, Masood M, Ismail S, et al. Maternal characteristics and outcomes affected by hypothyroidism during pregnancy (maternal hypothyroidism on pregnancy outcomes, MHPO-1). *BMC Pregnancy Childbirth*. diciembre de 2019;19(1):476.
24. Ge GM, Leung MTY, Man KKC, Leung WC, Ip P, Li GHY, et al. Maternal Thyroid Dysfunction During Pregnancy and the Risk of Adverse Outcomes in the Offspring: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 de diciembre de 2020;105(12):3821-41.
25. Abalovich M, Vázquez A, Alcaraz G, Kitaigrodsky A, Szuman G, Calabrese C, et al. Adequate Levothyroxine Doses for the Treatment of Hypothyroidism Newly Discovered During Pregnancy. *Thyroid*. noviembre de 2013;23(11):1479-83.

26. Velasco I, Bath S, Rayman M. Iodine as Essential Nutrient during the First 1000 Days of Life. *Nutrients*. 1 de marzo de 2018;10(3):290.
27. Moleti M, Trimarchi F, Vermiglio F. A Novel Iodine Deficiency Disorder. En: *Comprehensive Handbook of Iodine* [Internet]. Elsevier; 2009 [citado 21 de diciembre de 2022]. p. 675-84. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123741356000704>
28. Kobaly K, Mandel SJ. Hyperthyroidism and Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. septiembre de 2019;48(3):533-45.
29. Patil-Sisodia K, Mestman JH. Graves Hyperthyroidism and Pregnancy: A Clinical Update. *Endocr Pract*. enero de 2010;16(1):118-29.
30. Aggarawal N, Suri V, Singla R, Chopra S, Sikka P, Shah VN, et al. Pregnancy Outcome in Hyperthyroidism: A Case Control Study. *Gynecol Obstet Invest*. 2014;77(2):94-9.
31. Moleti M, Di Mauro M, Sturniolo G, Russo M, Vermiglio F. Hyperthyroidism in the pregnant woman: Maternal and fetal aspects. *J Clin Transl Endocrinol*. junio de 2019;16:100190.
32. Andersen SL, Andersen S. Antithyroid drugs and birth defects. *Thyroid Res*. 2020;13:11.
33. Andersen SL, Knøsgaard L. Management of thyrotoxicosis during pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. julio de 2020;34(4):101414.
34. McParlin C, O'Donnell A, Robson SC, Beyer F, Moloney E, Bryant A, et al. Treatments for Hyperemesis Gravidarum and Nausea and Vomiting in Pregnancy: A Systematic Review. *JAMA*. 4 de octubre de 2016;316(13):1392.
35. Amisha F, Rehman A. Propylthiouracil (PTU). En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 30 de noviembre de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549828/>
36. Taylor PN, Vaidya B. Side Effects of Anti-Thyroid Drugs and Their Impact on the Choice of Treatment for Thyrotoxicosis in Pregnancy. *Eur Thyroid J*. 2012;1(3):176-85.
37. Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Severity of Birth Defects After Propylthiouracil Exposure in Early Pregnancy. *Thyroid*. octubre de 2014;24(10):1533-40.
38. Laurberg P, Andersen SL. Antithyroid Drug Use in Pregnancy and Birth Defects: Why Some Studies Find Clear Associations, and Some Studies Report None. *Thyroid*. noviembre de 2015;25(11):1185-90.
39. Vila L, Velasco I, González S, Morales F, Sánchez E, Laila JM, et al. Detección de la disfunción tiroidea en la población gestante: está justificado el cribado universal. *Endocrinol Nutr*. noviembre de 2012;59(9):547-60.
40. Glinioer D. Miscarriage in Women with Positive Anti-TPO Antibodies: Is Thyroxine the Answer? *J Clin Endocrinol Metab*. 1 de julio de 2006;91(7):2500-2.
41. Meena M. The Effect of Anti-Thyroid Peroxidase Antibodies on Pregnancy Outcomes in Euthyroid Women. *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2016 [citado 13 de diciembre de

- 2022]; Disponible en: [http://jcdr.net/article\\_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2016&volume=10&issue=9&page=QC04&issn=0973-709x&id=8403](http://jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2016&volume=10&issue=9&page=QC04&issn=0973-709x&id=8403)
42. Hubalewska-Dydejczyk A, Duntas L, Gilis-Januszewska A. Pregnancy, thyroid, and the potential use of selenium. *Hormones*. marzo de 2020;19(1):47-53.
  43. Di Girolamo R, Liberati M, Silvi C, D'Antonio F. Levothyroxine Supplementation in Euthyroid Pregnant Women With Positive Autoantibodies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol*. 17 de febrero de 2022;13:759064.
  44. Naji Rad S, Deluxe L. Postpartum Thyroiditis. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 13 de diciembre de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557646/>
  45. Leung AM, Pearce EN, Braverman LE. Iodine Nutrition in Pregnancy and Lactation. *Endocrinol Metab Clin North Am*. diciembre de 2011;40(4):765-77.
  46. Peris Roig B, Calvo Rigual F, Tenias Burillo JM, Merchante Alfaro Á, Presencia Rubio G, Miralles Dolz F. Embarazo y déficit de yodo. Situación actual. *Endocrinol Nutr*. enero de 2009;56(1):9-12.
  47. Skeaff S. Iodine Deficiency in Pregnancy: The Effect on Neurodevelopment in the Child. *Nutrients*. 18 de febrero de 2011;3(2):265-73.
  48. Untoro J, Mangasaryan N, de Benoist B, Darnton-Hill I. Reaching optimal iodine nutrition in pregnant and lactating women and young children: programmatic recommendations. *Public Health Nutr*. diciembre de 2007;10(12A):1527-9.
  49. Eastman CJ, Ma G, Li M. Optimal Assessment and Quantification of Iodine Nutrition in Pregnancy and Lactation: Laboratory and Clinical Methods, Controversies and Future Directions. *Nutrients*. 5 de octubre de 2019;11(10):2378.
  50. Soriguer F, Gutierrez-Repiso C, Gonzalez-Romero S, Olveira G, Garriga MJ, Velasco I, et al. Iodine concentration in cow's milk and its relation with urinary iodine concentrations in the population☆. *Clin Nutr*. febrero de 2011;30(1):44-8.
  51. Moleti M, Lo Presti VP, Campolo MC, Mattina F, Galletti M, Mandolino M, et al. Iodine Prophylaxis Using Iodized Salt and Risk of Maternal Thyroid Failure in Conditions of Mild Iodine Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 de julio de 2008;93(7):2616-21.
  52. Azizi F, Smyth P. Breastfeeding and maternal and infant iodine nutrition. *Clin Endocrinol (Oxf)*. mayo de 2009;70(5):803-9.
  53. González de la Presa B, Canalias Reverter F, Esteve Poblador S, Gella Tomás FJ, Izquierdo Álvarez S, López Martínez RM, et al. Procedimiento para la transferencia y revisión de intervalos de referencia biológicos. *Rev Lab Clínico*. abril de 2017;10(2):91-4.
  54. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical Hyperthyroidism and Pregnancy Outcomes: *Obstet Gynecol*. febrero de 2006;107(2, Part 1):337-41.
  55. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Azizi F. Thyroid dysfunction and pregnancy outcomes. *Iran J Reprod Med*. julio de 2015;13(7):387-96.



56. Romano R, Jannini EA, Pepe M, Grimaldi A, Olivieri M, Spennati P, et al. The effects of iodoprophylaxis on thyroid size during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* febrero de 1991;164(2):482-5.
57. Walker JA, Illions EH, Huddleston JF, Smallridge RC. Racial Comparisons of Thyroid Function and Autoimmunity During Pregnancy and the Postpartum Period: *Obstet Gynecol.* diciembre de 2005;106(6):1365-71.
58. Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Spontaneous Abortion, Stillbirth and Hyperthyroidism: A Danish Population-Based Study. *Eur Thyroid J.* 2014;3(3):164-72.

# INFLUENCIA DE LA TSH FRENADA EN PRIMER TRIMESTRE DE GESTACIÓN SOBRE RESULTADOS MATERNO-FETALES



Universidad  
Católica de  
Valencia  
San Vicente Mártir

Autor: Vega Lucía García Valero  
Tutora: Carmen Fajardo Montañana

## INTRODUCCIÓN Y METODOLOGÍA

Teniendo en cuenta la frecuencia de disfunción tiroidea gestacional, se hace evidente la **necesidad de disponer de valores de referencia propios de hormonas tiroideas en gestantes**. Mientras que el hipotiroidismo subclínico o primario ha sido más estudiado, es menos conocida la influencia de la TSH frenada en primer trimestre de gestación.

Se trata de un **estudio observacional, retrospectivo, unicéntrico y de carácter longitudinal** de todas aquellas gestantes aparentemente sanas, que se encuentren en el primer trimestre de gestación desde enero de 2016 hasta noviembre de 2022 inclusive.

## RESULTADOS

Se estudió una muestra de 6758 mujeres (edad media de  $31,57 \pm 5,67$  años) y se analizaron los datos de laboratorio con diferentes variables sociodemográficas. Se obtuvo un **intervalo de referencia para TSH de: 0,133 – 4,58 mcU/mL** (Figura 1) y de **T4 libre de 0,90 – 1,50 ng/dl** (Figura 2). La prevalencia de **hipertiroidismo clínico** obtenida fue del **0,41%** y del **1,73%** en el **hipertiroidismo subclínico** (Tabla 1), presentando el **35 % anticuerpos anti-TPO positivos**.

A continuación se muestran las variables en las que se han encontrado **diferencias estadísticamente significativas (Tabla 2)**. Existen diferencias estadísticamente significativas entre TSH frenada y semana gestacional de la primera analítica (Figura 3). No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la edad materna del primer trimestre, ActTPO, ActTSH, edad gestacional al parto, tipo de embarazo y mecánica de nacimiento, peso en gramos del bebé, el APGAR calculado y exitus fetal.

Figura 1. Distribución de valores de TSH para primer trimestre de gestación.

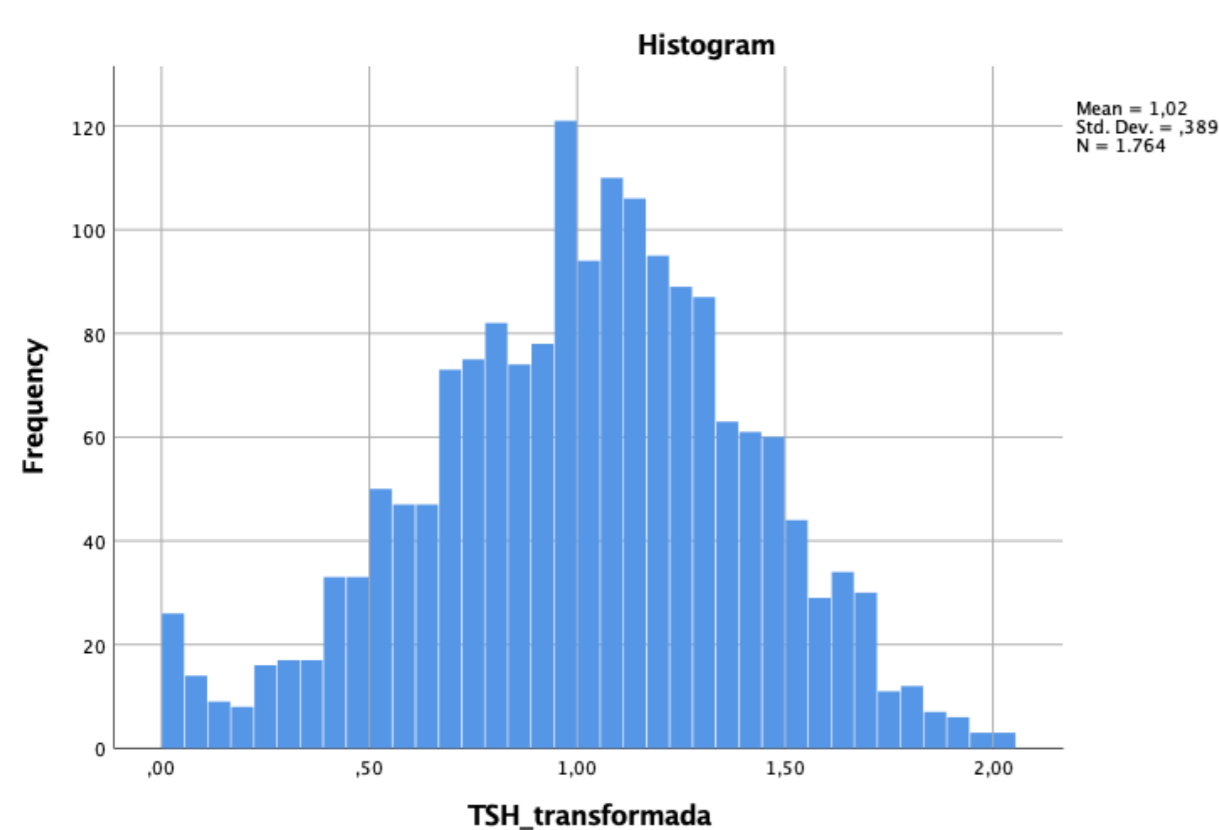


Figura 2. Distribución de valores de T4L para primer trimestre de gestación.

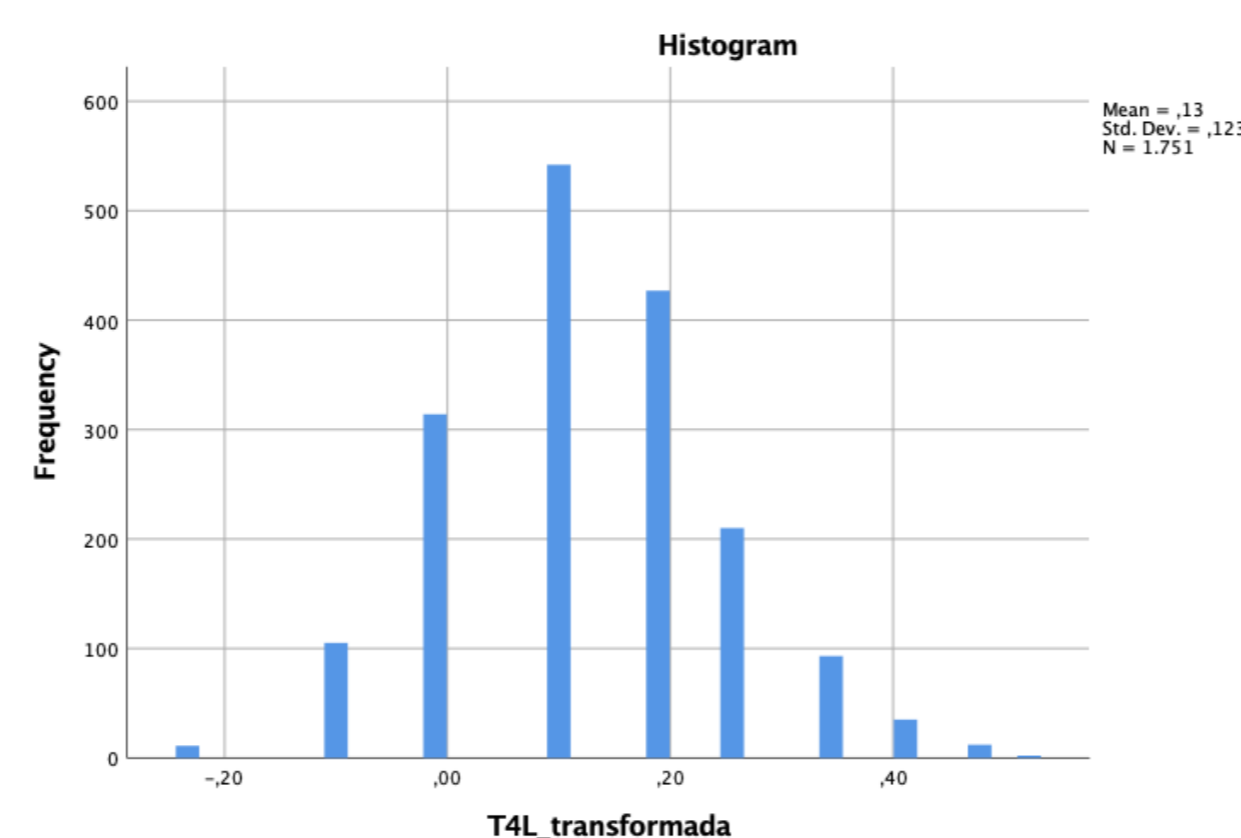


Tabla 1. Prevalencia de disfunción tiroidea en función de los valores de referencia utilizados.

	Valores de normalidad en gestantes (límite superior de T4 libre 1,50)	Según valores referencia población general (límite superior de T4 libre 1,7)
% Hipertiroidismo clínico	0,41%	0,22%
% Hipertiroidismo subclínico	1,73%	2,13%

Figura 3. TSH frenada y semana gestacional primera analítica.

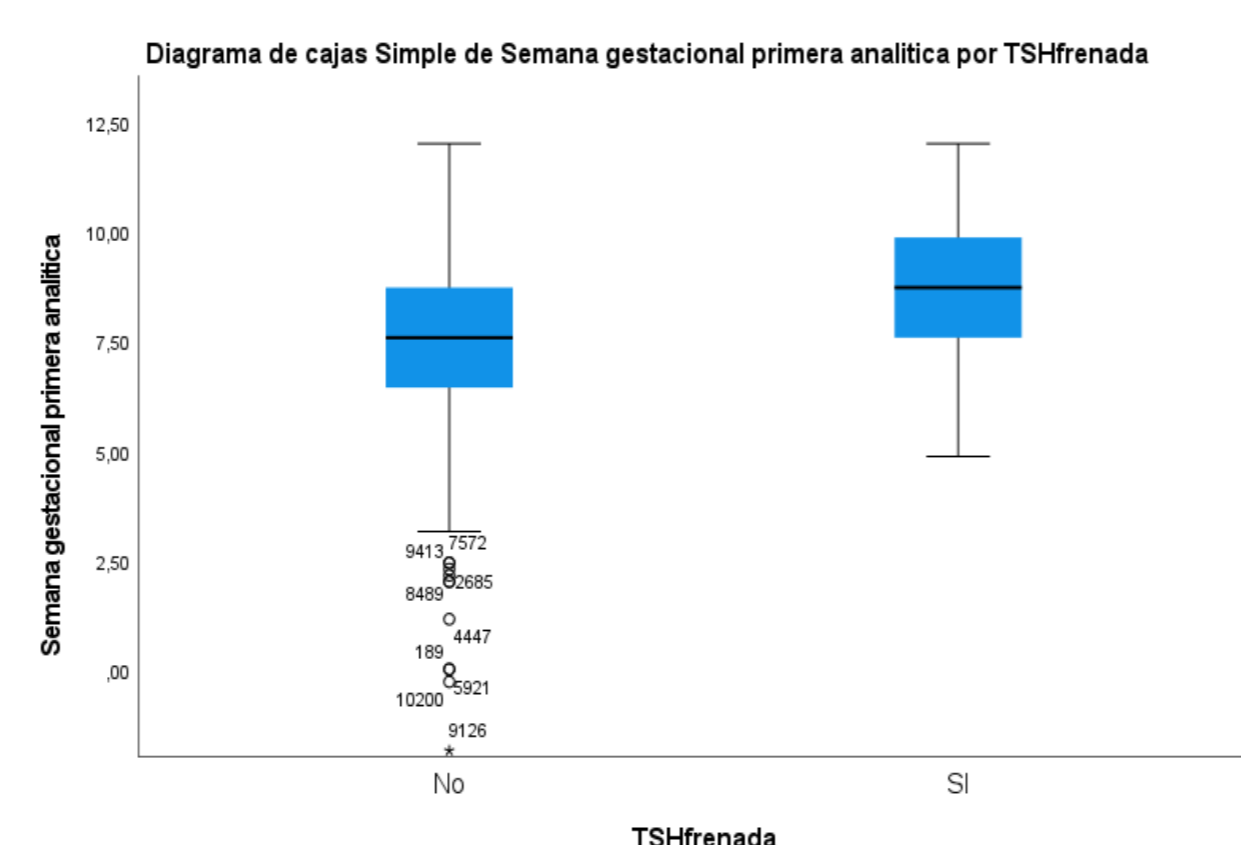


Tabla 2. Comparación de variables cuantitativas y TSH frenada.

	TSH frenada	N estadístico	Media	DT	Mediana	Rango	p valor
TSH (mcU/mL)	NO	6600	2,30	3,79	1,82	149,87	0,000
	SÍ	158	0,05	0,035	0,045	0,12	
T4L (ng/dl)	NO	6586	1,13	0,15	1,1	1,5	0,000
	SÍ	158	1,15	0,37	1,4	2,5	
Edad gestacional primera analítica	NO	6600	7,67	1,68	7,57	12	0,000
	SÍ	158	8,70	1,53	8,71	7,14	
TSH 1ª- repetición (mcU/mL)	NO	677	2,86	2,57	2,43	34,54	0,000
	SÍ	114	0,27	0,61	0,047	5,33	
T4L 1ª- repetición (ng/dl)	NO	499	1,12	0,24	1,1	3,3	0,000
	SÍ	109	1,32	0,35	1,2	1,9	
T3L 1ª- repetición (pg/mL)	NO	142	3,19	0,68	3,1	5,6	0,000
	SÍ	94	3,88	1,16	3,45	29	
Edad gestacional segunda analítica	NO	680	13,31	6,57	11,71	48,29	0,034
	SI	114	12,45	3,41	12	29	

## CONCLUSIONES

1. La presencia de **TSH frenada en el primer trimestre de gestación no se relaciona con peores resultados materno-fetales**.
2. El momento del **primer trimestre de gestación es clave para interpretar los resultados de función tiroidea**.
3. La **prevalencia de disfunción tiroidea varía según el método de laboratorio empleado y los valores de referencia establecidos**.