



**SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
SEGO**



DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE EL MANEJO DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA DURANTE EL EMBARAZO (SEGO/SEEN)

Autores

*Inés Velasco^{a,b,c}, Lluís Vila^{d,e,f,δ}, María Goya^{c,g,h}, Amelia Oleagaⁱ, María de la Calle^{i,k},
Francisco Javier Santamaría^l*

^aServicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Barcelona. ^bGrupo de investigación de Endocrinología, Tiroides y Obesidad, Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol, Barcelona. ^cDepartamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología, Universitat Autònoma de Barcelona, Campus UAB, Barcelona. ^dServicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Moisés Broggi, Barcelona. ^eGrupo de Investigación en Atención a la Salud Sexual y Reproductiva (GRASSIR), Instituto Universitario de Investigación en Atención Primaria Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Barcelona. ^fDepartamento de Medicina, Universitat de Barcelona, Campus Clínic, Barcelona. ^gGrupo de Investigación Medicina Materno-Fetal, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. ^hServicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitari Vall d'Hebro, Barcelona. ⁱServicio Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Basurto, Bizkaia. ^jServicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital La Paz, Madrid. ^kFacultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid. ^lServicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Cruces, Bizkaia.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	3
METODOLOGÍA	3
1. VALORES DE REFERENCIA, CLASIFICACIÓN DE LAS DISFUNCIONES Y CRIBADO	4
1.1. ¿Cuáles son los valores normales de las pruebas de función tiroidea durante el embarazo?	4
1.2. ¿Cuál es el momento adecuado para hacer el cribaje de disfunción tiroidea en la mujer gestante?	5
1.3. ¿Cuáles son y cómo se definen las disfunciones tiroideas durante la gestación?	5
1.4. ¿Se recomienda el cribado universal de función tiroidea a las gestantes?	7
2. NUTRICIÓN DE YODO	8
2.1. ¿Cuáles son los requerimientos normales de yodo durante el embarazo?	8
2.2. ¿Se recomienda su suplementación farmacológica durante el mismo?	9
2.3. ¿Cuáles son los errores más comunes y las falsas creencias del uso de suplementos de yoduro potásico?	10
2.4. ¿Se recomienda suplementación farmacológica durante el posparto y la lactancia?	11
2.5. ¿Por qué debe evitarse el empleo de antisépticos yodados durante el embarazo?	12



**SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
SEGO**



3. HIPOTIROIDISMO	12
3.1. ¿Es preciso realizar un control pregestacional de las mujeres con hipotiroidismo?	12
3.2. ¿Cómo debería ser el manejo de las gestantes con un hipotiroidismo clínico? (Incluyendo las diagnosticadas previamente al embarazo).	13
3.3. ¿Cómo debería ser el manejo de las gestantes con un hipotiroidismo subclínico?	13
3.4. ¿Cuál sería la actitud después del parto en el control y tratamiento del hipotiroidismo?	18
3.5. La hipotiroxinemia aislada durante el embarazo ¿debería ser tratada farmacológicamente?	18
4. HIPERTIROIDISMO	19
4.1. ¿Cómo distinguir la hiperémesis gravídica/hipertiroidismo transitorio gestacional de la enfermedad de Graves?	20
4.2. ¿Cómo se maneja la hiperémesis gravídica / hipertiroidismo transitorio gestacional?	20
4.3. ¿Cómo se maneja el hipertiroidismo por enfermedad de Graves durante el embarazo?	23
4.4. ¿Cuándo y cómo se monitoriza el bienestar fetal en caso de hipertiroidismo materno?	25
4.5. ¿Cómo se controla la enfermedad de Graves en el posparto y durante la lactancia?	27
4.6. Deseo gestacional e hipertiroidismo, ¿una contraindicación?	27
5. AUTOINMUNIDAD TIROIDEA EN GESTACIÓN Y POSPARTO	27
5.1. ¿La positividad de los anticuerpos antiperoxidasa, supone algún riesgo?	27
5.2. ¿En qué situaciones se recomienda la determinación de anticuerpos anti-TPO?	29
5.3. ¿Cuándo sospechar una tiroiditis posparto y cómo se controla?	29
BIBLIOGRAFÍA	32



**SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
SEGO**



INTRODUCCIÓN

Las alteraciones de la función tiroidea son muy frecuentes en las mujeres en edad fértil y, muy especialmente durante el embarazo, por varias razones:

- La patología tiroidea es 5-6 veces más frecuente en la mujer (1).
- El embarazo supone una sobrecarga de trabajo para el tiroides, que debe aumentar su producción de hormonas alrededor de un 50% para garantizar una adecuada transferencia al feto (2).
- Vivimos en un área geográfica tradicionalmente yododeficiente. Aunque en los últimos años se ha mejorado significativamente la situación nutricional de yodo en niños y en población adulta, la mayor parte de los estudios realizados en gestantes sanas siguen mostrando una situación de deficiencia nutricional de yodo (3), que favorece o predispone a una mayor vulnerabilidad del tiroides (4).

En nuestro país, los últimos datos del estudio nacional Di@bet (5) muestran cómo la frecuencia de patología tiroidea representa, epidemiológica y clínicamente, un problema de salud. Así, la prevalencia de alteraciones tiroideas, teniendo en cuenta solo la población de mujeres en edad fértil fue:

- 2- 4,5% de hipotiroidismo clínico.
- 5-7% de hipotiroidismo subclínico.
- 0,5-1% de hipertiroidismo.
- 5-10% de autoinmunidad tiroidea positiva.

Al mismo tiempo, en los últimos años hemos asistido a una verdadera eclosión de publicaciones que sustentan la asociación entre alteraciones en la función tiroidea materna y la aparición de múltiples complicaciones perinatales, que pueden afectar tanto al pronóstico del embarazo en sí, como al desarrollo ulterior del feto.

Para acabar de complicar la situación, el embarazo y, con él, todas las transformaciones metabólicas que impone la gestación, modifican sustancialmente los parámetros de normalidad de las pruebas de función tiroidea, lo que dificulta la correcta interpretación de las determinaciones de hormonas tiroideas en las etapas iniciales de la gestación (6).

Por todo ello, surge la necesidad de elaborar Guías de Práctica Clínica que permitan la identificación de patología tiroidea en la mujer gestante y su correcto manejo.

Así, durante la última década las sociedades científicas más relevantes han elaborado diferentes guías: American Thyroid Association (ATA) 2011 (7), Endocrine Society 2012 (8), European Thyroid Association (ETA) 2014 (9), ATA 2017 (10) y American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) 2020 (11). Esta proliferación de guías ha contribuido a aumentar la confusión al proponer distintos puntos de corte de valores de normalidad y distintas recomendaciones ante situaciones similares.

Por este motivo, desde las Juntas Directivas de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) se ha impulsado redactar un Documento común de Consenso, que pretende dar respuesta a la demanda creciente por parte de facultativos de una y otra especialidad de crear un marco de actuación conjunto, que aúne criterios de diagnóstico y tratamiento en la asistencia a este grupo de pacientes.

METODOLOGÍA

Se propusieron tres expertos por cada especialidad quienes diseñaron un panel de 23 preguntas, agrupadas en 5 temas:



- Valores de referencia de pruebas de función tiroidea, clasificación de las disfunciones y cribado durante la gestación.
- Nutrición y yodo.
- Hipotiroidismo y gestación.
- Hipertiroidismo y gestación.
- Autoinmunidad tiroidea en gestación y posparto

El objetivo final de esta metodología fue tratar de dar respuesta a las preguntas planteadas, mediante un enfoque eminentemente práctico, pero basado en el grado de evidencia disponible. Los niveles de evidencia de las recomendaciones se han establecido siguiendo los de las Guías Clínicas precedentes. Con ello se pretende sentar las bases para una interpretación común de resultados, así como un abordaje terapéutico consensuado ante cada situación clínica particular.

Al mismo tiempo, los autores del documento pretendemos ofrecer un material de consulta sencillo, adaptado a las realidades asistenciales más diversas (desde centros de atención primaria hasta hospitales terciarios) y a cualquier perfil profesional (obstetras, endocrinólogos, médicos de familia y matronas) implicados en el proceso de atención al embarazo, parto y puerperio.

1. VALORES DE REFERENCIA, CLASIFICACIÓN DE LAS DISFUNCIONES Y CRIBADO

1.1. ¿Cuáles son los valores normales de las pruebas de función tiroidea durante el embarazo?

La primera recomendación de la Guía de la American Thyroid Association (ATA) de 2017 es que: “Siempre que sea posible, deben definirse rangos de referencia de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en suero basados en la población de referencia y específicos para cada trimestre”.

Para ello, debe evaluarse una muestra representativa de la población en la que cada profesional de salud desarrolle su práctica clínica, incluyendo solamente:

- Mujeres sin enfermedad tiroidea conocida.
- Con una ingesta de yodo óptima.
- Anticuerpos antitiroideos negativos.

(Recomendación fuerte, evidencia moderada) (10)

El hecho de que esta recomendación aparezca la primera no es casual, como tampoco lo es que la ATA explique, de manera muy clara, cómo elaborar rangos de referencia propios. El incremento de la gonadotropina coriónica humana (β -hCG) en el primer trimestre, especialmente a partir de la semana 7, provoca una sensible disminución de la concentración de TSH que impactará sobre el cálculo de sus valores de referencia.

La guía ATA 2017 vino a sustituir a la edición publicada en 2011 (10) en la que se proponía un punto de corte superior para TSH de 2,5 mU/l (adaptado a población estadounidense). La universalización de este límite superior para el rango de referencia, llevó a un sobrediagnóstico y sobretratamiento en muchas áreas geográficas fuera de EE.UU. (12). Por eso, esta guía empieza pidiendo que cada laboratorio elabore sus rangos de referencia propios, adaptados a su población.

En caso de no disponer de rangos de referencia propios, la guía ATA 2017 utiliza un punto de corte mucho más conservador, situando el límite superior de TSH en el primer trimestre en 4,0 mU/l (para evitar sobrediagnósticos). Este límite de la normalidad también se encuentra apoyado por diversos estudios epidemiológicos efectuados en España en distintas poblaciones de gestantes (13).



Otro de los aspectos importantes de la guía ATA 2017 es que introduce un concepto temporal que debe tenerse en cuenta, ya que este punto de corte será válido cuando la determinación de TSH se realice entre las semanas 7-12 de gestación.

En España, dado el programa en vigor de Detección Precoz de Aneuploidías cuyo análisis bioquímico tiene lugar entre las 9-11 semanas, la recomendación más práctica y eficiente es unificar ambos programas de cribado (Tabla 1).

1.2. ¿Cuál es el momento adecuado para hacer el cribaje de disfunción tiroidea en la mujer gestante?
¿Qué ocurre si pedimos una TSH antes de la semana 7 o después de la semana 11-12? Pues que la interpretación de los resultados puede ser errónea.

Tabla 1. Esquema de 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: - Mujeres sin patología tiroidea. - Con buena nutrición yódica. - Anticuerpos antitiroideos negativos	Límite superior: 4,0 mU/l* Límite inferior: 0,1 mU/l*
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: 9-11 semanas, conjuntamente con cribado bioquímico de aneuploidías	

**Rangos de referencia recomendados por la ATA 2017*

a) Antes de la semana 7, los niveles de la β -hCG son más bajos, por los que la TSH aún no estará suficientemente inhibida, y sus valores estarán más próximos a los de la población no gestante. Así pues si se aplican los valores de referencia de población gestante antes de la semana 7 podría haber un aumento de casos que se interpretarían como un falso hipotiroidismo (14).

b) Después de la semana 12, el efecto de la β -hCG disminuye y el valor de la TSH vuelve a subir de manera gradual hasta alcanzar los valores de normalidad de la población no gestante. En este caso, la sensibilidad para diagnosticar un hipotiroidismo disminuye y, además, en caso de necesitar tratamiento, habremos llegado con un retraso importante.

1.3. ¿Cuáles son y cómo se definen las disfunciones tiroideas durante la gestación?

La función tiroidea se evalúa mediante la determinación de la TSH. Hay que tener en cuenta que medimos la función de una glándula (el tiroides) mediante una hormona que se produce en la hipófisis. En ausencia de patología hipofisaria (que es excepcional), en la hipofunción tiroidea la hipófisis intenta estimular la glándula tiroides aumentando la secreción de TSH, mientras que en el hipertiroidismo, por el exceso de hormonas tiroideas, se inhibe la producción de TSH. En la Tabla 2 se incluyen las posibles combinaciones que incluye la disfunción tiroidea.

Además, se considera que, si la TSH es superior a 10 mU/l, con independencia del valor de la T4, debe considerarse como un **hipotiroidismo clínico**.

En la figura 1 se ilustran los puntos de corte para la valoración de la función tiroidea en la población gestante.

Tabla 2. Resumen de las posibles combinaciones que incluye la disfunción tiroidea.

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

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

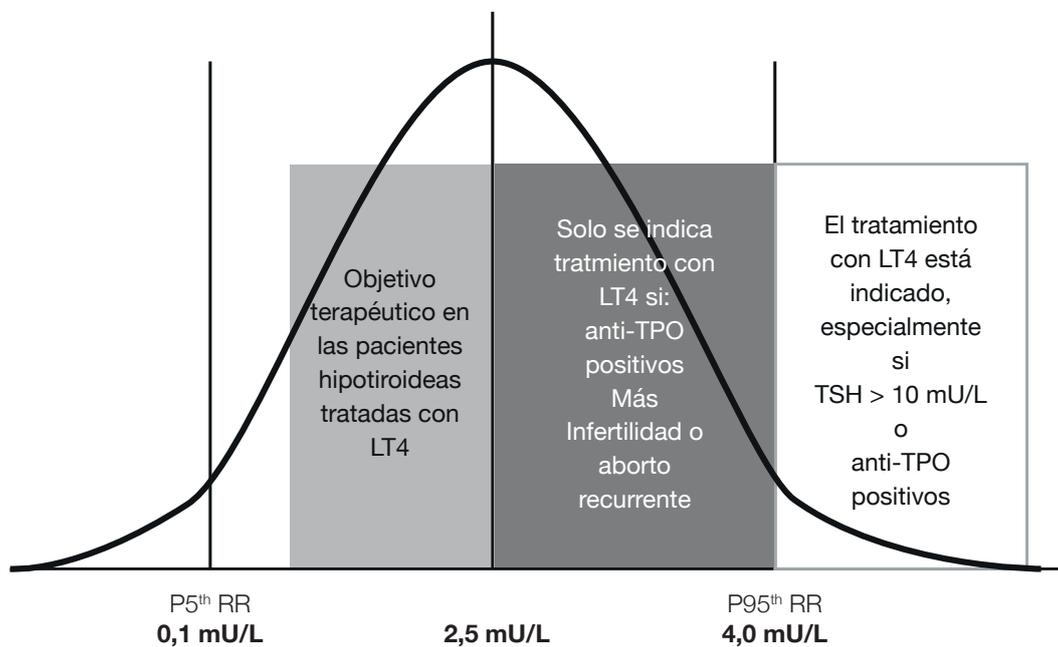


Figura 1. Puntos de corte (*cut-offs*) importantes en el control de función tiroidea.

Otras alteraciones de la función tiroidea:

- a) **Hipotiroxinemia materna aislada:** es el descenso en los niveles plasmáticos de T4, en presencia de una TSH normal. La causa más frecuente en nuestro medio de hipotiroxinemia materna es la deficiencia nutricional de yodo (15), aunque también se asocia a obesidad o exposición a contaminantes ambientales (16).
- b) **Autoinmunidad tiroidea (AIT):** es la presencia en sangre de anticuerpos antitiroideos, principalmente anti-peroxidasa tiroidea (anti-TPO) y anti-tiroglobulina (anti-Tg). La positividad de los anticuerpos antitiroideos refleja:
 - a. una mayor susceptibilidad de la glándula para sufrir patología tiroidea, ya que es un tiroides más vulnerable y propenso a desarrollar tiroiditis autoinmune que puede conducir al desarrollo de hipotiroidismo o como hipertiroidismo (17,18) y,
 - b. por otro lado, numerosos estudios demuestran la asociación de la AIT con un peor pronóstico reproductivo, desde infertilidad (19) y abortos recurrentes (20) hasta complicaciones obstétricas (21,22).



1.4. ¿Se recomienda el cribado universal de función tiroidea a las gestantes?

Uno de los debates más repetidos en la literatura científica de la última década es la necesidad de estudiar la función tiroidea durante el embarazo de manera universal (a todas las gestantes) o de manera selectiva (solo en pacientes consideradas de riesgo).

Desde las sociedades científicas más reconocidas como la ATA (10), la Endocrine Society (8) o el American College of Obstetricians and Gynecologists (11) se recomienda el cribado selectivo según diferentes situaciones de riesgo (Tabla 3).

Tabla 3. Situaciones de riesgo para indicar un cribado selectivo según el American College of Obstetricians and Gynecologists (11).

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 I u otras enfermedades autoinmunes.
6	Historia de muerte fetal, parto pretérmino o infertilidad
7	Antecedente de embarazo múltiple (≥ 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.

Desde la SEEN-SEGO fuimos pioneros a la hora de argumentar, en español (23) y en inglés (24), las razones a favor de un cribado universal de patología tiroidea en el primer trimestre de la gestación. Cada día más y más autores de reconocido prestigio abogan por esta estrategia:

- por cuestiones clínicas (25-28),
- de rendimiento diagnóstico (29-31)
- o como estrategia coste-efectiva (32,33).

En cualquier caso, la realización del cribado universal de función tiroidea es una realidad *de facto* en la mayor parte de nuestro país. Muchos centros han establecido sus propios rangos de referencia y se han implementado las determinaciones de TSH y T4 en los programas ya vigentes de cribado en la población gestante.

La realización de un análisis de función tiroidea a todas las mujeres en el primer trimestre de la gestación nos obliga a estar familiarizados con valores de referencia, puntos de corte y, sobre todo, con la interpretación clínica de los resultados de dichas determinaciones y el correcto manejo de cualquier desviación de la normalidad.

En la Tabla 4 se sintetizan las posibles estrategias de cribado que deberían ser consideradas en la práctica clínica, con objeto de ofrecer una respuesta concreta, adaptada a la realidad individual de cada gestante.

Tabla 4. Estrategias de cribado de disfunción tiroidea.

	Momento de realización	Prueba solicitada	Actitud a seguir
Gestantes sanas	9-11 semanas	TSH	–TSH > 10 mU/l: tratamiento con levotiroxina (LT4) –TSH > 2,5 valorar pedir anti-TPO* –TSH < 0,1 Pedir TSI y valorar β-hCG
Pacientes de alto riesgo obstétrico: – Infertilidad previa. –Abortos de repetición. –Muerte intraútero. –Parto pretérmino.	Idealmente, preconcepcional o en el momento de confirmar embarazo (test de gestación positivo)	TSH T4L Anti-TPO	– Si TPO positivo: tratar a partir de TSH > 2,5 mU/l. – Si TPO negativo: tratar a partir de TSH > 4,0 mU/l.
Pacientes con patología tiroidea previa: Hipotiroidismo	Idealmente, preconcepcional o en el momento de confirmar embarazo (test de gestación positivo)	TSH T4L (Anti-TPO)**	De entrada, aumentar un 30% la dosis preconcepcional de LT4.
Hipertiroidismo	Idealmente, preconcepcional o en el momento de confirmar embarazo (test de gestación positivo)	TSH T4L, T3 TSI***	En cualquier caso de hipertiroidismo conocido activo o en tratamiento antes de la gestación, derivar a endocrinología – Si TSI positivos: compatibles con enfermedad de Graves. – Si TSI negativos: considerar otras posibles causas (nódulo tóxico, tiroiditis).

LT4: levotiroxina. anti-TPO: anticuerpos antiperoxidasa tiroidea.

*Valorar solicitar anti-TPO especialmente en casos con historia personal o familiar de enfermedad autoinmune.

**Solicitar los anti-TPO en caso de no tener resultados previos. Aunque su presencia no modificará la actitud terapéutica, contribuyen a una mejor valoración del riesgo por su asociación con una mayor incidencia de abortos recurrentes (20) y de complicaciones obstétricas (21,22).

***TSI (anticuerpos estimulantes del receptor de TSH) específicos para enfermedad de Graves.

2. NUTRICIÓN DE YODO

2.1. ¿Cuáles son los requerimientos normales de yodo durante el embarazo?

El yodo es un micronutriente “esencial”, es decir una sustancia que se adquiere a través de la dieta y que posee una influencia directa sobre el organismo al intervenir en múltiples procesos metabólicos y ningún otro nutriente puede sustituirlo.

La función biológica del yodo es muy significativa: es imprescindible para la síntesis de las hormonas tiroideas, por lo que todo el espectro de funciones metabólicas en las que intervienen las hormonas tiroideas estará condicionado por la disponibilidad de yodo en la dieta (34,35).

Las necesidades nutricionales de yodo están significativamente aumentadas en el embarazo para hacer frente a la mayor demanda de hormona tiroidea que supone un incremento del gasto metabólico materno y fetal.

- La madre debe abastecer al feto y mantenerse con función tiroidea normal.
- El feto debe llevar a cabo todos los procesos de crecimiento y desarrollo.



Durante la vida fetal, el yodo no solo participa en funciones metabólicas y de crecimiento somático, sino que es crucial para el neurodesarrollo (36). Las hormonas tiroideas intervienen de manera directa y/o indirecta en la mayoría de los procesos de desarrollo neurológico del embrión y el feto. Por todo ello, la deficiencia nutricional de yodo continúa siendo la causa más frecuente de retraso mental evitable a nivel mundial (37). Todos los grados de yododeficiencia (leve, moderada o severa) pueden potencialmente causar daño neurológico en la descendencia.

La ingesta de yodo recomendada por la OMS a partir de 2007 es de 250 µg/día (38). Asimismo, establece un umbral de 500 µg/día por encima del cual no se consiguen beneficios adicionales e incluso podría inducir alteraciones de la función tiroidea (39). Es improbable que se supere este umbral con el yodo que pueda aportar la dieta más suplementación con yoduro potásico (40). Por otra parte, el Institute of Medicine en EE.UU. fija las necesidades en 220 µg/día durante el embarazo y 290 µg/día durante la lactancia (41).

2.2. ¿Se recomienda su suplementación farmacológica durante el mismo?

Las fuentes nutricionales de yodo son:

- a) **Sal yodada:** constituye el mejor vehículo dietético para garantizar un aporte adecuado de yodo. Para minimizar el riesgo de deficiencia de yodo de una población, es necesario que la sal yodada se consuma en más del 90% de los hogares o bien que la yodación de la sal sea universal (yodación de toda la sal destinada al consumo humano y animal). Ninguna de estas dos condiciones se cumple en nuestro país en este momento.
- b) **Leche y derivados lácteos:** es una fuente emergente de ingesta de yodo, especialmente en los niños de edad escolar (42), aunque presenta algunos inconvenientes. Por un lado, la posibilidad de que pudieran modificarse las recomendaciones sobre el contenido de yodo en el pienso del ganado, que, en la actualidad, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) lo tiene establecido en 2 mg/kg (5 mg/kg hasta 2013) (43). Por otro lado, y más remarcable, es la marcada disminución del consumo de leche en la edad adulta (44).
- c) **Pescado:** aunque su contenido en yodo puede ser elevado, se considera insuficiente para garantizar los requerimientos diarios de la gestación (45,46). Al mismo tiempo, el consumo de pescado en la embarazada constituye una fuente de mercurio y cadmio que debe ser considerada (47).
- d) **Algas:** el contenido en yodo de 1 gramo de algas oscila entre 16 µg y casi 3 mg/g, (1 g de algas podría equivaler a 15 comprimidos de suplemento de 200 µg de yodo) (48).

La pregunta sería: ¿qué debe comer una mujer gestante para cubrir adecuadamente sus necesidades nutricionales de yodo y prevenir la deficiencia? Debería mantener un consumo regular de yodo, ya sea a través de la dieta y/o suplementos.

Para aportar 250 µg/día de yodo, deben ingerirse 3 raciones de leche o derivados y 2 gramos de sal yodada a diario. Además, esta ingesta debe hacerse de manera continuada en el tiempo. No basta con empezar a consumir sal yodada en el embarazo, sino que se debe llegar a la gestación con una adecuada repleción de los depósitos, lo que obliga a un consumo de sal yodada durante al menos 2 años previos al embarazo (49-51).

Los métodos para garantizar una adecuada ingesta de yodo serían:

- a) **Alimentos ricos en yodo:** deben ser alimentos de consumo regular, donde la fortificación sea estable, tales como la sal, que la OMS recomienda como principal vector. En otros países se han instaurado programas de yodación del pan, los huevos, etc. Aunque en nuestro país la yodación de la leche no ha sido fruto de un programa de salud pública, su consumo puede contribuir notablemente a una adecuada nutrición de yodo.

- b) Suplementos farmacológicos: tienen un contenido en yodo variable entre 150 y 300 µg por comprimido, y se comercializan solos o asociados a ácido fólico y vitamina B12. Están recomendados cuando no existen garantías de una ingesta de yodo adecuada (3) (**Recomendación fuerte, evidencia moderada**) (10).
- c) Complejos polivitamínicos que contienen yodo: aunque en ficha técnica su contenido en yodo oscila entre los 150-225 µg, algunos estudios han constatado que el contenido real de estos productos una vez manufacturados es muy variable y no siempre ajustado al contenido que indica la etiqueta (52,53).

En los casos en los que se recomiende el uso de suplementos de yoduro potásico, la pauta a seguir sería:

- Iniciarlos, idealmente de manera preconcepcional, al menos 2 meses antes, para conseguir unos depósitos de yodo adecuados al inicio del embarazo.
- La dosis diaria recomendada y que está presente en la mayor parte de los suplementos farmacológicos comercializados en nuestro país es de 100, 200 o 300 µg por comprimido.
- Se recomienda la toma de un comprimido diario desde la etapa preconcepcional o gestacional temprana y mantenerlo de manera ininterrumpida hasta la finalización de la lactancia materna exclusiva.

Sin embargo, hasta la fecha, el resultado ofrecido por diferentes metaanálisis sobre el efecto de la suplementación con yodo en el embarazo ha mostrado resultados bastante dispares, probablemente justificados por la gran heterogeneidad en el diseño de los estudios y en la forma de cuantificar el efecto de la suplementación (Tabla 5).

Tabla 5. Revisión de diferentes metaanálisis sobre el efecto de la suplementación con yodo.

Autor	Año	Nº estudios	Conclusiones	Beneficio
Skeaff SA	2011	8	Insuficiente calidad de la evidencia	-
Trumpff C	2013	5	Débil evidencia del beneficio	+
Bougma K	2013	24	Beneficio de 7,5 puntos de IQ	+++
Zhou SJ	2013	8	Insuficiente calidad de la evidencia	-
Taylor PN	2014	17	Mejoría de la función tiroidea Puede beneficiar la función cognitiva	++ (+)
Harding KB	2017	14	Se necesitan más estudios	-
Dineva M	2020	37	Insuficiente calidad de la evidencia	-
Nazeri P	2021	14	Mejora la situación nutricional de la madre y su descendencia. No hay evidencias de mejora en el crecimiento o en el neurodesarrollo	++ -

*IQ: coeficiente intelectual

2.3. ¿Cuáles son los errores más comunes y las falsas creencias del uso de suplementos de yoduro potásico?

1. *Los suplementos de yodo solo son útiles en el primer trimestre*: el aporte de yodo es necesario a lo largo de todo el embarazo, porque los requerimientos de yodo están aumentados hasta el final de la gestación. De hecho, la transferencia materno-fetal de hormonas tiroideas no se interrumpe en el segundo y tercer trimestres.
2. *La suplementación es incompatible con el uso de levotiroxina (LT4)*: la guía ATA 2017 expone que no es necesario iniciar la suplementación con yodo en mujeres que ya toman LT4. (**Recomendación débil, evidencia baja**) (10). Esta afirmación se basa en que, según la ATA, ya no es necesario ese sustrato (yodo) para la formación de hormona. Sin embargo, el yodo sigue siendo necesario para sintetizar hormonas tiroideas por el resto de parénquima funcionante en la mujer (54), especialmente en los casos de hipotirodismo subclínico (HSC), donde solo se aporta farmacológi-



camente una parte de los requerimientos hormonales. Además la cantidad de yodo metabolizado de la LT4 no es suficiente para cubrir las necesidades del tiroides fetal (55).

3. *El uso de suplementos yodados falsea la prueba del talón en los recién nacidos:* la alteración de la prueba del talón sucede por exposición a desinfectantes o contrastes radiológicos, cuya concentración de yodo es, al menos, 500 veces superior a la dosis de yodo contenida en un comprimido de yoduro potásico (ver apartado 1.3).
4. *La medición de la yoduria permite saber si existe déficit de yodo:* aunque la determinación de la concentración de yodo en orina (yoduria) continúa siendo la prueba de referencia para valorar el estado nutricional de yodo en una determinada población, su valor como prueba diagnóstica de aplicación individual es inadecuada. La excreción de yodo en orina, ya sea en una muestra casual de orina o en una recogida de 24 horas, está sometida a una enorme variabilidad intraindividual, ya que las fluctuaciones diarias de excreción de yodo en cada sujeto no permiten establecer ningún tipo de diagnóstico.
5. *Los complejos polivitamínicos son más eficaces como vehículo de aporte de yodo que los suplementos de yoduro potásico.* La eficacia de los complejos polivitamínicos es menor, ya que la dosis de yodo que contienen es variable (52,53,56).
6. *La alergia a yodo/contrastes yodados contraindica la toma de suplementos:* los contrastes yodados tienen en su composición moléculas orgánicas en las que se ensamblan los átomos de yodo, y son precisamente estas moléculas las que generan anafilaxia. Los suplementos contienen yoduro potásico inorgánico que no provoca reacción alérgica (54).

En los casos de hipertiroidismo por la enfermedad de Graves-Basedow debería reducirse el aporte de yodo, por lo que se aconseja suspender la sal yodada y evitar la suplementación con yodo (54). La actitud frente a un bocio multinodular va en el mismo sentido, especialmente si la mujer procede de una zona con yododeficiencia. Aunque el riesgo de que el bocio multinodular genere un hipertiroidismo se ha asociado a gente mayor y, especialmente, después de campañas de yodación, no hay estudios sobre el posible impacto de la suplementación con yodo en mujeres jóvenes en esta situación. Los riesgos que puede suponer el hipertiroidismo y el ulterior tratamiento con anti-tiroideos, apoyan más la opción de no suplementar (54).

2.4. ¿Se recomienda suplementación farmacológica durante el posparto y la lactancia?

Uso de suplementos yodados en el posparto y lactancia

En aquellas mujeres en las que se han administrado suplementos farmacológicos de yoduro potásico o complejos polivitamínicos conteniendo yodo durante el embarazo, la indicación de mantenerlos tras el parto vendrá condicionada por el tipo de lactancia que la madre adopte.

- En las madres que optan por una lactancia artificial, no son necesarios los suplementos de yodo, puesto que la transferencia al bebé queda permanentemente interrumpida.
- En los casos de lactancia mixta (materna-artificial), debe advertirse que las leches de fórmula ya contienen yodo, por lo que el mantenimiento/suspensión de los suplementos de yodo en la madre dependerá de la proporción de leche materna que consuma el bebé. Cuanta más lactancia materna, mayores necesidades de yodo en la madre y más dependerá el bebé de este aporte (57).
- En el caso de lactancia materna exclusiva en madres que toman suplementos yodados, estos deben mantenerse todo el tiempo que persista la lactancia materna exclusiva y se suspenderán cuando el bebé inicia la alimentación complementaria (alrededor de los 6 meses posparto).



El uso de suplementos de yodo en la madre durante el periodo de lactancia ha demostrado ser efectivo para garantizar el aporte de yodo adecuado a los requerimientos nutricionales del bebé amamantado (58,59), al tiempo que reduce sustancialmente la aparición de patología tiroidea en los bebés (60).

2.5. ¿Por qué debe evitarse el empleo de antisépticos yodados durante el embarazo?

El yodo está presente en los organismos vivos en cantidades muy pequeñas, de ahí que se denomine también oligoelemento o micronutriente. Además, existe un rango de concentración para cada oligoelemento donde la respuesta fisiológica es óptima.

Los antisépticos yodados contienen dosis elevadas de yodo que exceden con mucho, las concentraciones admitidas para este elemento (Tabla 6).

Tabla 6. Contenido den yodo de diferentes productos.

Compuesto	Contenido en yodo	Contenido en yodo respecto a 150 µg (recomendación de ingesta diaria en población adulta)
Sal yodada	60 µg/g	x 0,4
Povidona yodada	1.00.000 µg/ml	x 670
Solución de lugol	126.000 µg/ml	x 840
Contraste radiológico	300.000 µg/ml	x 2000

Adaptado de Morreale de Escobar 2005 (40)

La exposición del organismo a dosis elevadas de yodo provoca un bloqueo transitorio de la glándula tiroides (conocido como efecto Wolff-Chaikoff), determinando un estado de hipotiroidismo transitorio de duración e intensidad variables, dependiendo de la dosis administrada y del estado de función tiroidea previo (61).

Las personas crónicamente deficitarias en yodo son más susceptibles a sufrir este bloqueo, que será más intenso y prolongado cuanto mayor haya sido el grado de yododeficiencia previo (62).

3. HIPOTIROIDISMO

3.1. ¿Es preciso realizar un control pregestacional de las mujeres con hipotiroidismo?

Las mujeres en edad fértil con un hipotiroidismo conocido deben planificar su embarazo, para reducir la tasa de complicaciones. De hecho, la falta de ajuste de su medicación aumenta significativamente el riesgo de aborto (63).

La recomendación de la guía ATA es: "En mujeres con hipotiroidismo tratado y deseo de gestación debe realizarse un control de TSH preconcepcionalmente. Se recomienda una concentración de TSH < 2,5 mU/l. (Recomendación fuerte, evidencia moderada) (10).

¿Por qué un límite de 2,5 mU/l en la pregestación de las mujeres hipotiroideas cuando el punto de corte en las gestantes eutiroideas es de 4,0 mU/l? Pues porque en este caso, en lugar de optar por una estrategia conservadora, la ATA recomienda un control estricto, con dosis que garanticen que la glándula tiroidea (que ya se sabe que es insuficiente), pueda hacer frente al aumento de los requerimientos hormonales, sin que aumente el riesgo de aborto o se agrave el hipotiroidismo.



La estrategia de control pregestacional en mujeres con hipotiroidismo incluye (64):

- Solicitar TSH.
- Ajustar dosis de LT4 hasta conseguir una TSH < 2,5 mU/l.
- Insistir en evitar o posponer el embarazo hasta alcanzar este objetivo.
- Una vez conseguido el embarazo, se recomienda consultar al médico en el momento de confirmación del embarazo (test de gestación positivo) para nuevo control analítico y ajuste de dosis si fuese necesario. (**Recomendación fuerte, evidencia alta**) (10).

3.2. ¿Cómo debería ser el manejo de las gestantes con un hipotiroidismo clínico? (Incluyendo las diagnosticadas previamente al embarazo).

El hipotiroidismo clínico (TSH > 10 mU/l o TSH > 4,0 mU/l o TSH > RR percentil 95 con T4 baja) se asocia múltiples complicaciones maternas (aborto, anemia materna, hipertensión y preclampsia, *abruptio placentae*, amenaza y parto pretérmino) hemorragia posparto y otras) (65) y fetales o neonatales (muerte intraútero, bajo peso al nacer, distrés respiratorio neonatal) (66). Pero, sin duda, la consecuencia más evidente del hipotiroidismo clínico es la afectación en el neurodesarrollo, con una caída en casi 7 puntos del cociente intelectual (IQ) de los hijos de madres con hipotiroidismo clínico no tratado (67).

Por todo ello, a día de hoy no se considera ético dejar sin tratamiento a las gestantes con un hipotiroidismo clínico. Ahora bien, existen claras diferencias entre las gestantes con hipotiroidismo previo al embarazo y las que se diagnostican durante la gestación (cribado ya sea universal o dirigido) (Tabla 7).

Monitorización del tratamiento:

- Se realizará mediante determinaciones seriadas de TSH.
- La primera determinación debe hacerse en el momento en que se confirme el embarazo (test de embarazo positivo).
- La periodicidad del control se realizará sobre las 4 semanas. Periodos más cortos pueden inducir sobretatamiento (68).
- Una vez alcanzado el objetivo terapéutico de TSH < 2,5 mU/l (o en la mitad inferior del rango de referencia para cada trimestre) los controles de TSH pueden hacerse cada 4 semanas, hasta llegar a la semana 20 y, al menos otra vez, antes de la semana 30 (**Recomendación fuerte, evidencia alta**) (10).
- En caso de suplementación con hierro, debido a la interferencia sobre la absorción de la LT4, pueden considerarse las siguientes opciones: la más habitual, establecer una separación mínima de 4 h entre la toma del hierro y de la LT4. Otra opción sería considerar el cambio de la LT4 a forma de solución, que ha demostrado minimizar la interferencia por el hierro (69).
- Confirmar siempre la necesidad de que la ingesta de la LT4 sea 30 minutos antes del desayuno para evitar una disminución de su absorción. En caso de vómitos matinales frecuentes, aconsejar de tomar la LT4 después de cada episodio.

3.3. ¿Cómo debería ser el manejo de las gestantes con un hipotiroidismo subclínico?

El HSC se define como la presencia de una TSH elevada con valores normales de T4 libre (T4L). Su prevalencia viene marcada por el punto de corte para TSH sérica que utilizemos como límite superior de la normalidad. Por eso se insiste tanto en la importancia de establecer rangos de referencia ajustados para cada población, para que cada laboratorio pueda establecer de manera autónoma lo que va a considerar como normal y como patológico.

Según las diferentes series, la prevalencia de HSC oscila entre el 5-15% de la población gestante.

Tabla 7. Manejo del hipotiroidismo clínico.

HIPOTIROIDISMO CLÍNICO TSH > 10 mU/l TSH > 4 mU/l con T4 baja TSH > 95th RR con T4 baja			
	Conocido antes de la gestación		Diagnosticado en la gestación
	Bien controlado	Mal controlado	
En precepción	Evitar embarazo hasta alcanzar una TSH < 2,5 mU/l	No control preconcepcional, no cumplidoras de tratamiento o escasa respuesta al incremento de dosis	No hay suficiente evidencia para establecer un cribado de disfunción tiroidea preconcepcional (Lima J 2020) a excepción de las mujeres con historia de infertilidad (70).
Iniciada gestación	Los requerimientos de tiroxina aumentan desde las 4-6 semanas.	El incremento de dosis en mujeres con hipotiroidismo no controlado en el primer trimestre disminuye el riesgo de pérdida fetal (71).	Aproximadamente el 0,65% de las embarazadas teóricamente sanas presentan un hipotiroidismo clínico no conocido, que solo puede detectarse mediante cribado (26)
Premisas	Aunque la ATA recomienda aumentar la dosis de LT4 en un 20-30% en el momento de la confirmación de embarazo (Recomendación fuerte, evidencia alta) (7), el incremento de dosis tendrá mucho que ver con la etiología del hipotiroidismo, y con el nivel de TSH preconcepcional (72). Pacientes con una tiroidectomía o con una ablación tiroidea, requerirán dosis más altas que las de un hipotiroidismo autoinmune (73).	No existe una recomendación estándar para este grupo de pacientes.	Los factores que determinan la dosis apropiada al inicio son: - Edad gestacional en el momento del diagnóstico. - Etiología y severidad del Hipotiroidismo.
Plan	*Si antes de la gestación la TSH está entre 2,5 y 4 mU/l o entre 2,5 mU/l y 95 th RR aumentar dosis de LT4 en: - Hipotiroidismo primario autoinmune: ↑25-30% (doblar dosis 2 días por semana) (68) - Hipotiroidismo por ablación: ↑40-45% (doblar dosis 3 días por semana) (68) *Si antes de la gestación la TSH está entre 5 th R < 1,2 mU/l, no modificar la dosis (74) Control cada 4 semanas hasta alcanzar TSH < 2,5 mU/l	*Algunos autores proponen duplicar la dosis habitual de LT4 3 días a la semana (aumento alrededor del 40%) y titular cada 4 1-2 semanas hasta alcanzar la TSH < 2,5 mU/l (68).	*Empezar con una dosis calculada, a razón de 2,3 µg/Kg/día de la T4 por Kg de peso (75) En pacientes con Hipotiroidismo Clínico severo (TSH> 10 mU/l) puede administrarse al inicio una dosis superior (hasta el doble) de lo calculado, con objeto de normalizar cuanto antes el depósito extratiroideo de tiroxina (76)

En el caso del hipotiroidismo clínico existe un consenso generalizado sobre su repercusión negativa y la obligación de tratar. Por el contrario en el caso del hipotiroidismo subclínico, su asociación con complicaciones materno-fetales y la recomendación o no de tratamiento es mucho más controvertida (34).



Dificultades para un manejo correcto del hipotiroidismo subclínico en la mujer embarazada

- En primer lugar, en los últimos 10 años se han publicado 5 guías diferentes sobre manejo de la disfunción tiroidea en el embarazo: ATA 2011; Endocrine Society 2012; European Thyroid Association (ETA 2014); ATA 2017 y ACOG 2020. La sucesión de guías, lejos de haber sido útil, ha contribuido a aumentar la confusión, ya que se han modificado criterios diagnósticos determinantes: el cambio de un punto de corte de TSH de 2,5 mU/l a 4,0 mU/l en primer trimestre, ha tenido un enorme impacto (77).
- Al mismo tiempo, cada una de estas guías ha tenido una recomendación distinta para el HSC:
 - ATA 2011: debe tratarse el HSC con anti-TPO positivos. No hay evidencias para recomendar o rechazar el tratamiento el HSC cuando los anticuerpos son negativos.
 - Endocrine Society 2012: recomienda el tratamiento del HSC en todos los casos, con anti-TPO tanto positivos como negativos.
 - European Thyroid Association 2014: debe tratarse el HSC (con independencia del estado de autoinmunidad).
 - ATA 2017: en caso de TSH > 2,5 mU/l recomienda solicitar los anticuerpos anti-TPO y en caso de ser positivos, debe considerarse el tratamiento con LT4. En este caso, se antepone el criterio de la autoinmunidad sobre el criterio del punto de corte.
- Aún cuando la guía ATA realizó unas recomendaciones en 2017, es precisamente en el HSC donde la ingente cantidad de trabajos publicados recientemente hace que la información recogida en la guía haya quedado algo desfasada (20).
- El grupo de gestantes entre 2,5 y 4,0 mU/l es enormemente heterogéneo: desde gestantes rigurosamente sanas, hasta gestantes con malos antecedentes obstétricos y/o elevados títulos de anticuerpos antitiroideos. Resulta muy complejo establecer un grado de evidencia cuando se clasifican dentro de un mismo grupo perfiles de pacientes sustancialmente distintos.
- En muchos trabajos no se ha tenido en cuenta el papel de la autoinmunidad tiroidea (no se han medido anticuerpos antitiroideos). Sin embargo, en la actualidad parece claro que gran parte de las complicaciones atribuidas al HSC van, en su mayor parte, ligadas a un estado de autoinmunidad tiroidea (positividad de anticuerpos antitiroideos).
- Finalmente, hay que contar con que en todos los algoritmos de diagnóstico publicados hasta la fecha no siempre se ha recogido la visión del obstetra y se han centrado más en identificar patología tiroidea. Sin embargo, al tratarse de población gestante, el objetivo final debería ser detectar aquella patología tiroidea susceptible de provocar complicaciones maternas y/o neonatales. Es decir, deberían separarse las estrategias de detección y adaptarlas específicamente para poblaciones de alto y bajo riesgo obstétrico.
- Por último, cuando se revisan los grandes trabajos de intervención con LT4 que han fracasado a la hora de prevenir eventos perinatales adversos (78,79), se comprueba que existe una instauración del tratamiento, significativamente más allá del primer trimestre. Sin embargo, resulta sorprendente que el algoritmo propuesto por la ATA sigue recomendando la secuencia escalonada de petición de pruebas que, en la práctica clínica, supone un retraso considerable para obtener el diagnóstico e instaurar tratamiento, impidiendo así la prevención de aborto. Así mismo prevenir cualquier otra repercusión adversa en la programación fetal.

Circunstancias para decidir el tratamiento del HSC

Por todo ello, quizás las recomendaciones a favor y en contra del tratamiento deben aplicarse de una forma individualizada, teniendo en cuenta los pros y contras del tratamiento (Tabla 8).

Tabla 8. Indicaciones de tratamiento con levotiroxina (LT4) durante el embarazo, teniendo en cuenta los principales resultados (maternos y neonatales) (34)

	Recomendación	Pros	Contras
Resultados maternos			
TPO positivos			
TSH > 10 mU/l	LT4 está fuertemente recomendada.	El tratamiento del hipotiroidismo clínico reduce el riesgo de complicaciones obstétricas.	Ninguna.
TSH 4,0 - 10,0 mU/l	LT4 está recomendada.	El tratamiento de este grupo reduce las complicaciones y evita la progresión a hipotiroidismo clínico.	La terapia con LT4 debe ser monitorizada para evitar sub/hipertratamiento.
TSH 2,5 - 4,0 mU/l	Puede considerarse el tratamiento con LT4.	El tratamiento debe restringirse a situaciones de alto riesgo como infertilidad o aborto recurrente (evidencia débil para parto pretérmino).	La recomendación de tratamiento es débil. Alto riesgo de sobretratamiento. No evidencia de efectividad para: Diabetes gestacional, enfermedad hipertensiva o restricción de crecimiento fetal.
TSH < 2,5 mU/l	LT4 no está recomendada.	El tratamiento debe restringirse a situaciones de alto riesgo como infertilidad, reproducción asistida o aborto recurrente y considerado de forma individualizada.	No hay evidencia de que el tratamiento con LT4 mejore la tasa de fertilidad y no ha demostrado reducir la tasa de abortos en este grupo (80).
TPO negativos			
TSH > 10 mU/l	LT4 está fuertemente recomendada.	Es considerado un hipotiroidismo clínico.	La calidad de la evidencia es baja.
TSH 4,0 - 10,0 mU/l	LT4 está recomendada.	El riesgo es similar al del HSC con TPO positivos cuando la TSH está entre 5-10 mU/l.	El tratamiento debe ser considerado con cautela en ausencia de rangos de referencia propios.
TSH 2,5 - 4,0 mU/l	El tratamiento con LT4 no debe usarse.	Pueden usarse bajas dosis de LT4 en mujeres sometidas a fecundación in vitro o inyección intracitoplasmática, con objeto de conseguir una TSH < 2,5 mU/l (70).	No hay evidencia de que el tratamiento con LT4 mejore la tasa de fertilidad en mujeres eutiroides y anti-TPO negativas.
TSH < 2,5 mU/l	No se recomienda tratamiento con LT4.	Ninguna.	Fuerte recomendación en contra del uso de LT4 en esta situación. Potenciales riesgos de uso yatrogénico de LT4 en el embarazo: -Restricción de crecimiento. -Morfología anormal del cerebro en niños.

Tabla 8. Indicaciones de tratamiento con levotiroxina (LT4) durante el embarazo, teniendo en cuenta los principales resultados (maternos y neonatales) (34) (continuación)

Función cognitiva de la descendencia			
TSH > 10 mU/l	LT4 está fuertemente recomendada.	Niveles altos de TSH materna no tratados se asocian a bajo cociente intelectual, independiente del test.	La efectividad del tratamiento con LT4 está limitada a una intervención precoz (durante primer trimestre).
TSH 4,0 - 10,0 mU/l	LT4 está recomendada.	El tratamiento precoz con LT4 puede mejorar la función cognitiva en la descendencia.	La efectividad del tratamiento con LT4 no se ha demostrado de manera concluyente en términos de resultados cognitivos.
TSH 2,5 - 4,0 mU/l	El tratamiento con LT4 no debe usarse.	Ninguna.	Alto riesgo de sobretratamiento. No evidencia de efectividad en resultados cognitivos.
TSH < 2,5 mU/l	No se recomienda tratamiento con LT4.	Ninguna.	Fuerte recomendación en contra del uso de LT4 en esta situación. Potenciales riesgos de sobretratamiento con LT4 en el embarazo: -Restricción de crecimiento fetal. -Morfología anormal del cerebro en niños.

En caso de decidir tratar el hipotiroidismo subclínico, la ATA (10) recomienda tratar, de forma genérica, con 50 µg de LT4N a la mayoría de los casos. El estudio de Abalovich (75) obtiene buenos resultados con dosis superiores:

- TSH entre 2,5 mU/l y límite superior de RR, iniciar con 1,2 µg/kg/día de LT4.
- TSH entre límite superior de RR y 10 mU/l, iniciar con 1,4 µg/kg/día de LT4.

Monitorización del tratamiento:

- Se realizará mediante determinaciones seriadas de TSH.
- La monitorización de TSH está indicada en todas las pacientes que:
 - Reciben tratamiento sustitutivo con LT4.
 - Aquellas que no reciben tratamiento, pero presentan riesgo de desarrollar un hipotiroidismo: hemitiroidectomía previa o en pacientes con anti-TPO positivos y función tiroidea normal (**Recomendación fuerte, evidencia alta**) (10).

No hay ningún dato que sugiera que las mujeres con un hipotiroidismo, clínico o subclínico, adecuadamente tratado tengan un riesgo aumentado de complicaciones obstétricas. Consecuentemente, no hay indicación de ningún examen obstétrico adicional o vigilancia especial en las mujeres hipotiroideas que están tratadas y monitorizadas de manera correcta (**Recomendación fuerte, evidencia moderada**) (10).

Evidencias en materia de hipotiroidismo:

- Todas las mujeres con hipotiroidismo clínico deben recibir tratamiento (**Recomendación fuerte, evidencia moderada**) (10) La evidencia será moderada siempre porque no puede, éticamente, compararse el efecto del tratamiento con la ausencia de tratamiento (81).

- El tratamiento recomendado para el tratamiento del hipotiroidismo materno es la administración de LT4 vía oral (**Recomendación fuerte, evidencia baja**) (10).
- En el caso del HSC, deberemos recomendar una valoración personalizada de cada paciente, teniendo en cuenta (82):
 - El estado de autoinmunidad (anticuerpos positivos o negativos).
 - Los antecedentes obstétricos de riesgo:
 - Infertilidad previa.
 - Técnica de reproducción asistida.
 - Abortos recurrentes.
 - Antecedente de muerte fetal intraútero.
 - Parto pretérmino en embarazo previo.
 - El grado de evidencia disponible.

Por todo ello, en la actualidad urge la necesidad de actualizar las guías de práctica clínica (20) o, al menos, cuestionar su validez, no solo a la hora de identificar patología, sino también de marcar las pautas de actuación necesarias para prevenir eventos perinatales adversos.

Si el objetivo final de las guías en vigor es mejorar el pronóstico reproductivo de las mujeres, será del todo necesario incorporar variables obstétricas que están ausentes a día de hoy.

3.4. ¿Cuál sería la actitud después del parto en el control y tratamiento del hipotiroidismo?

Es preciso garantizar un control de la función tiroidea después del parto, por lo que deben arbitrarse medidas según las características de cada centro para que ello se lleve a cabo. Dependiendo de si se trata de un hipotiroidismo clínico o subclínico y de la dosis de LT4 que haya requerido para su control, habrá grandes diferencias en el plan a seguir. Probablemente, de toda la bibliografía publicada, el esquema más acertado sea el de Stagnaro-Green (83) (Tabla 9).

Tabla 9. Tratamiento del hipotiroidismo en el posparto

Diagnóstico	Recomendación posparto	Control posparto
Hipotiroidismo clínico	*2/3 de la dosis final de LT4 alcanzada en el embarazo. *En caso de tiroiditis de Hashimoto, valorar mantener en un 20% más de LT4 respecto a la dosis pregestacional (84).	6 semanas.
Hipotiroidismo subclínico Anticuerpos positivos	*1/2 de la dosis final de LT4 alcanzada en el embarazo.	6 semanas.
Hipotiroidismo subclínico Anticuerpos negativos	*Si la última dosis era: - 25 µg/día: suspender. - 50 µg/día: reducir a 25 µg/día. - 75-100 µg/día: reducir a 50µg/día. - > 100 µg/día: reducir 25 µg cada semans hasta llegar a 50 µg/día como dosis final.	6 semanas. 6 semanas. Cada 6 semanas hasta control.

3.5. La hipotiroxinemia aislada durante el embarazo ¿debería ser tratada farmacológicamente?

La hipotiroxinemia materna aislada se trata de un hallazgo analítico, ya que no puede detectarse salvo que se soliciten TSH y T4L de manera conjunta.

Esta situación bioquímica (no produce síntomas) es relativamente frecuente en áreas geográficas de yododeficiencia y en gestantes obesas o expuestas a contaminantes ambientales (85,86). Sin embargo, el interés clínico de la hipotiroxi-



nemia materna aislada radica en su implicación en el neurodesarrollo del feto. Debe recordarse que el cerebro fetal, especialmente en el primer trimestre, depende de la transferencia materna de T4 (87); por lo que la asociación entre hipotiroxinemia materna y alteraciones neurológicas en la descendencia es plausible (88).

Sin embargo, también en el caso de la hipotiroxinemia materna aislada, existen discrepancias de manejo entre las guías vigentes:

- Endocrine Society (8): aun cuando no nombra expresamente la hipotiroxinemia materna como entidad clínica, sí realiza las siguientes afirmaciones:
 - Los niveles maternos de T4L bajos durante el primer trimestre se asocian a puntuaciones más bajas en los test de desarrollo cognitivo en los hijos.
 - El manejo de estas pacientes es controvertido y requiere estudios adicionales. Sin embargo, en su opinión, puede iniciarse el tratamiento sustitutivo parcial a juicio del clínico, con monitorización continua.
- European Thyroid Association (ETA) (9), señala:
 - La hipotiroxinemia materna se asocia con empeoramiento del desarrollo neuropsicológico en la descendencia.
 - No está indicado el cribado para detectar específicamente hipotiroxinemia.
 - Hasta la fecha no hay ningún estudio de intervención que haya demostrado la efectividad del tratamiento de la hipotiroxinemia a la hora de prevenir complicaciones obstétricas.
 - Sin embargo, el tratamiento con LT4 puede considerarse en la hipotiroxinemia materna detectada en el primer trimestre debido a su asociación con afectación neurológica en los niños.
- American Thyroid Association (ATA) (10):
 - La hipotiroxinemia materna aislada no debe ser tratada de forma rutinaria en la gestación (**Recomendación débil, evidencia baja**) (10).

En resumen:

- La hipotiroxinemia materna en el primer trimestre de gestación compromete el aporte de tiroxina que el feto necesita para un correcto desarrollo neurológico.
- Sin embargo, ningún estudio publicado hasta la fecha ha demostrado la efectividad del tratamiento con LT4 para mejorar el cociente intelectual en la descendencia (78,79).
- Dado que, en nuestro medio, la causa más frecuente de hipotiroxinemia materna es la deficiencia nutricional de yodo, se recomienda suplementar precozmente con yodo como primera medida de prevención de la hipotiroxinemia materna (89).

4. HIPERTIROIDISMO

El hipertiroidismo es una patología bastante menos frecuente que la hipofunción tiroidea. Teniendo en cuenta el metaanálisis más reciente con datos obtenidos de países europeos, la prevalencia es del 0,75% en la población general, con una tasa de incidencia de 51 casos por 100.000 habitantes por año (90). En mujeres gestantes, el hipertiroidismo clínico está presente entre el 0,1 y 0,4% de los embarazos (91). La enfermedad de Graves puede alcanzar al 0,2% de las gestantes, mientras que el hipertiroidismo gestacional transitorio entre el 1 y el 3%.

En el caso de las mujeres en edad fértil los puntos de mayor interés son:



- En las mujeres con hipertiroidismo conocido es necesaria una planificación del embarazo, consensuada con endocrinólogo y ginecólogo, seleccionando el momento de mayor estabilidad de la enfermedad.
- Es completamente necesario distinguir de manera correcta el hipertiroidismo clínico de formas transitorias y benignas de hiperfunción tiroidea (tales como el hipertiroidismo gestacional transitorio y la hiperémesis gravídica), cuyo pronóstico y manejo terapéutico es muy diferente.
- Tanto el hipertiroidismo conocido preconcepcionalmente y como el que debuta o se diagnostica por primera vez en el embarazo (ver apartado 4.2) requiere una derivación inmediata al endocrinólogo. El tratamiento y programa de seguimiento de pacientes hipertiroides requiere un abordaje multidisciplinar en el que el endocrinólogo selecciona y ajusta el tratamiento más adecuado a cada caso y el obstetra lleva a cabo las medidas de monitorización del feto necesarias en este tipo de pacientes (92).
- El hipertiroidismo (fundamentalmente debido a enfermedad de Graves) no tratado o tratado de manera incorrecta se asocia a numerosas complicaciones tanto en mujeres embarazadas, como fuera del embarazo (93,94). Es completamente necesario identificar y tratar de manera correcta el hipertiroidismo en la edad fértil y, en su defecto, en las etapas más precoces de la gestación.

4.1. ¿Cómo distinguir la hiperémesis gravídica/hipertiroidismo transitorio gestacional de la enfermedad de Graves?

Dado que el hipertiroidismo clínico tiene un cortejo sintomático muy llamativo, es relativamente poco frecuente que se diagnostique por vez primera en el curso del embarazo.

No obstante, el hallazgo de una TSH por debajo del límite inferior de la normalidad en el primer trimestre del embarazo no es infrecuente y obliga a un diagnóstico diferencial rápido y claro.

La recomendación de la guía ATA ante el hallazgo de una TSH suprimida detectada en el primer trimestre (TSH por debajo del límite inferior del rango de referencia, o $< 0,1$ mU/l) debe realizarse:

- Una historia clínica.
- Una exploración física detallada.
- Determinación de T4L o T4 total.
- La medición de anticuerpos TSI (estimulantes del receptor de TSH) y la T3 total maternal pueden ser útiles para aclarar la etiología del hipertiroidismo (**Recomendación fuerte, evidencia moderada**) (10).

Las náuseas y los vómitos son muy frecuentes durante el primer trimestre de la gestación, pero suelen ser esporádicos y de poca relevancia. Solo en un porcentaje reducido de mujeres la clínica se asociará a una hiperémesis gravídica. Su origen está relacionado con un mayor aumento de la β -hCG en el primer trimestre y su presentación es más frecuente cuando ya hay historia previa o en casos de embarazo múltiple. La clínica de la enfermedad de Graves y la Hiperémesis gravídica puede solaparse, aunque hay elementos claros para su diagnóstico diferencial (Tabla 10) (95), especialmente la elevación de los TSI en el caso de la enfermedad de Graves. En la figura 2 se muestra el algoritmo diagnóstico. En la figura 3 se incluye algoritmo de manejo.

4.2. ¿Cómo se maneja la hiperémesis gravídica / hipertiroidismo transitorio gestacional?

Una vez descartada la positividad de los anticuerpos TSI, el pronóstico cambia sustancialmente y quedan claros varios aspectos:

- No está indicado el tratamiento con fármacos antitiroideos (**Recomendación fuerte, evidencia baja**) (10).
- No es necesaria la derivación a endocrinología.
- No se asocia a complicaciones maternas ni fetales.
- No están indicadas exploraciones complementarias de diagnóstico prenatal.

Tabla 10. Diagnóstico diferencial entre hipertiroidismo gestacional y enfermedad de Graves.

Hipertiroidismo gestacional	Enfermedad de Graves
TSI negativos.	TSI positivos.
Hiperémesis. Más frecuente en embarazo múltiple.	Con frecuencia bocio y puede haber síntomas oculares.
No síntomas antes del embarazo.	Probablemente, ya con síntomas antes del embarazo.
No historia familiar de enfermedad autoinmune.	Historia familiar de enfermedad autoinmune.
No necesidad de fármacos antitiroideos.	Necesidad de tratamiento con antitiroideos.
Usualmente autolimitados a partir del 2º trimestre.	Curso clínico variable, aunque suele mejorar durante el embarazo.

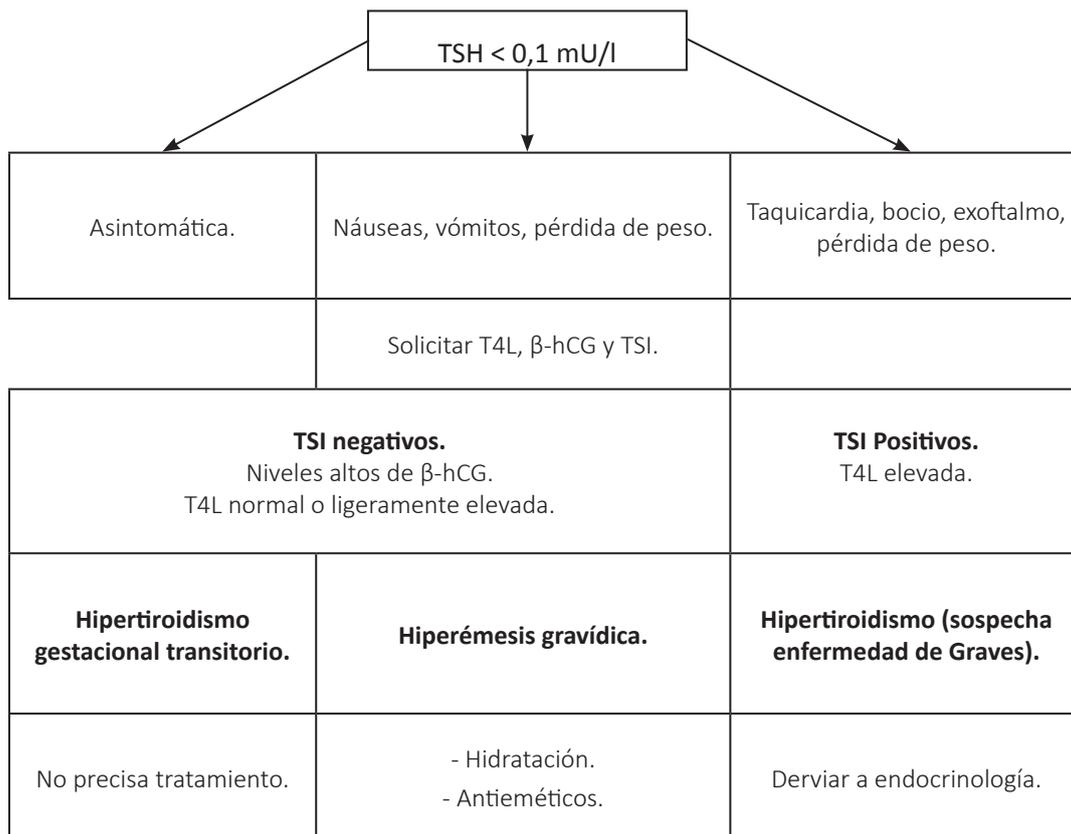


Figura 2. Diagnóstico diferencial de hiperfunción tiroidea en el primer trimestre.

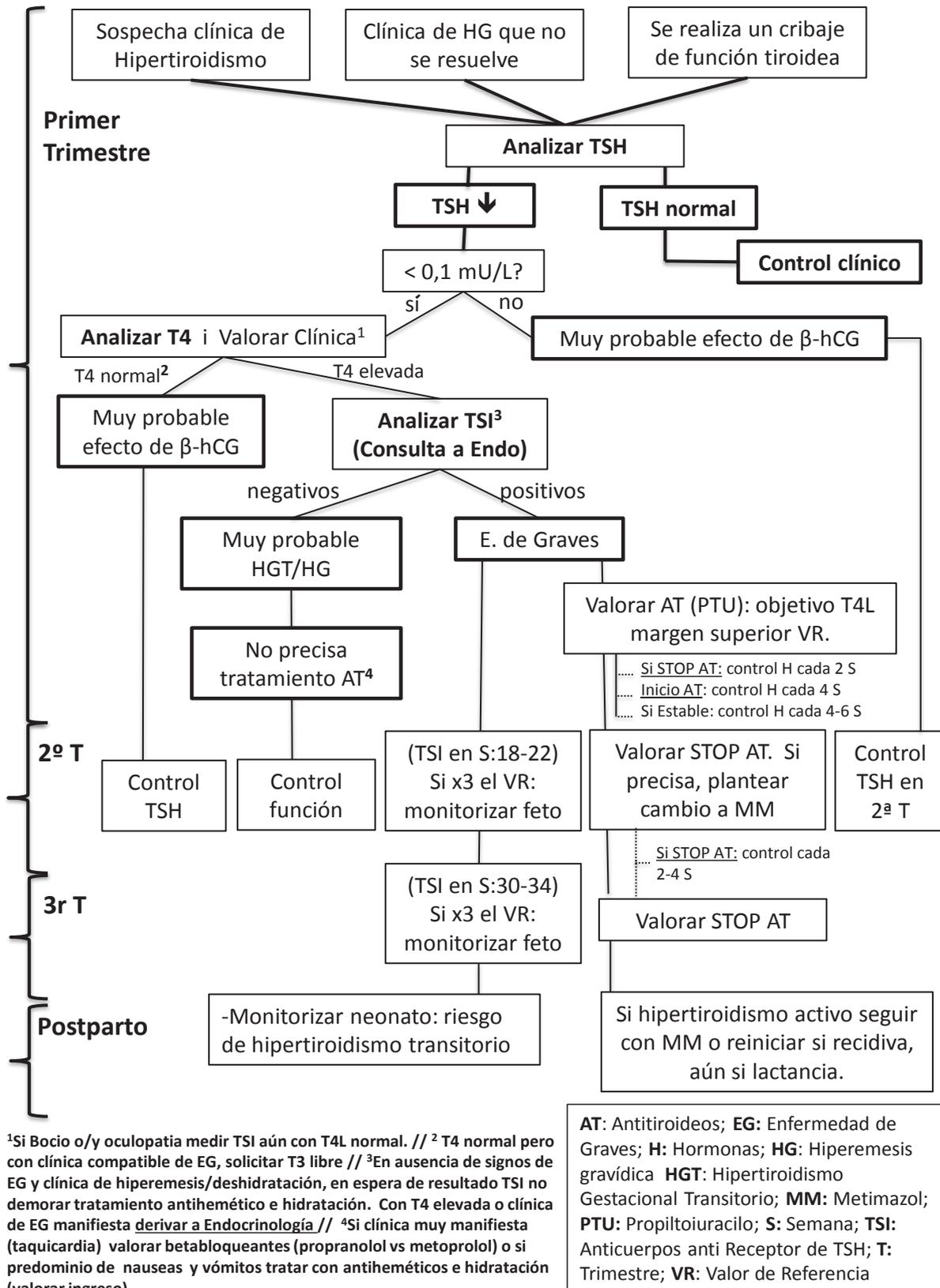


Figura 3. Diagnóstico y manejo del hipertiroidismo durante la gestación (basado en Alexander E K et al. ATA 2017) (10).



El hipertiroidismo gestacional transitorio es más frecuente en pacientes con títulos altos de β -hCG (embarazo múltiple, técnicas de reproducción asistida, primigestas, etc.) y en la mayoría de los casos no hay ningún tipo de sintomatología. Por tanto, no se requiere tratamiento, ni controles adicionales de función tiroidea y la alteración analítica se autolimita a partir del momento en que los títulos de gonadotrofina coriónica comienzan a descender, aproximadamente a partir del segundo trimestre.

En el caso de la hiperémesis gravídica, el tratamiento debe contemplar la hidratación, reposición de electrolitos y el uso de fármacos antieméticos. Igualmente, la mayor parte de los casos están autolimitados al primer trimestre de gestación y no precisan controles posteriores de función tiroidea. Aún cuando algunos casos de hiperémesis presentan una sintomatología muy florida que podrían confundir con un hipertiroidismo por enfermedad de Graves (pérdida de peso, taquicardia), existen diferencias sustanciales entre las manifestaciones clínicas de una y otra entidad (Tabla 11) y, la especificidad de los anticuerpos TSI resulta muy útil para aclarar la etiología del cuadro (10).

4.3. ¿Cómo se maneja el hipertiroidismo por enfermedad de Graves durante el embarazo?

4.3.1. Riesgos y valoración del hipertiroidismo

De todos los casos de hipertiroidismo, el 70-80% se deben a enfermedad de Graves (EG) (1). Se trata de una enfermedad autoinmune caracterizada por la producción de anticuerpos anti-receptor de TSH (TSI), que actúan estimulando al receptor de TSH y, con ello, desencadenan un aumento en la producción de hormonas tiroideas, tanto tiroxina (T4) como triyodotironina (T3).

El hipertiroidismo por EG representa una situación de riesgo obstétrico elevado, por múltiples razones:

- Por un lado, la actividad autoinmune de la enfermedad, así como la hiperestimulación de la función tiroidea que provoca, supone un importante riesgo (2-3 veces más) de complicaciones maternas (preeclampsia, insuficiencia cardíaca, ingreso en UCI); neonatales (desprendimiento de placenta, hipertiroidismo fetal y neonatal) (7) y también de un mayor riesgo para los hijos de epilepsia, síndrome de hiperactividad o déficit de atención (66).
- Por otro, el uso de fármacos antitiroideos tampoco está exento de riesgos, especialmente por su efecto teratogénico sobre el embrión y el feto.

De este modo, el primer paso es siempre insistir en la necesidad de un consejo reproductivo en etapa preconcepcional, con objeto de planificar el embarazo en el momento de estabilidad clínica más favorable (Tabla 10).

En función de la sintomatología, las alteraciones analíticas y la dosis de fármaco requerida, tendremos:

- a) Si existen condiciones favorables, valorar no tratar o la posible suspensión del tratamiento en pacientes estables. Los criterios que deben cumplirse para plantear una retirada del tratamiento antitiroideo se comentan en el siguiente subapartado.
- b) Cuando esté indicado el tratamiento antitiroideo, deberá utilizarse la mínima dosis posible de fármaco (**Recomendación fuerte, evidencia muy alta**) (10) que permita mantener los niveles de T4L en el límite alto de la normalidad. La función tiroidea debe evaluarse cada 4 semanas, para ajustar el tratamiento (**Recomendación fuerte, evidencia alta**) (10).
- c) Cuando una mujer inicia el embarazo en una situación de hipertiroidismo subclínico no precisa tratamiento ya que este no se ha asociado a una mayor morbilidad obstétrica ni fetal.
- d) En los casos de pacientes muy sintomáticas o que requieran altas dosis de antitiroideos, pueden plantearse:



- a. Asociar betabloqueantes (propranolol 10-40 mg/8h) durante cortos espacios de tiempo, entre 2 y 6 semanas (10). Los tratamientos prolongados se han asociado a restricción del crecimiento uterino, bradicardia fetal e hipoglucemia neonatal. Debe evitarse el uso del atenolol que se ha asociado directamente a restricción del crecimiento fetal (96).
- b. Cirugía (tiroidectomía): queda reservada para casos de efectos adversos a los antitiroideos (hepatotoxicidad, agranulocitosis) o que no haya respuesta a dosis elevadas de estos fármacos o ante la falta de adherencia (97). Se aconseja que se realice a finales del segundo trimestre.

4.3.2. Tratamiento del hipertiroidismo

Pautas del tratamiento antitiroideo

En los casos en que la retirada no sea posible o haya sido fallida, el tratamiento con fármacos antitiroideos (AT) requiere una serie de pautas:

- El fármaco de elección en primer trimestre es el PTU 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.
- La máxima dosis diaria recomendada de PTU es de 200 a 400 mg y de MMI de 10 a 20 mg. La razón de conversión MMI/PTU es 1:20, es decir: 5 mg/día de MMI equivalen a 50 mg/12 horas de PTU.

El objetivo del tratamiento antitiroideo en el embarazo es mantener los niveles de T4 en el límite alto de la normalidad.

Criterios para plantear la retirada del tratamiento antitiroideo

El uso de fármacos antitiroideos (MMI y, en menor medida, el PTU) se ha asociado a una larga lista de defectos congénitos: anomalías faciales (aplasia de cutis), atresia de coanas, atresia esofágica, onfalocele, entre otros (98). Por ello, siempre que sea posible, debería considerarse la opción de retirar la medicación antitiroidea en las mujeres con deseo gestacional o al inicio del embarazo. A medida que avanza la gestación se produce una cierta inmunotolerancia, que frecuentemente requerirá que se disminuyan las dosis de AT o que incluso se puedan llegar a suspender (entre el 30-40% de los casos) (99). Para retirar la medicación hay una serie de factores que predicen una retirada exitosa de los fármacos antitiroideos de manera preconcepcional o en primer trimestre (91):

- Bajas dosis de fármaco (5-10 mg/día de MMI o 50-200 mg/día de PTU).
- Anticuerpos TSI en suero en niveles bajos o indetectables.
- Niveles normales de TSH.
- Tratamiento con fármacos antitiroideos por más de 6 meses.
- No evidencia de oftalmopatía.
- Glándula tiroides pequeña.

En estos casos, lo ideal sería retirar la medicación. Si la mujer está embarazada realizar controles cada 2 semanas en el primer trimestre y cada 2-4 semanas en el 2º y 3.º trimestres. En situación de pregestación realizar un seguimiento durante 2 meses para confirmar que la retirada ha sido exitosa y la situación clínica es estable antes de recomendar el embarazo.



4.4. ¿Cuándo y cómo se monitoriza el bienestar fetal en caso de hipertiroidismo materno?

4.4.1. En cuanto al feto, caben distinguirse 2 escenarios de riesgo diferentes

a) **Efecto teratogéno de los fármacos antitiroideos:** la evidencia actual demuestra un riesgo de defectos congénitos asociados con el uso de MMI y que estas malformaciones pueden ser severas. Se necesitan más estudios para acabar de establecer el riesgo teratogénico del PTU (defectos circunscritos al área de cara y cuello y alteraciones genitourinarias) (92).

Es necesario tener en cuenta que en las gestantes tratadas con fármacos antitiroideos está indicado el despistaje precoz de alteraciones morfológicas mediante un diagnóstico prenatal de alta resolución. La monitorización fetal incluye un seguimiento ecográfico seriado.

b) **Situación metabólica de la madre:** durante el embarazo de la mujer hipertiroides controlada con tratamiento, el principal reto consiste en mantener un correcto balance entre el riesgo de hipertiroidismo en la madre, y el efecto de los fármacos antitiroideos. A partir del momento en que el tiroides fetal comienza a ser funcionante, será también vulnerable a cualquier estimulación o bloqueo, lo que afectará a su propia función desde el segundo trimestre de embarazo en adelante.

- Los anticuerpos TSI presentes en la circulación materna pueden atravesar la placenta e inducir hipertiroidismo fetal. El riesgo para el feto/neonato se incrementa especialmente en casos con concentraciones de TSI que triplican los valores de referencia.
- Los fármacos antitiroideos usados en el tratamiento también atraviesan la placenta y tienden a tener un efecto más fuerte en el feto que en la madre, bloqueando la producción hormonal por parte del tiroides fetal.
- Por último, estaría el reducido grupo de madres en las que ya se realizó un tratamiento definitivo (I (131) o tiroidectomía) en las que existe una situación metabólica de hipotirodismo (por destrucción de la glándula) pero con títulos variables de anticuerpos TSI circulantes que podrían provocar un hipertiroidismo fetal aislado. En estos casos, el riesgo de tener más elevados los TSI es mucho mayor en las mujeres que han seguido tratamiento con I (131). En esta situación particular, existe el riesgo de hipertiroidismo fetal en ausencia de hipertiroidismo en la madre. Solo en este supuesto podría estar indicado el uso combinado de fármacos antitiroideos y LT4: los antitiroideos para frenar el tiroides fetal y la LT4 para mantener a la madre eutiroidea. Así pues, en las mujeres que han recibido un tratamiento definitivo de la enfermedad de Graves, es imprescindible monitorizar la función tiroidea y los TSI en el momento de confirmarse el embarazo.

4.4.2. Controles de anticuerpos TSI durante el embarazo

El control y seguimiento de los anticuerpos TSI según el trimestre de gestación y su concentración se indican en la Tabla 11. Si en el 2º o 3.º trimestres los TSI están elevados por 3 veces el valor de referencia, existe un elevado riesgo de hipertiroidismo fetal, siendo preciso realizar una monitorización ecográfica.

Signos ecográficos de hipertiroidismo fetal (100):

- Frecuencia cardíaca fetal > 160 rpm.
- Bocio fetal (sugestivo de hipertiroidismo fetal si el Doppler abarca toda la glándula y sugestivo de hipotirodismo si la señal Doppler está confinada a la periferia de la glándula).
- Oligo/polihidramnios.
- Edad ósea avanzada (se puede detectar entre las 30 y 32 semanas).

Tabla 11. Control de los TSI durante la gestación

Trimestre	Los TSI	Acción
Primero	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Están bajos o indetectables → ✓ Están elevados → 	<ul style="list-style-type: none"> *Riesgo de hipertiroidismo fetal muy bajo. *Si TL4 normalizada, valorar reducir o suspender AT. No es preciso realizar más controles de TSI. *Si además T4L elevada, incrementar AT. *Realizar nuevo control a la semana 18-22.
Segundo	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Se negativizan ✓ Persisten elevados → ✓ Están elevados x3 el límite superior del valor referencia → 	<ul style="list-style-type: none"> * Si T4L normalizada, valorar reducir o suspender AT. *Control mensual de la función tiroidea. * Si además T4L elevada, incrementar AT. *Realizar nuevo control a la semana 30-34. *Si además T4L elevada incrementar AT. *<u>Monitorizar feto a partir de la 20-22 semanas (elevado riesgo de hipertiroidismo fetal).</u>
Tercero	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Están elevados x3 el límite superior del valor referencia → 	<ul style="list-style-type: none"> *<u>Monitorización ecográfica del feto (elevado riesgo de hipertiroidismo fetal).</u> *<u>Monitorización recién nacido</u> (riesgo muy alto de hipertiroidismo neonatal).

4.4.3. Control neonatal del hijo de madre con enfermedad de Graves

La guía ATA recomienda que, siempre que haya una historia de enfermedad tiroidea materna, el uso de agentes anti-tiroideos (PTU/MMI) durante el embarazo o positividad de los anticuerpos TSI, debe comunicarse al neonatólogo o pediatra del recién nacido (**Recomendación fuerte, evidencia moderada**) (10).

De igual manera, será la severidad de la enfermedad tiroidea materna y fetal la que determine el momento de la comunicación. En los casos graves, progresivos o enfermedad tiroidea de difícil manejo, esta comunicación debe establecerse antes del nacimiento y considerar la consulta con un endocrinólogo pediátrico. Para el resto de situaciones de enfermedad tiroidea, pueden comunicarse al neonatólogo en el momento del nacimiento o inmediatamente después del mismo (**Recomendación fuerte, evidencia moderada**) (10).

Lo ideal es realizar la determinación de anticuerpos TSI en sangre de cordón o lo más precozmente posible tras el parto.

- En aquellos niños en los que los TSI sean negativos, se consideran recién nacidos de bajo riesgo y no precisan seguimiento.
- En niños con TSI positivos al nacer, solo debe iniciarse el tratamiento cuando haya síntomas. La instauración de tratamiento en recién nacidos asintomáticos es controvertida (101).
- En casos con TSI positivos, si la madre ha seguido tratamiento con AT, puede que en las primeras horas la criatura se mantenga eutiroidea, apareciendo el hipertiroidismo entre los 3-5 días posteriores al parto. No obstante, la mayoría de los hijos de pacientes con enfermedad de Graves cursan con hipertiroidismo subclínico que suele autolimitarse a partir del 14 día del nacimiento (102).



La determinación de TSH y T4L en sangre de cordón no está indicada, porque no permite predecir el desarrollo del hipertiroidismo neonatal. En los recién nacidos con TSI positivos en sangre de cordón, se recomienda realizar estudio de función tiroidea en días 3-5 de vida (101).

4.5. ¿Cómo se controla la enfermedad de Graves en el posparto y durante la lactancia?

- Existe un riesgo de reactivación de la enfermedad de Graves en la madre tras el parto, cuando desaparece la inmunotolerancia del embarazo, especialmente entre los 4-12 meses posparto (103).
- El fármaco de elección en el posparto es el MMI, por el riesgo de hepatotoxicidad del PTU (104).
- La decisión de tratar el hipertiroidismo en las mujeres lactantes debe guiarse por los mismos principios que en la mujer no lactante, empleando la dosis mínima que consiga el control de los síntomas.
- El tratamiento con I (131) está contraindicado.
- El paso a la leche de los fármacos antitiroideos es muy bajo y no contraindica la lactancia (104). El tratamiento con AT tampoco se ha asociado a ninguna alteración en la función tiroidea ni mental de los hijos (105). De hecho, no se recomienda el control de función tiroidea en los lactantes (**Recomendación débil, evidencia moderada**) (10).

4.6. Deseo gestacional e hipertiroidismo, ¿una contraindicación?

No es una contraindicación absoluta pero la dificultad del manejo del hipertiroidismo durante la gestación y el riesgo que supone para el feto y el neonato lo desaconsejan, al menos hasta que la situación de hipertiroidismo esté controlada (10,106,107).

Ante una mujer con hipertiroidismo conocido que desea gestación, deben tenerse en cuenta una serie de factores a la hora de ofrecer un consejo reproductivo:

- Si está tomando o no fármacos antitiroideos [Metimazol (MMI); Propiltiouracilo(PTU)] y la dosis que precisa.
- Solicitar un estudio de función tiroidea que incluya TSH, T4L, T3 y anticuerpos TSI. Los TSI tienen una sensibilidad >95% para detectar enfermedad de Graves (108).

En mujeres hipotiroideas, tras haber seguido un tratamiento definitivo por enfermedad previa de Graves, deben seguirse las recomendaciones comentadas en el apartado 3.1. En esos casos, además de la función, deben vigilarse estrechamente los TSI a lo largo del embarazo, por riesgo de hipertiroidismo fetal debido a su paso transplacentario. Tras el tratamiento con I (131) debe esperarse un mínimo de 6 meses para una gestación.

En la Tabla 12 se muestran los diferentes escenarios posibles de hipertiroidismo

5. AUTOINMUNIDAD TIROIDEA EN GESTACIÓN Y POSPARTO

5.1. ¿La positividad de los anticuerpos antiperoxidasa, supone algún riesgo?

La presencia en sangre de anticuerpos antitiroideos, principalmente anti-peroxidasa tiroidea (anti-TPO) y anti-tiroglobulina (anti-Tg) refleja una mayor susceptibilidad de la glándula para sufrir patología tiroidea, ya que es un tiroides más vulnerable y propenso a desarrollar hipotiroidismo, hipertiroidismo (17) o tiroiditis (18) y, por otro lado, numerosos estudios demuestran la asociación de la autoinmunidad tiroidea (AIT) con un peor pronóstico reproductivo, desde infertilidad (19) y abortos recurrentes (20) hasta complicaciones obstétricas (21,22).

La guía ATA recomienda que, en aquellas mujeres embarazadas con anticuerpos antitiroideos positivos (aunque estuviesen eutiroideas antes del embarazo) deben medirse los niveles de TSH al inicio de la gestación y cada 4 semanas hasta la mitad del embarazo (**Recomendación fuerte, evidencia alta**) (10).

Tabla 12. Posibles escenarios en los casos con historia de hipertiroidismo por enfermedad de Basedow con deseo gestacional; MMI: Metimazol; PTU: Propil-tiouracilo).

En pregestación:	HIPERTIROIDISMO CONTROLADO	HIPERTIROIDISMO NO CONTROLADO
Perfil de paciente	Pacientes en remisión (que no precisan tratamiento) o que están estables con tratamiento antitiroideo (MMI/PTU) desde hace mínimo de 2 meses.	Pacientes que tienen mal control a pesar del tratamiento con antitiroideos o que requieren dosis muy elevadas de fármacos antitiroideos.
Hallazgo analítico	TSH, T4 y T3 en rangos normales o alterados mínimamente. TSI negativos o con títulos bajos.	TSH muy frenada. T4 y/o T3 elevadas TSI a títulos altos
Actitud a seguir	Confirmar eutiroidismo a los 2 meses.	Instaurar método anticonceptivo. Ajustar tratamiento: Si toma MMI valorar cambio a PTU; Incremento de dosis hasta lograr eutiroidismo.
Recomendación	Puede planificarse el embarazo. Valorar retirada de tratamiento con antitiroideos antes del embarazo o sustituir MMI por PTU.	No se recomienda embarazo. En caso de precisar dosis muy altas de antitiroideos, valorar tratamiento definitivo (tiroidectomía o ablación con I131).
En caso de embarazo	Valorar retirada de tratamiento en primer trimestre. En caso de tratamiento sustituir MMI por PTU. Mantener un control estricto ante posible reagudización (solicitar TSH, T4, T3 y TSI en el momento que se confirme el embarazo). No recomendada la suplementación con yodo.	Embarazo de alto riesgo. Cambiar inmediatamente el tratamiento con MMI por PTU. Monitorizar estrechamente al feto por: Riesgo de anomalías congénitas asociadas a fármacos antitiroideos y por riesgo de hipo/hipertiroidismo fetal. No recomendada la suplementación con yodo.

Autoinmunidad tiroidea y riesgo de aborto

Clásicamente se ha considerado que la presencia de autoinmunidad tiroidea (especialmente, anticuerpos anti-TPO positivos) era un factor independiente de riesgo de aborto (110,111).

La guía ATA 2017 afirma que hay insuficiente evidencia para determinar de manera concluyente, si el tratamiento con LT4 disminuye el riesgo de pérdida del embarazo en mujeres eutiroides, anti-TPO positivas que quedan embarazadas. No obstante, la administración de LT4 en dosis iniciales de 25-50 µg/día en gestantes eutiroides con anti-TPOs positivos y una historia previa de abortos recurrentes puede considerarse beneficiosa en comparación con los mínimos riesgos. (Recomendación débil, evidencia baja) (10).

Sin embargo, dos ensayos clínicos randomizados recientemente publicados no han demostrado beneficio del tratamiento precoz (desde etapa preconcepcional) con LT4 para reducir la tasa de subfertilidad o aborto recurrente en mujeres eutiroides y TPO positivas (80,112).

Por ello, la reciente Guía ETA 2021 de enfermedades tiroideas antes o durante la reproducción asistida plantea que: “En mujeres eutiroides con autoinmunidad tiroidea (anti-TPO o anti-Tg positivos) y TSH entre 2,51 y 4,0 mU/l, que consultan por subfertilidad, la recomendación de tratamiento con LT4 debe hacerse de manera individualizada, teniendo en cuenta: i) las causas ováricas de subfertilidad: insuficiencia ovárica primaria, reserva ovárica deficiente; ii) edad superior a 35 años; iii) historia de aborto recurrente o iv) altos títulos de anticuerpos antitiroideos” (Recomendación débil, evidencia baja) (70).



Autoinmunidad tiroidea y parto pretérmino

La asociación entre autoinmunidad tiroidea y riesgo de parto pretérmino se ha evidenciado en diferentes metaanálisis (110,113). Sin embargo, en el caso del parto pretérmino, la guía ATA se muestra reticente al uso de LT4: hay insuficiente evidencia para recomendar a favor o en contra de tratar con LT4 a gestantes eutiroideas, con anticuerpos antitiroideos positivos para prevenir el parto pretérmino (**No recomendación, evidencia insuficiente**) (10).

Autoinmunidad tiroidea y gestación incipiente

Diferentes trabajos han demostrado cómo la presencia de anticuerpos antitiroideos interfiere en el efecto supresor de la hormona β -hCG sobre la TSH en las etapas iniciales del embarazo (21,114), que se ha asociado a un mayor riesgo de parto prematuro en estas mujeres (22).

Autoinmunidad tiroidea e hipotiroidismo subclínico

Pero sin duda, la mayor repercusión de la presencia de anticuerpos antitiroideos circulantes, se produce en situaciones de hipotiroidismo subclínico (ver la tabla 8 en apartado de hipotiroidismo). De tal manera que la asociación entre HSC y complicaciones obstétricas y/o perinatales es más evidente en presencia de anti-TPOs circulantes (115).

De igual manera, el tratamiento con LT4 ha demostrado ser más efectivo en la reducción de complicaciones cuando se administra en pacientes con HSC y anti-TPO positivos (82).

Por todo ello, a día de hoy se recomienda el tratamiento con LT4 en las gestantes con anti-TPO positivos y TSH por encima del límite superior del rango de referencia ($o > 4,0$ mU/l en ausencia de rangos de referencia propios) (**Recomendación fuerte, evidencia moderada**) (10).

5.2. ¿En qué situaciones se recomienda la determinación de anticuerpos anti-TPO?

En la mujer gestante, la guía ATA recomienda la determinación de anti-TPO cuando la TSH sea superior a 2,5 mU/l al inicio del embarazo (10).

En la guía ETA 2021 de enfermedades tiroideas antes o durante la reproducción asistida, se plantea que “en todas las mujeres que consultan por infertilidad debería hacerse un cribado conjunto de TSH y anti-TPOs”. En los últimos tiempos está adquiriendo cada vez más importancia los anti-TG como causa de infertilidad/subfertilidad. Por este motivo, de acuerdo con autores como Poppe (70), recomendamos su determinación de forma sistemática en las mujeres que consultan por infertilidad (**Recomendación fuerte, evidencia moderada**) (70). Esta es, hasta la fecha, la primera guía que propone hacer cribado de TSH y anticuerpos antitiroideos en un solo tiempo, en lugar del cribado secuencial propuesto por la ATA.

5.3. ¿Cuándo sospechar una tiroiditis posparto y cómo se controla?

La tiroiditis posparto (TPP) es la aparición de una enfermedad tiroidea de carácter autoinmune en el primer año posparto. La aparición en el posparto se debe a la recuperación de la inmunidad materna, tras el estado de inmunosupresión impuesto por la gestación (7).

Se estima que la prevalencia media de tiroiditis posparto es del 5%, aunque varía enormemente según las series consultadas (entre un 1 y un 18%), dependiendo del tipo de estrategia de detección empleada (búsqueda dirigida), área geográfica o del grupo de población estudiado (gestantes con patología previa).

En cualquier caso, existen una serie de factores de riesgo para el desarrollo de tiroiditis posparto:

- Presencia de autoinmunidad tiroidea: la positividad de anticuerpos anti-tiroideos (anti-TPO, anti-Tg) supone un 33-50% de posibilidad de desarrollar una tiroiditis posparto. Además, cuanto mayor sea el título de anticuerpos, es más probable que ocurra una tiroiditis posparto.



- Hipotirodismo autoimmune, tanto en las mujeres que han recibido tratamiento con LT4 (18) como las que no precisaron tratamiento. El riesgo de desarrollar TPP estará fuertemente condicionado por la cantidad de parénquima tiroideo funcional (116).
- Presencia de otras enfermedades autoinmunes: diabetes tipo 1, enfermedad de Graves, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren.
- Tiroiditis posparto en un embarazo anterior: el riesgo de recurrencia en mujeres que ya desarrollaron un episodio de tiroiditis posparto previamente es alto.

Presentación de la tiroiditis posparto

Quizás lo que más dificulta la detección de la TPP es que muchas pueden ser asintomáticas y que la forma clínica de presentación varía ampliamente de unas pacientes a otras:

- Forma clásica*: tiene una fase transitoria de hipertirodismo, seguida de una fase transitoria de hipotirodismo, con retorno al eutiroidismo hacia el final del primer año posparto. Supone alrededor del 20% de las formas de TPP.
- Hipertirodismo aislado*: un 30% de los casos se presentarán con síntomas exclusivamente de tirotoxicosis, que requieren el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Graves.
- Hipotirodismo aislado*: casi la mitad de las TPP se diagnostican por un hipotirodismo que suele debutar entre los 3-8 meses posparto. En este grupo, el diagnóstico diferencial se plantea con la depresión posparto.

Si bien la fase hipertiroidea remite sin consecuencias, un porcentaje significativo (10-50%) de las hipotiroideas, lo serán de forma permanente.

En la Figura 4 se muestra el tratamiento y seguimiento de la tiroiditis posparto.

Recomendaciones de la Guía ATA 2017 en la tiroiditis posparto

- Todas las pacientes con depresión, incluyendo la depresión posparto, deberían ser cribadas para enfermedad tiroidea (**Recomendación fuerte, evidencia baja**).
- Durante la fase tirotóxica de la TPP, las mujeres sintomáticas deben ser tratadas con betabloqueantes. El tratamiento de elección es un betabloqueante que sea seguro para la lactancia, como propranolol o metoprolol, a las dosis más bajas posibles que consigan aliviar los síntomas (**Recomendación fuerte, evidencia moderada**).
- No se recomienda el uso de fármacos antitiroideos para el tratamiento de la fase tirotóxica de la TPP (**Recomendación fuerte, evidencia alta**).
- Debe considerarse el tratamiento con LT4 en las mujeres sintomáticas en la fase hipotiroidea de la TPP. 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 buscan embarazo o están lactando (**Recomendación débil, evidencia moderada**).
- Si se inicia tratamiento con LT4, la suspensión del tratamiento debe intentarse después de 6-12 meses. Deben evitarse reducciones de dosis cuando la mujer está activamente buscando gestación o ya está embarazada (**Recomendación débil, evidencia baja**).
- En las mujeres con una historia previa de tiroiditis posparto deberá medirse la TSH cada año para evaluar el desarrollo de un hipotirodismo permanente (**Recomendación fuerte, evidencia alta**). Factores asociados a un riesgo aumentado de desarrollar hipotirodismo permanente:
 - Multiparidad.
 - Mayor severidad del hipotirodismo inicial.
 - Títulos altos de anticuerpos antitiroideos.
 - Edad materna avanzada.

- Historia de abortos.
- Hipoecogenicidad tiroidea en la ecografía

El tratamiento de mujeres eutiroides con anticuerpos antitiroideos positivos con LT4 o con yodo para prevenir la tiroiditis posparto es inefectivo y no se recomienda (**Recomendación fuerte, evidencia alta**).

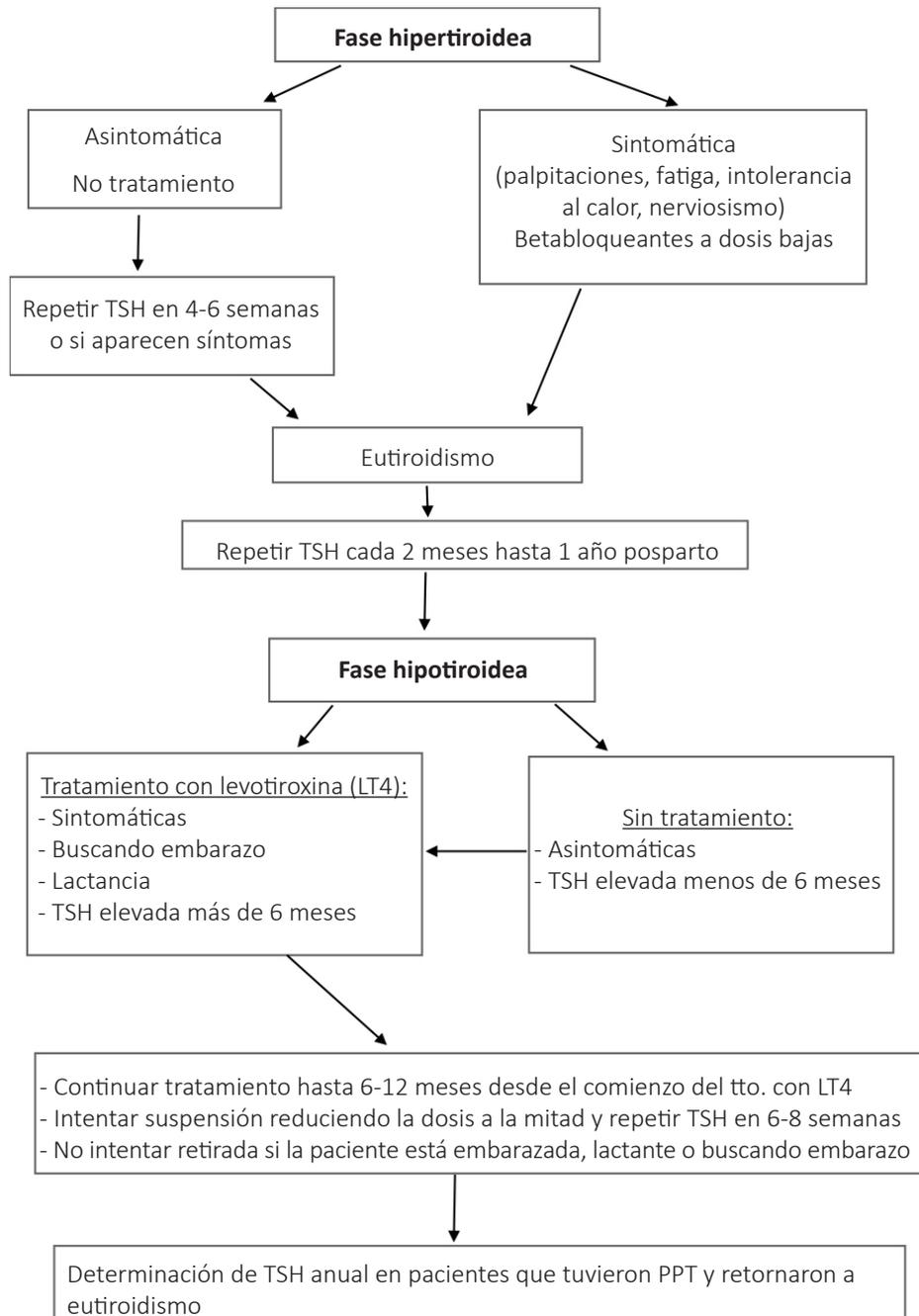


Figura 4. Algoritmo para el tratamiento y seguimiento de la tiroiditis posparto. Modificado de Stagnaro-Green (7).



BIBLIOGRAFÍA

1. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, Okosieme OE. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14(5):301-316.
2. Springer D, Jiskra J, Limanova Z, Zima T, Potlukova E. Thyroid in pregnancy: From physiology to screening. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2017;54(2):102-116.
3. Vila L, Lucas A, Donnay S, de la Vieja A, Wengrovicz S, Santiago P, Bandrés O, Velasco I, Garcia-Fuentes E, Ares S, Moreno Navarro JC, Espada M, Muñoz A, Galofré JC, Puig-Domingo M. Iodine nutrition status in Spain Needs for the future. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2020;67(1):61-69.
4. Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3(4):286-95.
5. Valdés S, Maldonado-Araque C, Lago-Sampedro A, Lillo JA, García-Fuentes E, Pérez- Valero V, et al. Population-based national prevalence of thyroid dysfunction in Spain and associated factors: Di@bet.es study. *Thyroid* 2017;27(2):156-66.
6. Visser WE, Peeters RP. Interpretation of thyroid function tests during pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020;34(4):101431.
7. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S, Wiersinga W; American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011;21(10):1081-125.
8. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, Eastman CJ, Lazarus JH, Luton D, Mandel SJ, Mestman J, Rovet J, Sullivan S. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(8):2543-65.
9. 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.
10. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* 2017;27(3):315-389.
11. American College of Obstetricians and Gynecologists (No authors listed). Thyroid Disease in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 223. *Obstet Gynecol* 2020;135(6):e261-e274.
12. Rotondi M, Chiovato L, Pacini F, Bartalena L, Vitti P. Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Comment from the Italian Society of Endocrinology and the Italian Thyroid Association to the 2017 American Thyroid Association Guidelines-“The Italian Way”. *Thyroid* 2018;28(5):551-555.
13. Donnay S, Oleaga A, Álvarez-García E. Valores de referencia de TSH en población gestante española. ¿Podemos unificar criterios?. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2019;66(2):124-131.
14. 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* 2017;64(6):288-294.
15. Dosiou C, Medici M. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Isolated maternal hypothyroxinemia during pregnancy: knowns and unknowns. *Eur J Endocrinol* 2017;176:R21-R38.
16. Ghassabian A, Pierotti L, Basterrechea M, Chatzi L, Estarlich M, Fernández-Somoano A, Fleisch AF, Gold DR, Julvez J, Karakosta P, Lertxundi A, Lopez-Espinosa MJ, Mulder TA, Korevaar TIM, Oken E, Peeters RP, Rifas-Shiman S, Stephanou E, Tardón A, Tiemeier H, Vrijheid M, Vrijkotte TGM, Sunyer J, Guxens M. Association of Exposure to Ambient Air Pollution With Thyroid Function During Pregnancy. *JAMA Netw Open* 2019;2(10):e1912902.
17. Rayman MP. Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. *The Proceedings of the Nutrition Society* 2019;78(1):34-44.
18. Pearce EN. Thyroid autoimmunity is associated with postpartum thyroiditis risk, even in women with treated hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(7):dgaa284.
19. Poppe K., Velkeniers B., Glinooer D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nature Clinical Practice. Endocrinology & Metabolism* 2008;4(7):394-405.
20. Dong AC, Morgan J, Kane M, Stagnaro-Green A, Stephenson MD. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2020;113(3):587-600.e1.



21. Van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, Ven der Post JA, Goddijn M, Bisschop PH. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2016;22(4):532-3.
22. Korevaar TI, Steegers EA, Pop VJ, Broeren MA, Chaker L, de Rijke YB, Jaddoe VW, Medici M, Visser TJ, Tiemeier H, Peeters RP. Thyroid Autoimmunity Impairs the Thyroidal Response to Human Chorionic Gonadotropin: Two Population-Based Prospective Cohort Studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(1):69-77.
23. Vila L, Velasco I, González S, Morales F, Sánchez E, Laila JM, Martínez-Astorquiza T, Puig-Domingo M; Grupo de Trabajo de Trastornos por Deficiencia de Yodo y Disfunción Tiroidea de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición; Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Detección de la disfunción tiroidea en la población gestante: está justificado el cribado universal. *Med Clin (Barc)* 2012;139(11):509.e1-509.e11.
24. Vila L, Velasco I, González S, Morales F, Sánchez E, Torrejón S, Soldevila B, Stagnaro-Green A, Puig-Domingo M. Controversies in endocrinology: On the need for universal thyroid screening in pregnant women. *Eur J Endocrinol* 2013;170(1):R17-30.
25. Laurberg P, Andersen SL, Pedersen IB, Andersen S, Carlé A. Screening for overt thyroid disease in early pregnancy may be preferable to searching for small aberrations in thyroid function tests. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;79(3):297-304.
26. Pop V, Broeren M, Wiersinga W. The attitude toward hypothyroidism during early gestation: time for a change of mind? *Thyroid* 2014;24(10):1541-6.
27. Taylor PN, Zouras S, Min T, Nagarajah K, Lazarus JH, Okosieme O. Thyroid Screening in Early Pregnancy: Pros and Cons. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:626.
28. Stagnaro-Green A, Dong A, Stephenson MD. Universal screening for thyroid disease during pregnancy should be performed. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020;34(4):101320.
29. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, Bilous R. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding?. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(1):203-7.
30. Horacek J, Spitalnikova S, Dlabalova B, Malirova E, Vizda J, Svilius I, Cepkova J, Mc Grath C, Maly J. Universal screening detects two-times more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high-risk case finding. *Eur J Endocrinol* 2010;163(4):645-50.
31. Nazarpour S, Tehrani FR, Simbar M, Tohidi M, AlaviMajd H, Azizi F. Comparison of universal screening with targeted high-risk case finding for diagnosis of thyroid disorders. *Eur J Endocrinol* 2016;174(1):77-83.
32. Thung SF, Funai EF, Grobman WA. The cost-effectiveness of universal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(3):267.e1-7.
33. Donnay Candil S, Balsa Barro JA, Álvarez Hernández J, Crespo Palomo C, Pérez-Alcántara F, Polanco Sánchez C. [Cost-effectiveness analysis of universal screening for thyroid disease in pregnant women in Spain]. *Endocrinol Nutr* 2015;62(7):322-30.
34. Velasco I, Bath SC, Rayman MP. Iodine as Essential Nutrient during the First 1000 Days of Life. *Nutrients* 2018;10(3):290.
35. Völzke H. Krakow Declaration. 2018 [consultado 27 de Enero de 2022]. Disponible en: <https://www.iodinedeclaration.eu/declaration/>
36. Skeaff SA. Iodine Deficiency in Pregnancy: The Effect on Neurodevelopment in the Child. *Nutrients* 2011;265-73.
37. Zimmermann MB, Andersson M. Assessment of iodine nutrition in populations: past, present, and future. 2012;70(10):553-70.
38. Untoro J, Mangasaryan N, de Benoist B D-HI. Reaching optimal iodine nutrition in pregnant and lactating women and young children: programmatic recommendations. *Public Heal Nutr* 2007;10(12A):1527-9.
39. 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* 2019;11(10):2378.
40. Morreale de Escobar G. El yodo durante la gestación, lactancia y primera infancia. Cantidades mínimas y máximas: de microgramos a gramos. *Prog Diag trat Prenat* 2005;17:111-7.
41. National Institutes of Health. Office of Dietary Supplements. Iodine. Fact Sheet for Health Professionals. disponible en: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Iodine-HealthProfessional/> Updated: March 29, 2021
42. 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* 2011;30(1):44-8.
43. EFSA. Scientific Opinion on the safety and efficacy of iodine compounds (E2) as feed additives for all species: calcium iodate anhydrous and potassium iodide, based on a dossier submitted by HELM AG. *EFSA Journal* 2013;11(2):3101.



44. Serra Majem L, Ribas Barba L, Pérez Rodrigo C, Román Viñas B, Aranceta Bartrina J. Hábitos alimentarios y consumo de alimentos en la población infantil y juvenil española (1998-2000): variables socioeconómicas y geográficas [Dietary habits and food consumption in Spanish children and adolescents (1998-2000): socioeconomic and demographic factors]. *Med Clin (Barc)* 2003;121(4):126-31.
45. Álvarez-Pedreros M, Ribas-Fitó N, García-Esteban R, Rodríguez A, Soriano D, Guxens M, Méndez M, Sunyer J. Iodine sources and iodine levels in pregnant women from an area without known iodine deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72(1):81-6.
46. Torres MT, Francés L, Vila L, Manresa JM, Falguera G, Prieto G, Casamitjana R, Toran P; IODEGEST study group. Iodine nutritional status of women in their first trimester of pregnancy in Catalonia. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017;17(1):249.
47. Castaño A, Cutanda F, Esteban M, Pärt P, Navarro C, Gómez S, et al. Fish consumption patterns and hair mercury levels in children and their mothers in 17 EU countries. *Environ Res Elsevier* 2015;1-11.
48. Martínez de Victoria E, Ortega T, Paseiro P, Becerril C. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre la evaluación del riesgo asociado al consumo de algas macroscópicas con alto contenido en yodo. AESAN-2012-003, 22 de febrero de 2012. [consultado el 27 de enero de 2022]. Disponible en: https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/seguridad_alimentaria/evaluacion_riesgos/informes_comite/YODO_MACROALGAS.pdf
49. 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* 2008;93(7):2616-21.
50. Santiago P, Velasco I, Muela JA, Sánchez B, Martínez J, Rodríguez A, Berrio M, Gutiérrez-Repiso C, Carreira M, Moreno A, García-Fuentes E, Soriguer F. Infant neurocognitive development is independent of the use of iodised salt or iodine supplements given during pregnancy. *Br J Nutr* 2013;110(5):831-9.
51. González-Martínez S, Riestra-Fernández M, Martínez-Morillo E, Avello-Llano N, Delgado-Álvarez E, Menéndez-Torre EL. Nutritional Iodine Status in Pregnant Women from Health Area IV in Asturias (Spain): Iodised Salt Is Enough. *Nutrients* 2021;13(6):1816.
52. Patel A, Lee SY, Stagnaro-Green A, MacKay D, Wong AW, Pearce EN. Iodine Content of the Best-Selling United States Adult and Prenatal Multivitamin Preparations. *Thyroid* 2019;29(1):124-127.
53. Andrews KW, Roseland JM, Gusev PA, Palachuvattil J, Dang PT, Savarala S, Han F, Pehrsson PR, Douglass LW, Dwyer JT, Betz JM, Saldanha LG, Bailey RL. Analytical ingredient content and variability of adult multivitamin/mineral products: national estimates for the Dietary Supplement Ingredient Database. *Am J Clin Nutr* 2017;105(2):526-539.
54. Soriguer F, Santiago P, Vila L, Arena JM, Delgado E, Díaz Cadórniga F, Donnay S, Fernández Soto M, González-Romero S, Martul P, Puig Domingo M, Ares S, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G; TDY Working Group of the SEEN: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Clinical dilemmas arising from the increased intake of iodine in the Spanish population and the recommendation for systematic prescription of potassium iodide in pregnant and lactating women (Consensus of the TDY Working Group of SEEN). *J Endocrinol Invest* 2009;32(2):184-91.
55. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Is neuro psychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3975-3987.
56. García-Fuentes E, Gallo M, García L, Prieto S, Alcaide-Torres J, Santiago P, Velasco I, Soriguer F. Amniotic fluid iodine concentrations do not vary in pregnant women with varying iodine intake. *Br J Nutr* 2008;99(6):1178-81.
57. Azizi F, Smyth P. Breastfeeding and maternal and infant iodine nutrition. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(5):803-9.
58. Dror DK, Allen LH. Iodine in Human Milk: A Systematic Review. *Adv Nutr* 2018;9(suppl_1):347S-357S.
59. Delshad H, Azizi F. Iodine nutrition in pregnant and breastfeeding women: sufficiency, deficiency, and supplementation. *Hormones (Athens)* 2020;19(2):179-186.
60. Stinca S, Andersson M, Herter-Aeberli I, Chabaa L, Cherkaoui M, El Ansari N, Aboussad A, Weibel S, Zimmermann MB. Moderate-to-Severe Iodine Deficiency in the "First 1000 Days" Causes More Thyroid Hypofunction in Infants Than in Pregnant or Lactating Women. *J Nutr* 2017;147(4):589-595.
61. Leung AM, Braverman LE. Consequences of excess iodine. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10(3):136-42.
62. Farebrother J, Zimmermann MB, Andersson M. Excess iodine intake: sources, assessment, and effects on thyroid function. *Ann N Y Acad Sci* 2019;1446(1):44-65.
63. Taylor PN, Minassian C, Rehman A, Iqbal A, Draman MS, Hamilton W, Dunlop D, Robinson A, Vaidya B, Lazarus JH, Thomas S, Dayan CM, Okosieme OE. TSH levels and risk of miscarriage in women on long-term levothyroxine: a community-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(10):3895-902.



64. Okosieme OE, Khan I, Taylor PN. Preconception management of thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018;89(3):269-279.
65. Velasco I, Okosieme OE. Maternal Clinical Hypothyroidism. From “Thyroid Diseases in Pregnancy”. Springer Ed (en prensa).
66. Ge GM, Leung MTY, Man KKC, Leung WC, Ip P, Li GHY, Wong ICK, Kung AWC, Cheung CL. Maternal Thyroid Dysfunction During Pregnancy and the Risk of Adverse Outcomes in the Offspring: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(12):dgaa555.
67. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O’Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341(8):549-55.
68. Li SW, Chan SY. Management of overt hypothyroidism during pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020;34(4):101439.
69. Benvenega S, Di Bari F, Vita R. Undertreated hypothyroidism due to calcium or iron supplementation corrected by oral liquid levothyroxine. *Endocrine* 2017;56(1):138-145.
70. Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, Minziori G, Unuane D, Weghofer A. 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction. *Eur Thyroid J* 2021;9(6):281-295.
71. Maraka S, Singh Ospina NM, O’Keeffe DT, Rodriguez-Gutierrez R, Espinosa De Ycaza AE, Wi CI, Juhn YJ, Coddington CC 3rd, Montori VM. Effects of increasing levothyroxine on pregnancy outcomes in women with uncontrolled hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;86(1):150-155.
72. Verga U, Bergamaschi S, Cortelazzi D, Ronzoni S, Marconi AM, Beck-Peccoz P. Adjustment of L-T4 substitutive therapy in pregnant women with subclinical, overt or post-ablative hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70(5):798-802.
73. Loh JA, Wartofsky L, Jonklaas J, Burman KD. The magnitude of increased levothyroxine requirements in hypothyroid pregnant women depends upon the etiology of the hypothyroidism. *Thyroid* 2009;19(3):269-75.
74. Abalovich M, Alcaraz G, Kleiman-Rubinsztein J, Pavlove MM, Cornelio C, Levalle O, Gutierrez S. The relationship of preconception thyrotropin levels to requirements for increasing the levothyroxine dose during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *Thyroid* 2010;20(10):1175-8.
75. Abalovich M, Vázquez A, Alcaraz G, Kitaigrodsky A, Szuman G, Calabrese C, Astarita G, Frydman M, Gutiérrez S. Adequate levothyroxine doses for the treatment of hypothyroidism newly discovered during pregnancy. *Thyroid*;23(11):1479-83.
76. Shan Z, Teng W. Thyroid hormone therapy of hypothyroidism in pregnancy. *Endocrine* 2019;66(1):35-42.
77. Dong AC, Stagnaro-Green A. Differences in Diagnostic Criteria Mask the True Prevalence of Thyroid Disease in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid* 2019;29(2):278-289.
78. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, Chiusano E, John R, Guaraldo V, George LM, Perona M, Dall’Amico D, Parkes AB, Joomun M, Wald NJ. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med*. 2012 Feb 9;366(6):493-501.
79. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y, Hirtz DG, Reddy UM, Wapner RJ, Thorp JM Jr, Saade G, Tita AT, Rouse DJ, Sibai B, Iams JD, Mercer BM, Tolosa J, Caritis SN, VanDorsten JP; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal–Fetal Medicine Units Network. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. *N Engl J Med* 2017;376(9):815-825.
80. Dhillo-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK, Cheed V, Baker K, Farrell-Carver S, Bender-Atik R, Agrawal R, Bhatia K, Edi-Osagie E, Ghobara T, Gupta P, Jurkovic D, Khalaf Y, MacLean M, McCabe C, Mulbagal K, Nunes N, Overton C, Quenby S, Rai R, Raine-Fenning N, Robinson L, Ross J, Sizer A, Small R, Tan A, Underwood M, Kilby MD, Boelaert K, Daniels J, Thangaratinam S, Chan SY, Coomarasamy A. Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception. *N Engl J Med* 2019;380(14):1316-1325.
81. Unuane D, Velkeniers B. Impact of thyroid disease on fertility and assisted conception. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020;34(4):101378.
82. Taylor PN, Muller I, Nana M, Velasco I, Lazarus JH. Indications for treatment of subclinical hypothyroidism and isolated hypothyroxinaemia in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020;34(4):101436.
83. Stagnaro-Green A. Postpartum Management of Women Begun on Levothyroxine during Pregnancy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015;6:183.



84. Galofré JC, Haber RS, Mitchell AA, Pessah R, Davies TF. Increased postpartum thyroxine replacement in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 2010;20(8):901-8.
85. Dosiou C, Medici M. Management of Endocrine disease: Isolated maternal hypothyroxinemia during pregnancy: knowns and unknowns. *Eur J Endocrinol* 2017 ;176(1):R21-R38.
86. Ghassabian A, Pierotti L, Basterrechea M, Chatzi L, Estarlich M, Fernández-Somoano A, Fleisch AF, Gold DR, Julvez J, Karakosta P, Lertxundi A, Lopez-Espinosa MJ, Mulder TA, Korevaar TIM, Oken E, Peeters RP, Rifas-Shiman S, Stephanou E, Tardón A, Tiemeier H, Vrijheid M, Vrijkotte TGM, Sunyer J, Guxens M. Association of Exposure to Ambient Air Pollution With Thyroid Function During Pregnancy. *JAMA Netw Open* 2019;2(10):e1912902.
87. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol*. 2004 Nov;151 Suppl 3:U25-37. doi: 10.1530/eje.0.151u025. PMID: 15554884.
88. Chen Y, Xue F. The impact of gestational hypothyroxinemia on the cognitive and motor development of offspring. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020;33(11):1940-1945.
89. Berbel P, Mestre JL, Santamaría A, Palazón I, Franco A, Graells M, González-Torga A, de Escobar GM. Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. *Thyroid* 2009;19(5):511-9.
90. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(3):923-31.
91. Kobaly K, Mandel SJ. Hyperthyroidism and Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2019;48(3):533-545.
92. Andersen SL, Andersen S. Antithyroid drugs and birth defects. *Thyroid Res* 2020;13:11.
93. Aggarawal N, Suri V, Singla R, Chopra S, Sikka P, Shah VN, Bhansali A. Pregnancy outcome in hyperthyroidism: a case control study. *Gynecol Obstet Invest* 2014;77(2):94-9.
94. Lillevang-Johansen M, Abrahamsen B, Jørgensen HL, Brix TH, Hegedüs L. Excess Mortality in Treated and Untreated Hyperthyroidism Is Related to Cumulative Periods of Low Serum TSH. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(7):2301-2309.
95. Andersen SL, Knøsgaard L. Management of thyrotoxicosis during pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020;34(4):101414.
96. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN, Walter MA. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016;26(10):1343-1421.
97. 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* 2012; 97(8):2543-65.
98. Laurberg P, Andersen SL. Antithyroid Drug Use in Pregnancy and Birth Defects: Why Some Studies Find Clear Associations, and Some Studies Report None. *Thyroid* 2015; 25(11):1185-90.
99. Nguyen CT, Mestman JH. Graves' hyperthyroidism in pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2019;26(5):232-240.
100. Luton D, Le Gac I, Vuillard E, Castanet M, Guibourdenche J, Noel M, Toubert ME, Léger J, Boissinot C, Schlageter MH, Garel C, Tébéka B, Oury JF, Czernichow P, Polak M. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(11):6093-8.
101. Van der Kaay DC, Wasserman JD, Palmert MR. Management of Neonates Born to Mothers With Graves' Disease. *Pediatrics*. 2016;137(4):e20151878.
102. Levy-Shraga Y, Tamir-Hostovsky L, Boyko V, Lerner-Geva L, Pinhas-Hamiel O. Follow-up of newborns of mothers with Graves' disease. *Thyroid* 2014;24(6):1032-9.
103. Amino N, Arata N. Thyroid dysfunction following pregnancy and implications for breastfeeding. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020;34(4):101438.
104. Hudzik B, Zubelewicz-Szkodzinska B. Antithyroid drugs during breastfeeding. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;85(6):827-830.
105. Azizi F, Khoshniat M, Bahrainian M, Hedayati M. Thyroid function and intellectual development of infants nursed by mothers taking methimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3233-3238.
106. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN, Walter MA. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26(10):1343-1421.



**SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
SEGO**



107. Tonacchera M, Chiovato L, Bartalena L, Cavaliere AF, Vitti P. Treatment of Graves' hyperthyroidism with thionamides: a position paper on indications and safety in pregnancy. *J Endocrinol Invest* 2020;43(2):257-265.
108. Barbesino G, Tomer Y. Clinical review: Clinical utility of TSH receptor antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(6):2247-55.
109. Van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, Van Wely M, Ven der Post JA, Goddijn M, Bisschop PH. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: A systematic review. *Hum Reprod Update* 2016;22(4):532-3.
110. Thangaratinam 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.
111. Bliddal S, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen ÅK, Kolte AM, Hilsted LM, Christiansen OB, Nielsen CH, Nielsen HS. Thyroid Peroxidase Antibodies and Prospective Live Birth Rate: A Cohort Study of Women with Recurrent Pregnancy Loss. *Thyroid* 2019;29(10):1465-1474.
112. Wang H, Gao H, Chi H, Zeng L, Xiao W, Wang Y, Li R, Liu P, Wang C, Tian Q, Zhou Z, Yang J, Liu Y, Wei R, Mol BWJ, Hong T, Qiao J. Effect of Levothyroxine on Miscarriage Among Women With Normal Thyroid Function and Thyroid Autoimmunity Undergoing In Vitro Fertilization and Embryo Transfer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(22):2190-2198.
113. Consortium on Thyroid and Pregnancy—Study Group on Preterm Birth, Korevaar TIM, Derakhshan A, Taylor PN, Meima M, Chen L, Bliddal S, Carty DM, Meems M, Vaidya B, Shields B, Ghafoor F, Popova PV, Mosso L, Oken E, Suvanto E, Hisada A, Yoshinaga J, Brown SJ, Bassols J, Auvinen J, Bramer WM, López-Bermejo A, Dayan C, Boucai L, Vafeiadi M, Grineva EN, Tkachuck AS, Pop VJM, Vrijkotte TG, Guxens M, Chatzi L, Sunyer J, Jiménez-Zabala A, Riaño I, Murcia M, Lu X, Mukhtar S, Delles C, Feldt-Rasmussen U, Nelson SM, Alexander EK, Chaker L, Männistö T, Walsh JP, Pearce EN, Steegers EAP, Peeters RP. Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity With Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2019;322(7):632-641.
114. Hou Y, Liu A, Li J, Wang H, Yang Y, Li Y, Fan C, Zhang H, Wang H, Ding S, Teng W, Shan Z. Different Thyroidal Responses to Human Chorionic Gonadotropin Under Different Thyroid Peroxidase Antibody and/or Thyroglobulin Antibody Positivity Conditions During the First Half of Pregnancy. *Thyroid* 2019;29(4):577-585.
115. Velasco I, Taylor P. Identifying and treating subclinical thyroid dysfunction in pregnancy: emerging controversies. *Eur J Endocrinol* 2018;178(1):D1-D12.
116. Moleti M, Mauro MD, Alibrandi A, Vita R, Benvenga S, Vermiglio F. Postpartum Thyroiditis in Women With Euthyroid and Hypothyroid Hashimoto's Thyroiditis Antedating Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(7):dgaa197.

Los autores desean agradecer a los Drs. Elena Navarro, Juan Carlos Galofré, Mercè Albareda y Piedad Santiago su contribución en la revisión de este manuscrito.