

El hipotiroidismo en la gestante: guía clínica para prevenir alteraciones en el desarrollo cerebral del hijo

Maternal hypothyroidism: clinical practices guideline for preventing alterations in brain development of child

M^a Carmen Temboury Molina

Endocrinóloga pediátrica. Hospital del Sureste. Madrid

Resumen

La disfunción tiroidea no solo es una de las endocrinopatías más frecuentes del embarazo, sino que además se asocia a importantes complicaciones maternas, fetales y neonatales. Actualmente hay evidencia de que la hipofunción tiroidea materna incluso subclínica, puede asociarse a daño en el desarrollo cerebral fetal. Recientemente se han publicado varias guías para la práctica clínica en las que se define el rango de referencia de las hormonas tiroideas a lo largo de la gestación, se recomienda hacer un cribado universal al inicio de esta para la detección y tratamiento precoz con levotiroxina del hipotiroidismo subclínico o clínico, así como hacer controles periódicos para ajustar la dosis. También aconsejan dar suplementos de yodo a las embarazadas y madres que lactan para evitar la deficiencia de yodo. El hipotiroidismo subclínico en el recién nacido puede ser transitorio o persistir y necesitar seguimiento a largo plazo.

Palabras clave: Hipotiroidismo materno, hipotiroidismo subclínico, cerebro fetal

Abstract

Thyroid dysfunction is not only one of the most frequent endocrinopathy during pregnancy, but it is also associated with major maternal, fetal and neonatal complications. Recent evidence suggests that thyroid maternal hypofunction, even when conside-

red subclinical, may be associated with an impairment of fetal brain development. In recently published Clinical Practice Guidelines, reference ranges of the thyroid hormones along pregnancy are defined; universal screening is recommended in early pregnancy in order to detect subclinical or overt hypothyroidism to promptly treat with levothyroxine, doing periodical controls to adjust the treatment. Iodine supplementation is recommended to pregnant and lactating women to avoid deficiency. Subclinical hypothyroidism in the newborn might be transient or persistent and might require long term control.

Key Words: Maternal hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, fetal brain

Introducción

La disfunción tiroidea no solo es una de las endocrinopatías más frecuentes del embarazo, sino que además se asocia a importantes complicaciones maternas, fetales y neonatales ⁽¹⁻⁵⁾. Su estudio ha despertado un interés creciente en las dos últimas décadas, en las que los avances en el conocimiento de los trastornos tiroideos de la gestación, han llevado a la publicación de varias guías para la práctica clínica. A la Guía de la American Thyroid Association (ATA) de 2011 ⁽⁶⁾ y a la de la American Endocrine Society de 2012 ⁽⁷⁾, dirigidas al manejo de la disfunción tiroidea en el embarazo, le ha seguido la "Conferencia de Consenso entre la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia" del 2012 ⁽⁸⁾. En los dos últimos años se han publicado otras guías relevantes como "2013 ETA Guideline: management of subclinical Hypothyroidism" de Perce et al ⁽⁹⁾ y otra aún más reciente "2014 European Thyroid Association Guideline for the Manage-

Correspondencia:

M^a Carmen Temboury Molina
Endocrinóloga pediátrica
Hospital del Sureste
Madrid

ment of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children”⁽¹⁰⁾, que ofrecen novedades relevantes en el manejo clínico de estos problemas.

Desde hace tiempo se sabe que la disfunción tiroidea, clínica o subclínica, durante el embarazo, repercute negativamente en la salud materno-infantil y que es un problema que afecta a un número significativo de mujeres en edad fértil. Se estima que el 0,5-1,5 % de las mujeres ya recibían tratamiento por hipotiroidismo antes de la gestación; que el 2-6 % de las gestantes tienen hipotiroidismo subclínico (definido como hormona estimulante del tiroides (TSH) > valor de referencia para edad gestacional con T4 libre (T4L) o T4 total (T4t) normal; que en el 0,2-0,5 % se encuentra hipotiroidismo franco (TSH alta con T4L baja o bien solo TSH > de 10); que un porcentaje variable tiene hipotiroxinemia aislada (T4L < p 2,5, con TSH normal) y el hipertiroidismo se encuentra en el 0,1-0,4% de los casos. Además, en el 1^a trimestre entre el 6-15 % de las gestantes tienen Ac. antitiroideos, bien antiperoxidasa (Ac antiTPO) o bien antitiroglobulina (Ac antiTg)⁽¹⁾. Por tanto, entre el 10-20 % de las gestantes presentan algún tipo de disfunción tiroidea⁽¹⁰⁻¹²⁾.

La causa más frecuente de hipotiroidismo es la autoinmunidad (50-80% en países desarrollados) o el déficit de yodo (en países en desarrollo).^(1-5, 11, 12)

Las gestantes con hipotiroidismo, clínico o subclínico, tienen mayor riesgo de infertilidad, abortos, anemia, hipertensión, diabetes, abruptio y sus hijos de prematuridad, bajo peso, muerte fetal, distrés respiratorio, ingreso en cuidados intensivos, daño neurológico, convulsiones, retraso madurativo, disminución del coeficiente de inteligencia (CI).^(4, 5) La autoinmunidad tiroidea en la gestante, aún con normofunción, aumenta el riesgo de aborto o prematuridad,⁽³⁾ mientras que la hipotiroxinemia aislada (casi siempre por déficit de yodo) tiene efectos adversos en el neurodesarrollo del niño^(4, 5, 13, 14).

El diagnóstico de estos trastornos, que suelen ser asintomáticos o con síntomas inespecíficos, es principalmente bioquímico^(7, 8, 10). Una simple determinación en la analítica del inicio de la gestación, nos permite identificar y tratar a la madre, evitando la mayoría de las consecuencias indeseables de la disfunción tiroidea en madre e hijo^(8, 10, 12, 14). Se trata por tanto de un problema que entra de lleno en el campo de la salud infantil.

Fisiología tiroidea en embarazo

El tiroides experimenta cambios fisiológicos desde el comienzo de la gestación, consistentes en aumento del tamaño, vascularización e hiperplasia glandular. La gonadotropina coriónica humana

(HCG), que tiene marcada homología estructural con la TSH, es la responsable de la estimulación tiroidea inicial. La máxima concentración de HCG se alcanza en el primer trimestre y hace disminuir proporcionalmente la TSH, que tiene un nadir entre la 7-12 semana de gestación, aumentando ligeramente después⁽²⁾.

Los niveles circulantes de tiroglobulina (Tg), que están mediados por los estrógenos, aumentan 2-3 veces al inicio del embarazo, alcanzando un plató en el 2^o trimestre (por incremento de la síntesis hepática y de su vida media). Esto refleja el aumento de la actividad glandular. Las concentraciones de T4t y T3 total siguen a la Tg, aumentan rápidamente al comienzo de la gestación, alcanzando un plató al principio del segundo trimestre, con valores un 30-100 % superiores a los pregestacionales^(2, 5).

Durante la gestación hay un aumento del 50% en los requerimientos de yodo debido al aumento del aclaramiento renal y a la transferencia trasplacentaria al feto. Las mujeres con deficiencia crónica de yodo (sin reservas), no son capaces de compensar la mayor demanda, que si no se corrige, conduce a hipotiroidismo y bocio. Un porcentaje elevado de europeas se estima que tienen yododeficiencia^(11, 13, 15). Aunque la situación parece que está mejorando, en un estudio reciente en el norte de España se encontró que la mayoría de las embarazadas no alcanzaban los niveles recomendados de yodo en la gestación⁽¹⁵⁾.

Fisiología del tiroides fetal

La glándula tiroidea fetal comienza a captar yodo y a sintetizar hormonas a partir de la 11-12 semana, aumentando la producción progresivamente a lo largo de la gestación hasta la semana 36^a, en la que se alcanzan niveles de adulto. El yodo juega un papel crucial en todo el desarrollo de la función tiroidea fetal^(2, 5).

Durante el primer trimestre todas las hormonas tiroideas disponibles para el feto son de origen materno y continúan colaborando sustancialmente a lo largo de todo el embarazo, ya que incluso en sangre de cordón constituyen el 30% del total. Las hormonas maternas por tanto juegan un papel crucial en el desarrollo del cerebro fetal, especialmente en la primera mitad de la gestación. En este periodo, incluso una hipofunción tiroidea leve, se asocia a mayor riesgo de daño neurológico, retraso madurativo y disminución CI en su hijo^(4, 5). Esto se ha demostrado recientemente en un estudio poblacional en el que la hipotiroxinemia materna leve se asociaba a menor CI y trastornos de aprendizaje en la primera infancia⁽⁴⁾. Además, como las necesidades de hormonas tiroideas aumentan a lo largo del embarazo, mujeres

que al principio tenían solo autoinmunidad con normofunción o hipotiroidismo subclínico, pueden evolucionar más adelante a hipotiroidismo franco⁽¹²⁾.

Valores de referencia de hormonas tiroideas y TSH en embarazo.

Los valores de las hormonas tiroideas en el embarazo difieren de la población general y cambian a lo largo de la gestación. Para la TSH, en países occidentales yodo suficientes se definieron en 2011 valores de referencia para cada trimestre⁽⁶⁾. A pesar de su aceptación general, hay autores que encuentran diferencias según el área geográfica o la metodología utilizada. Hoy día se discute si realmente se puede aplicar esta referencia en todo el mundo^(10, 14, 16, 17).

Para la TSH se ha definido en el 1º trimestre un rango de referencia entre 0,1-2,5 mU/L, en el 2º trimestre entre 0,2-3 mU/L y en el 3º trimestre entre 0,3-3,5 mU/L.⁽¹⁰⁾

En ausencia de valores de referencia del propio laboratorio, recomiendan adoptar como límite superior de la TSH 2,5 mU/L en el 1º trimestre, 3 mU/L en el 2º trimestre y 3,5 mU/L en el 3º trimestre (inferiores a los de la población general).

Para la T4t y T3t, como aumentan un 30-50 % en el embarazo, sus valores de referencia se calculan en el 2º y 3º trimestre multiplicando por 1,5 los de la población general.

Para la T4L y T3L con técnicas de inmunoensayo el rango inferior de T4L (p 2,5) en el 1º trimestre es 0,80 ng/dL (o 10,3 pmol/L), aunque no está totalmente definido. Si se determinan con espectrofotometría de masas son similares a la población general^(8, 10, 18).

La TSH debe medirse al principio del embarazo (antes de la 9ª semana^(8,10) y si está elevada hay que medir también T4L y Ac AntiTPO. De esta manera se puede definir si se trata de un hipotiroidismo subclínico o franco e identificar la hipotiroxemia aislada o el hipotiroidismo central. Si la TSH está alta y los Ac AntiTPO son negativos, se debe medir Ac anti Tg y hacer una ecografía tiroidea fetal⁽¹⁰⁾.

Tratamiento del hipotiroidismo clínico y subclínico, hipotiroxinemia, Autoinmunidad

- La hipotiroxinemia materna, incluso leve (T4 < p10), repercute desfavorablemente en el neurodesarrollo del niño, por lo que debe tratarse con levotiroxina en el 1º trimestre y suplementos

de yodo, ya que suele estar causada por su déficit.⁽¹⁰⁾

- El hipotiroidismo materno clínico y subclínico tiene efectos adversos demostrados en el feto y debe tratarse sin demora con levotiroxina oral y garantizar suplementos de yodo adecuados.
- El objetivo del tratamiento es normalizar la TSH sérica dentro del rango específico de cada trimestre de edad gestacional⁽⁶⁻¹⁰⁾.
- En las gestantes recién diagnosticadas de hipotiroidismo subclínico se recomienda una dosis inicial de 1.2 mcg/kg/día de levotiroxina⁽¹⁰⁾.
- Si la mujer ya estaba diagnosticada de hipotiroidismo antes del embarazo, se recomienda un ajuste pre-concepcional de la dosis que mantenga la TSH < de 2,5 mU/L. Cuando se produzca la gestación la dosis de tiroxina debe incrementarse un 30 % -50 % antes de la 4-6ª semana⁽⁶⁻¹⁰⁾.
- Si el hipotiroidismo se diagnostica en el embarazo, tratar sin demora con tiroxina para normalizar rápidamente la función tiroidea (TSH < 2,5 o según trimestre) y después hacer controles cada 4-6 semanas⁽⁶⁻¹⁰⁾.
- Tras el parto bajar la levotiroxina a la dosis pre-concepcional. Si la TSH inicial era < 5 con Ac AntiTPO negativos, se puede suspender tratamiento y repetir control a las 6 semanas⁽¹⁰⁾.
- Las mujeres diagnosticadas de hipotiroidismo subclínico en la gestación deben hacerse un control a 6-12 meses tras el parto⁽¹⁰⁾.
- Las mujeres eutiroideas con autoinmunidad positiva tienen riesgo de desarrollar hipotiroidismo a lo largo de la gestación. Por ello necesitan un control estricto mensual para mantener la TSH < 2,5^(8, 12). Algunos autores recomiendan tratar con tiroxina, aún con normofunción, porque disminuye el riesgo de aborto, parto prematuro y previene el daño neurocognitivo en el niño^(3, 16).

Aportes de yodo

Las mujeres en edad fértil deben tener una ingesta media de yodo de 150 mcg/día, utilizando la sal yodada. Es importante lograr un buen aporte de este elemento antes del embarazo para que los depósitos sean adecuados. Tras el inicio de la gestación se debe aumentar enseguida la ingesta a 250 mcg/día, sin exceder de 500 mcg/día, y mantenerla durante embarazo y lactancia. Para lograrlo es necesario tomar 1 vez al día un polivitamínico prenatal

con 150 mcg de yodo Durante la lactancia es necesario mantener los mismos aportes de yodo para evitar el déficit en el recién nacido y durante el primer año^(7, 8, 10).

Justificación de cribado universal a las gestantes

En este punto no hay acuerdo entre los miembros de la ATA y de la Endocrine Society, ya que los primeros recomiendan cribado hormonal solo a mujeres de riesgo, pues consideran que no hay suficiente evidencia sobre la necesidad de cribado universal⁽⁶⁻⁷⁾. Sin embargo hay un consenso mundial creciente, de la mayoría de autores, de los miembros de la Endocrine Society y la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición^(7, 8, 10, 11) recomendando hacer un cribado universal de TSH a la embarazada antes de la 9^o semana o en la 1^o visita, ya que si solo se hiciera a las mujeres de riesgo, se perderían el 50 % de las afectas.

La justificación del cribado universal a la embarazada se basa en la importancia de las hormonas tiroideas en la salud materno-infantil y en el desarrollo neurocognitivo del niño; que el diagnóstico es sencillo y barato; que el punto de corte de la TSH de < 2,5 es sensible y un buen marcador de disfunción; que sin cribado pasaría desapercibida la disfunción y que ofrece la posibilidad de normalizar precozmente la función tiroidea materna ya que existe un tratamiento fácil^(10, 19, 20). Además es rentable desde el punto de vista coste beneficio, puesto que se incluiría en la analítica inicial del embarazo⁽⁸⁾. Algunos autores encuentran prevalencias del 20-25%, de TSH elevada entre las embarazadas, lo que aumentaría la importancia del cribado y haría sospechar cierto grado de yododeficiencia en la región^(16, 17).

Recientemente se han publicado una encuesta sobre el manejo por los profesionales del hipotiroidismo en el embarazo, que muestra una excesiva variación en la práctica clínica⁽²¹⁾.

Aunque hay unanimidad en medir la TSH, muchos autores recomiendan incluir en el cribado universal los Ac AntiTPO (como marcador de autoinmunidad), ya que se ha visto que el tratamiento con tiroxina de las mujeres con autoinmunidad tiroidea, reduce el riesgo de aborto y parto prematuro⁽¹⁶⁾.

Hipertirotropinemia persistente neonatal, hipotiroidismo subclínico idiopático.

En el recién nacido se producen cambios dinámicos en la función tiroidea tras el parto. Los valores de TSH y T4L son superiores en el primer mes y van

bajando gradualmente en el primer año hasta alcanzar los valores adultos hacia los 12 meses⁽²²⁾.

La TSH en el 1^o mes de vida, el rango entre el p10 y p90 es: 1,00-9,34 mU/L, de 1 a 12 mes: 1,53-6,18 mU/L y en mayores de 12 meses: 1,30-4,80 mU/L.⁽²²⁾

Una TSH mayor de 5 mU/L a partir del 1^o mes se considera sospechosa (con métodos de análisis de 3^o generación). La definición de hipotiroidismo subclínico varía entre los diferentes autores, pero en general a partir del 1^o mes cifras de TSH entre 5-10 mU/L con T4L o T4t normal⁽¹⁰⁾. Dado el importante papel de las hormonas tiroideas en el desarrollo cerebral y en el crecimiento en los 3 primeros años de vida, la decisión de tratar o no debe valorar también la posibilidad de que pueda empeorar⁽¹⁰⁾.

En los últimos años se están detectando con mayor frecuencia elevaciones leves de la TSH en el cribado neonatal debido en parte a cambios en el umbral de detección. Aunque en muchos casos son anomalías transitorias, aproximadamente en un 30-40 % persisten y en el 10% empeoran. Se observan con más frecuencia en prematuros, pequeños para edad gestacional, fertilización in vitro, S. Down y más raramente por defectos genéticos del receptor de TSH o anomalías morfológicas de la glándula⁽¹⁰⁾.

Tienen mayor riesgo de presentar una disfunción tiroidea transitoria en el periodo neonatal: los prematuros de menos de 36 semanas; pequeños para edad gestacional; gemelos; cardiopatas; neonatos que ingresaron en UCI; que recibieron dopamina y amiodarona; que recibieron sobrecarga de yodo por desinfectantes o contrastes yodados, S. de Down, hijos de madre con hipotiroidismo autoinmune^(1, 10, 22-24). En ellos se recomienda hacer una 2^o determinación de P. metabólicas a los 15 días de vida, a pesar de que no hay evidencias claras sobre la repercusión del hipotiroidismo subclínico neonatal en el neurodesarrollo o en el crecimiento del niño^(10, 24-25).

En los lactantes mayores de un mes en los que no se haya normalizado la TSH, se debe confirmar en sangre (TSH y T4L) y poner tratamiento con levotiroxina hasta los 3 años. A partir de esta edad probar a retirarlo para ver si es transitorio o permanente. Si la TSH sigue elevada hacer pruebas de imagen o completar estudio⁽¹⁰⁾.

La lactancia natural no está contraindicada en ningún tipo de disfunción tiroidea, ni tratamiento materno salvo el yodo radioactivo⁽¹⁾.

Se concluye que dada la alta frecuencia de disfunción tiroidea entre las embarazadas y la repercusión de estas alteraciones en la salud materno-in-

fantil y en el neurodesarrollo fetal, está plenamente justificado hacer un cribado universal al principio del embarazo, antes de la novena semana de gestación, para identificar las alteraciones y poner el tratamiento adecuado.

Referencias Bibliográficas

1. Dallas J S. Autoimmune Thyroid Disease and Pregnancy: Relevance for the child. *Autoimmunity* 2003; 36(6-7):339-350.
2. El Baba KA, Azra ST. Thyroid Dysfunction in Pregnancy. *Int J Gen Med* 2012; 5: 227-230
3. Thangaratnam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ* 2011; 342:d2616
4. Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Shenk JJ, Ghassabian A, Schmitz HG, Visser TJ et al. Maternal Thyroid Function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (9): 4227-4234
5. Morreale de Escobar G, Obregon MJ and Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: U25-U37.
6. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E et al. The American Thyroid Association. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid* 2011; 21(10): 1081-1117.
7. De Groot L, Abalovich M, Alexander E et al. Management of thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(8): 2543-2565.
8. Vila L, Velasco I, Gonzalez S, Morales F, Sanchez E, Lailla JM et al. Detección de la disfunción tiroidea en la población gestante: está justificado el cribado universal. *Med Clin (Barc)* 2012; 139 (11):509.e1-509.e1.<http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2012.06.004>
9. Pearce S, Brabant G, Duntas L et al. 2013 ETA Guideline: management of subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013 (2): 215-228
10. Lazarus J, Brown RS, Daumerie Ch et al. 2014 European Thyroid Association Guideline for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *Eur Thyroid J* 2014; 3:76-94
11. Eastman CJ. Screening for thyroid disease and iodine deficiency. *Pathology* 2012; 44(2):153-9
12. Poppe K and Glinoeer D. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. *Human Reproduction Update* 2003; 9 (2):149-161
13. Moleti M, Trimarchi F, Vermiglio F. Doubts and Concerns about Isolated Maternal Hypothyroxinemia. *J Thyroid Res* 2011. Article ID 463029.
14. Yassae F, Farahani M, Abadi AR. Prevalence of subclinical hypothyroidism in pregnant women in Tehran-Iran. *Int J Fertil Steril* 2014; 8 (2):163-166.
15. Aguayo A, Grau G, Vela A et al. Urinary iodine and thyroid function in a population of healthy pregnant women in the north of Spain. *Trace Elem Med Biol* 2013 (27):302-306.
16. Zornitzki T, Froimovici M, Amster R and Lurie S. Point prevalence of abnormal thyroid stimulating hormone during the first trimester of pregnancy in Israel. *IMAJ* 2014; 16:564-567.
17. Chenyan L, Zhongyan S, Jinyuan M, Weiwei W, Xiaochen X, Weiwei Z et al. Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women?. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-1674>
18. Soldin OP. When Thyroidologist agree to disagree: comments on the 2012 Endocrine Society Pregnancy and Thyroid disease Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012, 97 (8):2632-2635.
19. Negro R. Thyroid dysfunction and pregnancy: where are we five years later? *J Clin Endocrinol Metab* 2012, 97(8):2629-2631.
20. Mitchel ML, Klein RZ. The sequelae of untreated maternal hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2004, 151:u45-u48.
21. Azizi F, Amouzegar A, Mehran L et al. Screening and management of hypothyroidism in pregnancy: results of an ASisan survey. *Endocrine J* 2014, 61(7):697-704.
22. Kapelari K, Kirchlechner C, Hogler W et al. Pediatric reference intervals for thyroid hormone

- levels from birth to adulthood: a retrospective study. *BMC Endocrine Disorders* 2008, 8:15. <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6823-8-15>
23. Brown RS. Autoimmune Thyroid disease in pregnant women and their offspring. *Endocrine Practice* 1996; 2(1):53-61
24. Temboury MC, Rivero MJ, De Juan J, Ares S. Enfermedad tiroidea autoinmunitaria maternal: repercusión en el recién nacido. *Med Clin (Bar)* 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2013.10.024>
25. Rovelli R, Vigone MC, Giovanettoni Ch, Passoni A, Maina L, Corrias A et al. Newborn of mothers affected by autoimmune thyroiditis: the importance of thyroid function monitoring in the first months of life. *Italian J Ped* 2010; 36:24