

Alta frecuencia de patología tiroidea funcional y autoinmune en mujeres embarazadas chilenas catalogadas como sanas

Carmen Castillo S.¹, Marisol García M.¹, Carolina Martínez C.¹, Jorge Carvajal C.², Carmen Campino J.¹, Eugenio Arteaga U.¹, Lorena Mosso G.¹

High frequency of functional and autoimmune thyroid disease in women classified as healthy Chilean pregnant

Background: Untreated functional thyroid diseases are a risk factor for maternal and fetal complications during pregnancy. **Aim:** To determine the frequency of functional or autoimmune thyroid disease in healthy women during the first trimester of pregnancy. **Subjects and Methods:** Healthy pregnant women attending a routine consult during their first trimester of pregnancy were studied. Thyroid stimulating hormone (TSH), total and free thyroxin (T4) anti-thyroid peroxidase (TPO) antibodies and spot urine iodine levels were measured. The reference ranges provided by the Atlanta Georgia Consensus in 2004 were used as normal values. A urine iodine concentration < 150 ug/L was considered low. **Results:** One hundred women age 30 ± 5 years with a mean gestational age of $8,8 \pm 1,9$ weeks, were studied. The frequencies of subclinical hypothyroidism, clinical hypothyroidism, isolated low thyroxin levels, high antiTPO antibodies and low urine iodine levels were 19, 2, 3, 13 and 15%, respectively. Women with high TSH levels had lower total and free T4 levels. **Conclusions:** Twenty one percent of this sample of apparently healthy pregnant women had a clinical or subclinical hypothyroidism.

Key words: Embarazo, tiroides, hipotiroidismo, anticuerpos TPO, yoduria.

Departamentos de Endocrinología¹ y Obstetricia y Ginecología². Pontificia Universidad Católica de Chile.

Proyecto de Investigación concurso SOCHED 2007-05.

Correspondencia:
Lorena Mosso
Departamento de Endocrinología
Facultad de Medicina, Pontificia
Universidad Católica de Chile
Lira 85, piso 5
Santiago, Chile
Fono: (56-2) 354-3095
Fax: (56-2) 638-5675
E-mail: mosso@med.puc.cl

Recibido: 30 Marzo de 2009
Aceptado: 08 Junio de 2009

Introducción

La función tiroidea materna es fundamental durante el embarazo. Las hormonas tiroideas (HT) son importantes para el crecimiento y la diferenciación de muchos órganos y resultan esenciales para el desarrollo normal del feto, especialmente en el aspecto neurológico. En el primer trimestre del embarazo prácticamente no hay función tiroidea fetal propia y las HT presentes en las cavidades embrionarias humanas son de origen materno. La producción fetal de HT comienza recién en el tercer trimestre. Durante todo el embarazo hay una demanda fetal permanente de HT materna y es la placenta la que permite que T4 y T3 pasen de la madre al feto¹.

Recientemente se han publicado acuerdos de expertos en este tema, resumidos en el Consenso de Atlanta-Georgia de 2004 sobre enfermedades tiroideas maternas y desarrollo

fetal² y las Guías de la Endocrine Society, USA, para el estudio y tratamiento de la enfermedad tiroidea durante el embarazo³. En estos consensos, se ha establecido que la enfermedad tiroidea materna durante la gestación condiciona un aumento del riesgo de morbilidad y mortalidad fetal y materna⁴.

El daño intelectual para los hijos de madres hipotiroideas no tratadas es un hecho conocido. Haddow y col⁵, realizaron un estudio cuidadoso observando la asociación entre los niveles maternos elevados de TSH sérica en el segundo trimestre de embarazo y el desempeño neuropsicológico de los niños a la edad de 7-9 años. En este estudio, los hijos de mujeres hipotiroideas no tratadas tenían coeficientes intelectuales inferiores a los controles, mientras que los niños de madres tratadas tenían un desempeño similar a los controles. Las madres tratadas tenían TSH y T4 libre similares a las madres no tratadas en el segundo trimestre.

Artículo Original

Un análisis posterior de los datos demostró que la baja puntuación del coeficiente intelectual en los niños de madres no tratadas tenía una estrecha correlación con la TSH materna en el momento del tamizaje⁶.

Otros efectos deletéreos del hipotiroidismo materno clínico o subclínico durante el embarazo son una mayor frecuencia de hipertensión arterial, diabetes, aborto y parto prematuro^{7,8}. El estudio poblacional más completo que analiza la asociación entre hipotiroidismo y complicaciones del embarazo fue realizado por Casey y col⁹, quienes estudiaron 17.298 embarazadas, con una edad gestacional de 20 semanas o menos. Se identificó la presencia de hipotiroidismo subclínico en 2,3% de esa población. Las mujeres con hipotiroidismo subclínico tenían 3 veces más incidencia de desprendimiento de placenta y 2 veces más de parto prematuro (nacimiento \leq 34 semanas de gestación).

Existen datos que la sola presencia de anticuerpos antitiroideos, sin alteraciones funcionales, también puede afectar el curso de una gestación¹⁰⁻¹². Diferentes autores han demostrado un incremento del riesgo de aborto y parto prematuro, y la aparición de hipotiroidismo durante el curso del embarazo por la mayor demanda tiroidea en ese período. De hecho, Negro et al¹¹, comprobó que al tratar con levotiroxina a las embarazadas eutiroideas con TPO positivos, tenían menos frecuencia de abortos y partos prematuros que las pacientes similares no tratadas e igual que las embarazadas controles (TPO negativo).

Otro aspecto importante de considerar es la condición materna respecto del yodo en la función tiroidea de este período. Se ha demostrado que mujeres embarazadas con déficit de yodo tienen TSH más alta y T4 total más baja¹³. El requerimiento de yodo aumenta durante el embarazo, y así, aún en países con suplemento de yodo como Chile, muchas madres pueden tener déficit del elemento. En EEUU, el estudio NHANES, mostró una excreción urinaria de yodo baja en 14,9% de las mujeres en edad de procrear y 6,7% durante el embarazo¹⁴. En Chile, actualmente tenemos legislación para yodación de la sal, con mediciones de yodurias normales altas en diferentes partes del país¹⁵, pero no existen datos específicos en embarazadas o mujeres en edad fértil.

En estudios poblacionales, la enfermedad tiroidea durante la gestación, ha demostrado ser más frecuente de lo pensado^{16,17}. Muchas mujeres no dan el antecedente de patología tiroidea cuando comienzan su embarazo, pese a que la enfermedad puede estar presente, siendo asintomática o subclínica. El embarazo es un estado de alta demanda para la tiroidea; la TBG aumenta, con lo que se requiere mayor síntesis de hormona tiroidea para mantener los niveles de hormona libre. Además, la placenta metaboliza hormonas tiroideas, mientras la gonadotropina coriónica estimula la producción tiroidea de HT y la depuración renal de yodo aumenta; todo lo anterior hace más probable que aparezca o se acentúe la enfermedad tiroidea oculta previamente^{1,18}.

En Chile, no existe información que dé cuenta de la incidencia de patología tiroidea en mujeres embarazadas, sólo hay pocos datos de parámetros tiroideos en mujeres sin

antecedentes familiares de enfermedad tiroidea, sin bocio y sin patología tiroidea autoinmune durante la gravidez. El estudio más relevante fue publicado por Wohlk¹⁹ en 1993, que determinó la funcionalidad tiroidea en los diferentes trimestres del embarazo en un total de 53 pacientes, estableciendo el comportamiento de las hormonas tiroideas durante la gestación.

Pese al conocido riesgo materno y fetal que implica la patología tiroidea no tratada, y a la probablemente alta incidencia de enfermedad subclínica o asintomática, no existe una política de tamizaje de hormonas tiroideas y anticuerpos anti-TPO para toda mujer embarazada en su control prenatal, probablemente porque se requieren más datos que indiquen la prevalencia de la enfermedad, además de comprobar que los efectos deletéreos sobre la madre y el feto disminuyen con la intervención.

El objetivo de nuestro trabajo fue determinar la frecuencia de patología tiroidea tanto funcional como autoinmune y el estado de yodo en mujeres catalogadas como sanas durante el primer trimestre de su embarazo, en el control obstétrico ambulatorio habitual.

Métodos

Se reclutaron pacientes embarazadas cursando el primer trimestre del embarazo, en control regular en el Policlínico ambulatorio de Obstetricia de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Los criterios de ingreso fueron: ser mayor de 18 años, cursar un embarazo único, tener una edad gestacional calculada por ecografía precoz \leq 12 semanas (primer trimestre). Los criterios de exclusión fueron: tener antecedentes personales de patología tiroidea diagnosticada antes del embarazo, uso de fármacos que alteren la determinación de hormonas tiroideas tales como anticonvulsivantes, antidepresivos o antipsicóticos de nueva generación, antecedentes personales de otras enfermedades autoinmunes, patologías crónicas intercurrentes como diabetes mellitus o hipertensión arterial. Todas las pacientes firmaron un consentimiento informado y el desarrollo del trabajo contó con aprobación del Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

A las pacientes incluidas se les tomó una muestra de sangre para medición de TSH, T4 total, T4 libre, anticuerpos antiTPO y una de orina para yoduria. Todas estas muestras se procesaron en el laboratorio de Bioquímica de la Pontificia Universidad Católica. La medición de TSH ultrasensible se hizo con Inmunoensayo competitivo de electroquimioluminiscencia (Modular Analytcs E 170, ROCHE). La detección mínima fue $< 0,01 \mu\text{UI/mL}$ y el coeficiente de variación fue 7,2% para concentración de $0,035 \mu\text{UI/mL}$ y 3,3% para concentración de $3,66 \mu\text{UI/mL}$. La medición de T4 total se realizó con Inmunoensayo competitivo de electroquimioluminiscencia (Modular Analytcs E 170, ROCHE). Los valores normales estaban comprendidos entre

4,6 y 12 $\mu\text{g/dL}$, con coeficiente de variación de 3,7% para niveles de 5,1 $\mu\text{g/dL}$ y 4,2% para niveles de 18 $\mu\text{g/dL}$. La medición de T4 libre se llevó a cabo con un Inmunoensayo competitivo de electroquimioluminiscencia (Modular Analytics E 170, ROCHE). El valor normal es de 0,93-1,7 ng/dL , y el coeficiente de variación 2,7% para concentración de 1,16 ng/dL y de 3,6% para concentración de 2,0 ng/dL . La medición de anticuerpos antiTPO se efectuó con determinación cuantitativa de anticuerpos anti peroxidasa tiroidea (antiTPO), a través de un enzimoimmunoensayo de micropartículas (AXSYM-ABBOT), anticuerpos dirigidos contra la enzima peroxidasa de ubicación microsomal y que cataliza la yodación de las moléculas de tiroglobulina. La medición de yoduria en la muestra de orina matinal aislada se verificó por método de óxido reducción por HPLC.

Se definieron como alterados aquellos valores de TSH $> 2,55 \mu\text{UI/mL}$ o $< 0,03 \mu\text{UI/mL}$. La T4 total se consideró normal entre 6,9 y 18 $\mu\text{g/dL}$ (correspondiente a 1,5 veces la dispersión de nuestro laboratorio), según lo establecido en el Consenso de Atlanta-Georgia de 2004 sobre enfermedades tiroideas maternas y desarrollo fetal. Se definió como baja aquella yoduria $< 150 \mu\text{g/L}$, lo que indica un consumo diario $< 250 \mu\text{g}$ al día, valor considerado como representativo de una ingesta adecuada durante el embarazo.

Todas las pacientes llenaron un cuestionario sobre antecedentes personales y familiares relacionados con patología tiroidea, incluyendo: edad, fórmula obstétrica (número de abortos o pérdidas fetales); también antecedentes de infertilidad e irregularidad menstrual, partos prematuros, desprendimiento placentario, preeclampsia, retardo del crecimiento intrauterino, hijos con retardo en el desarrollo intelectual y cognitivo; además, antecedentes personales de bocio, radiación cervical, cirugía de cuello, yodo radioactivo, depresión pre o postparto y antecedentes familiares, de primer y segundo grado, de patología tiroidea o enfermedades autoinmunes. A todas se les realizó un examen físico general y tiroideo. El resultado de los exámenes se comunicó en forma oportuna a la paciente y a su médico tratante, y en aquellas con exámenes alterados, se decidió con este el tratamiento o conducta de seguimiento. A las pacientes que presentaron alteraciones en los exámenes iniciales se les repitieron durante el 2º y 3º trimestre, independiente de si habían requerido o no tratamiento. El seguimiento de cada una de las pacientes duró hasta el parto.

Para determinar el tamaño muestral de nuestro estudio se consideró que se trataba de un estudio de cohorte, prospectivo, donde se intenta demostrar que no hay diferencia con respecto a la incidencia de esta enfermedad en otras poblaciones. La población de referencia tiene una incidencia de 15% de patología tiroidea. Para el cálculo del tamaño muestral consideramos que si la población chilena tuviera una diferencia de 5% respecto de esa población (es decir menos de 10% de incidencia), asumiendo un error alfa de 5% y un poder de 80%, se requería de 95 pacientes reclutadas. Se decidió incluir a 100 pacientes, considerando la eventualidad de una pérdida de seguimiento de 5%.

Para el análisis estadístico todos los resultados se compararon mediante test de χ^2 . Se consideró una diferencia como estadísticamente significativa cuando el valor p era $< 0,05$. Las variables nominales se establecieron por frecuencia numérica con promedios y desviación estándar (DS). Las variables continuas se calcularon en promedio, con DS y percentiles. Las variables continuas se analizaron por correlación de Pearson. Cuando la correlación fue significativa, se estimó regresión lineal simple. La fuerza de la asociación se midió a través del riesgo relativo.

Resultados

Pacientes

Se invitaron a participar a un total de 102 gestantes entre septiembre de 2007 y enero de 2009, pero sólo 100 de ellas completaron el reclutamiento. La edad promedio fue $29,7 \pm 5,0$ años, con una dispersión entre 19 y 46 años. La edad gestacional de reclutamiento fue en promedio a las $8,8 \pm 1,9$ semanas. El IMC promedio de las embarazadas fue $24,2 \pm 3,4 \text{ kg/m}^2$. La presión arterial (PA) fue normal en todas las embarazadas. Al examen físico la tiroides se palpaba de mayor tamaño y/o consistencia en 48% de las embarazadas. En relación a los antecedentes personales y familiares de las madres, 23% había tenido algún aborto espontáneo, 31% fumaba al momento de quedar embarazada, 26% había sido tratada alguna vez por alteraciones del ánimo, 26% daba el antecedente de alteraciones menstruales, 41% tenía historial de enfermedad tiroidea en algún familiar de primer o segundo grado y 15% daba el antecedente de infertilidad primaria o secundaria.

Función tiroidea

En relación a los exámenes para evaluar disfunción tiroidea, se resumen en la Tabla 1. Los anticuerpos anti TPO fueron positivos en el 13%. Las pacientes con TSH $> 2,55 \mu\text{UI/mL}$ representaban el 21% y con TSH $\leq 0,4 \mu\text{UI/mL}$ un 10%, todas ellas clínicamente eutiroideas y con TSH que se normalizó en todas en el control a las 6-8 semanas después

Tabla 1. Características generales de la población de embarazadas (n = 100) y su función tiroidea

	X	Rango	DS
Edad (años)	29,7	19-46	5,0
EG (semanas)	8,8	4-12	1,9
IMC (kg/m^2)	24,2	18,4-34,1	3,4
TSH ($\mu\text{UI/mL}$)	2,12	0,02-14	2,36
T4 total ($\mu\text{g/dL}$)	9,7	5,9-14,1	1,7
T4 libre (ng/dL)	1,1	0,74-1,55	0,2
Yoduria ($\mu\text{g/L}$)	323	28-2080	247

EG: Edad Gestacional. IMC: Índice Masa Corporal

Artículo Original

del primero. Con TSH $\leq 0,03$ uUI/mL (bajo percentil 2,5 en estudio de pacientes chinas sanas embarazadas. Panesar NS, 2001) sólo hubo una paciente (1%). Por lo tanto, las pacientes que presentaron hipotiroidismo subclínico (TSH alta y T4 normal) representaron el 19%, con hipotiroidismo clínico (TSH alta con T4 baja) el 2%, con hipertiroidismo subclínico (TSH baja con T4 normal) el 1% (bajo el percentil 2,5 para el primer trimestre del embarazo) y con hipotiroxinemia aislada (T4 baja con TSH normal) el 3%, lo que no es diferente al tomar en cuenta los valores de T4 libre.

Se correlacionó la función tiroidea con otras variables. No se encontró correlación entre edad y TSH ($p = 0,11$), pero al separarlas por tramos del valor de TSH, hay una tendencia a establecer que las pacientes con TSH más alta tienen más edad, pero ello sin significancia estadística.

En pacientes con TSH normal, los anticuerpos anti TPO positivos determinaron TSH más alta, T4 total y T4 libre más bajas con significancia estadística (Figura 1). En el caso de TSH la diferencia se hace más marcada al incluirse todas las pacientes ($p = 0,001$), encontrándose la TSH promedio, con TPO positivos de $3,7$ μ UI/mL y sin TPO de $1,8$ μ UI/mL.

Las pacientes con TSH alta tenían T4 total y T4 libre más bajas que con TSH normal ($p = 0,0005$ y $0,0001$, respectivamente) (Figura 2). También existe correlación proporcional significativa entre los valores de T4 y T4 libre ($p = 0,00001$).

No se encontró relación entre la alteración de TSH y el antecedente de alteraciones del ánimo, infertilidad, irregularidad menstrual, antecedentes de familiares con patología tiroidea, o de abortos.

Se demostró una tendencia en que los pacientes con TSH alta presentan menores valores de yoduria (ug/g crea) ($p = 0,09$) (Figura 2).

Existe relación entre encontrar glándula tiroidea alterada a la palpación y la función tiroidea ($p = 0,05$), pero ello es sólo una tendencia cuando hay AcTPO positivos ($p = 0,09$).

Los valores de yoduria promedio $322,4 \pm 311,1$ ug/g creatinina o $32,3 \pm 24,7$ μ g/dL. En el 15% de los casos (evaluado en 93 pacientes) se detectó yoduria baja, sin encontrar relación entre yoduria, T4 total o T4 libre.

En base a los valores establecidos como normales para TSH en este grupo de pacientes, se establecieron los percentiles 2,5 y 97,5 para las variables TSH, T4 y T4 libre con negatividad de anticuerpos anti TPO (Tabla 2).

Seguimiento

Todas las pacientes con TSH elevada iniciaron tratamiento con Levotiroxina (Eutirox®) para llevar la TSH a nivel normal, según el trimestre del embarazo, lo más rápido posible. De las 21 pacientes tratadas, sólo dos lo suspendieron al poco tiempo por decisión propia. A todas se les controló TSH, T4 y T4 libre, al menos una vez por cada trimestre, a lo largo de todo el embarazo. Las pacientes con anticuerpos anti TPO positivos, pero sin alteración de la función tiroidea, sólo tuvieron seguimiento funcional en cada trimestre.

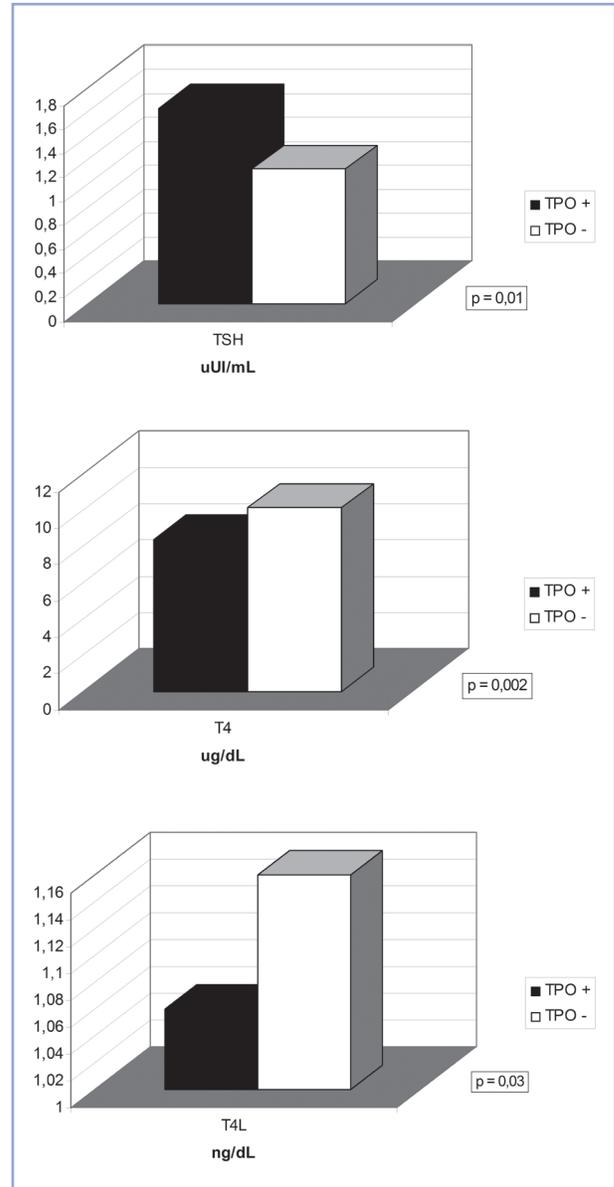


Figura 1. Concentraciones de TSH, T4 y T4L según la presencia o no de anticuerpos anti TPO en embarazadas con TSH normal.

Tabla 2. Percentiles en mujeres embarazadas en el primer trimestre con TSH normal y anticuerpos anti TPO negativos

	p 2,5	p 50	p 97,5
TSH (UI/mL)	0,09	1,03	2,44
T4 total (ug/dL)	7,1	10,1	12,9
T4 libre (ng/dL)	0,94	1,14	1,53

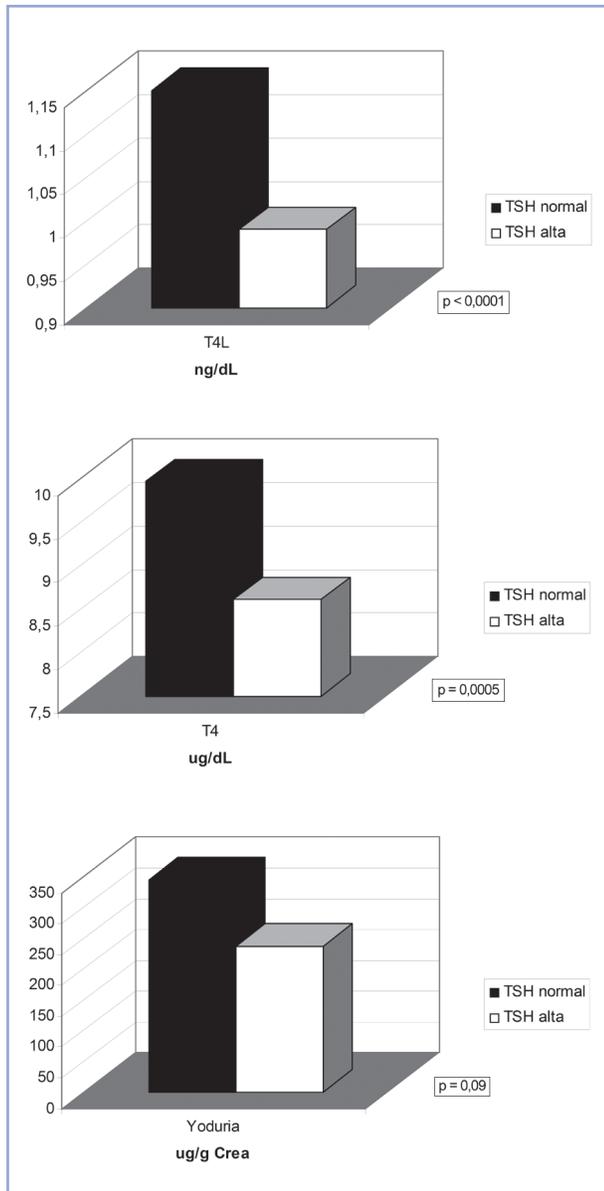


Figura 2. Concentraciones de T4L, T4 y yoduria según los niveles de TSH.

Durante el seguimiento, se registraron 5 abortos o pérdidas fetales, cifra que representa un 5,8% de las madres que hasta la fecha han completado el seguimiento, sin demostrarse diferencia entre aquellas con alteración de la función tiroidea y las normales. Sin embargo, se debe destacar que en 3 de los 5 casos la madre presentaba hipotiroidismo, en 1 caso había TPO positivo y el otro no exhibía patología tiroidea materna.

Discusión

Siguiendo las pautas actuales para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades tiroideas en el embarazo, encontramos una alta frecuencia de trastornos tiroideos en embarazadas consideradas sanas de acuerdo a los estándares habituales y a la evaluación de sus médicos tratantes.

La frecuencia de trastornos funcionales detectados, utilizando los datos de referencia de normalidad según consensos internacionales en uso, es muy superior en nuestra casuística a la descrita para otras poblaciones. La prevalencia de hipotiroidismo clínico estimado fluctúa entre 0,3 a 0,5% y de hipotiroidismo subclínico^{8,9,20} entre 2 y 3%; en nuestra población encontramos un 19% de hipotiroidismo subclínico y 2% con hipotiroidismo clínico.

Las normas actuales recomiendan que en caso de hipotiroidismo materno manifiesto, debe titularse la dosificación de tiroxina para llegar rápidamente a concentraciones de TSH $< 2,5 \mu\text{UI}/\text{mL}$ en el 1^{er} trimestre o $< 3 \mu\text{UI}/\text{mL}$ en el 2^{do} y 3^{er} trimestre, o valores de TSH normales propios del trimestre y manteniendo esos niveles (información de nivel A, buena evidencia). Si la madre tiene hipotiroidismo subclínico se recomienda dar T4, dado que los beneficios compensan los riesgos potenciales. Para el resultado obstétrico el nivel es tipo B con evidencia regular, y para el resultado neurológico nivel I con evidencia pobre. Si a la madre se le diagnostica hipotiroidismo antes del embarazo, se recomienda ajustar la dosis de TSH antes de la concepción a un nivel no superior a $2,5 \mu\text{UI}/\text{L}$ (nivel I, evidencia pobre). En general, se plantea que el nivel óptimo de la concentración de TSH debería estar entre 0,5 y $1 \mu\text{UI}/\text{mL}$, pues en tal caso, es menos probable que se deba aumentar la dosis durante el embarazo³. En otros trabajos que aseveran que no habría mayor riesgo materno fetal en las embarazadas con disfunción tiroidea, hay varias observaciones que comentar. Lambert-Messierlian²¹ en un grupo de 9.562 mujeres (FaSTER trial of Down syndrome screening) mostraron valores de TSH de 0,12 y $2,68 \mu\text{UI}/\text{mL}$ para embarazadas con anticuerpos negativos y de 0,32 y $5,17 \mu\text{UI}/\text{mL}$ para gestantes con anticuerpos positivos durante el primer trimestre, y referido a los percentiles 5 y 95, respectivamente. En conjunto, los valores de TSH fueron de 0,13 y $4,15 \mu\text{UI}/\text{mL}$, para el primer trimestre y 0,36 y $3,77 \mu\text{UI}/\text{mL}$ en el segundo trimestre para los percentiles 5 y 98, respectivamente. Por lo tanto, estas cifras pueden ser levemente mayores a las indicadas en las guías de la Endocrine Society, pero cabe destacar que para determinar las dispersiones se usaron pacientes con más de 11 semanas de gestación, es decir, al final del primer trimestre.

Nuestros valores promedios de TSH fueron semejantes a los descritos internacionalmente; sin embargo, la TSH en nuestra muestra fue relativamente mayor respecto de los estudios más grandes de Casey⁹ y Panesar²², por ello, es necesario un estudio poblacional más extenso para evaluar este aspecto. En el estudio de Casey⁹, con 17.298 mujeres, se determinaron valores de TSH entre 0,08 y $3 \mu\text{UI}/\text{mL}$ (percentiles 2,5 y 97,5), pero de madres en la primera mitad

Artículo Original

del embarazo, y por lo tanto, con edad gestacional menor de 20 semanas, y no específicamente para el primer trimestre. Para nuestros resultados hay que considerar que se hayan incorporado a este tamizaje un mayor número (43%) de mujeres con antecedentes familiares de enfermedad tiroidea respecto de la población general; sin embargo, no se encontró relación entre este antecedente y el valor de TSH, aunque no se indagó la presencia de patología tiroidea ecográfica en pacientes con antecedentes familiares. Un consumo bajo de yodo en nuestra población no parece sustentable dado que el porcentaje de pacientes con yoduria baja es similar al descrito para otras poblaciones¹⁴.

Respecto a la hipotiroxinemia existe menos consenso respecto a tratar o no a dichas personas. Hay trabajos que señalan detrimento en el desarrollo neuropsicológico de los hijos de mujeres con hipotiroxinemia (bajo el percentil 10 a las 12 semanas) *versus* los de madres con T4 normal²³, circunstancia que puede afectar independientemente de los valores de TSH o la presencia de anticuerpos antitiroideos²⁴. En cuanto a resultados maternos fetales, no habría mayor riesgo de HTA, diabetes, parto prematuro o desprendimiento de placenta al comparar con mujeres eutiroideas²⁵.

En relación a la enfermedad tiroidea autoinmune encontramos 13% de pacientes con anticuerpos anti TPO positivos, dado que es similar al comunicado en otras poblaciones²⁶ y levemente mayor a datos de población general en Chile²⁷. La autoinmunidad es de alto riesgo en embarazo y su rol está claramente establecido en el riesgo de aborto, parto prematuro y asociación con déficit neurológico, así como el riesgo de hacer tiroiditis postparto¹⁰⁻¹². Un 50% de las mujeres con anticuerpos anti TPO positivo en el embarazo, desarrollará algún grado de tiroiditis post parto.

A nivel mundial, la deficiencia de yodo es la causa más importante de insuficiencia tiroidea. Según los datos de la Organización Mundial de la Salud del 2004, alrededor de 40% de la población mundial no está recibiendo la dosis propuesta de 150 µg de yodo por día, o 250 µg para las mujeres embarazadas y nodrizas. Incluso, en los países con suplemento de yodo o programas de yodación de sal, muchas mujeres jóvenes tienen deficiencia de yodo, como lo comunicó el estudio de Zimmermann²⁸ en el 28% de las embarazadas, o el estudio US-NHANES, que mostró excreción urinaria de yodo < de 50 µg/L en el 11,7% de la población general y en el 14,9% en mujeres en edad fértil¹⁴. En consecuencia, la política de yodación de sal es suficiente para los niños, pero no así para mujeres embarazadas o en período de lactancia. El indicador de la ingesta de yodo más usado es la medición de la excreción urinaria del halógeno, ya que el cálculo en base a medición de ingesta por encuestas es impreciso²⁹. La deficiencia de yodo es reconocida desde 1986 como la causa más frecuente, después de la desnutrición, de alteraciones mentales prevenibles en el recién nacido. En casos de yoduria con insuficiencia leve (50-100 µg/L) a moderada (20-49 µg/L), la tiroides privilegia la producción de T3 *versus* T4, sin aumento compensatorio de TSH, aunque existe hipotiroxinemia, que

no es fácil de diagnosticar; así, en consecuencia, existe una cantidad insuficiente de T4 para el desarrollo neurológico normal del feto. Sólo 37% de las embarazadas tendría una ingesta adecuada de yodo^{28,30}. En Chile, el estudio de Téllez et al³¹, mostró una alta prevalencia de bocio en mujeres embarazadas eutiroideas, con excreción de yodo urinario normal en 87,2% (µg/g creatinina). No sucede lo mismo en otro estudio chileno que demostró, que las mujeres con bocio tenían valores más altos de TSH y más bajos de T4 libre¹⁷. En este estudio encontramos 15% de embarazadas con yoduria < 150 µg/L, lo que estaría manifestando una ingesta insuficiente de yodo; de ellas un 2,2% era < 50 µg/L, lo que constituye déficit moderado de yodo. No encontramos pacientes con deficiencia grave de yodo (< 20 µg/L). El análisis no mostró correlación de la yoduria con variables como T4 o T4L, como también lo han expresado otros trabajos³².

No sabemos si el tamizaje universal es costo-efectivo y tampoco en qué momento hacerlo. No disponemos de datos suficientes que indiquen si los resultados maternos y fetales mejorarían efectivamente tras la intervención. La mejor atención médica la constituyen las medidas preventivas, tales como conocimiento de los niveles de referencia vinculados al trimestre, y el estado del yodo del paciente, información sobre el estado local de yodo y yodación de la sal, y el aumento a > 250 µg/d del suplemento de yodo a mujeres embarazadas y nodrizas, y el tamizaje de mujeres de alto riesgo antes de la concepción. Sin embargo, a nivel individual es razonable, con el nivel de evidencia disponible y a la luz de nuestros datos, considerar que en nuestra población chilena tengamos un alto porcentaje de patología tiroidea encubierta o límite que se manifestará frente a la mayor demanda del embarazo. Es importante enfatizar y, en base a las recomendaciones de la Endocrine Society, la realización del tamizaje sólo a pacientes con mayor riesgo de tener enfermedad tiroidea. Al respecto existe una publicación³³, que indica que con esta medida hay falla en la identificación del 30% de las embarazadas con hipotiroidismo subclínico.

Finalmente, recomendamos asegurar una buena suplementación de yodo durante el embarazo y la lactancia, sin esperar la confirmación del déficit con la medición de excreción urinaria. Lo que también debe ser independiente de la implementación de programas de tamizaje para medición de TSH y T4, en semejanza a lo que existe de manera amplia, respecto de la suplementación con ácido fólico.

Referencias

1. Glinoe D. 1997. The regulation of thyroid function in pregnancy: Pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocrine Reviews* 18 (3): 404-433.
2. LaFranchi S, Smallridge R, Spong C, Haddow JC, Boyle C. 2005. Where do we go from here? Summary of working group

- discussions on thyroid function and gestational outcomes. *Thyroid* 15 (1): 72-76.
3. Abalovich M, Amino N, Barbour L, Cobin R, De Groot L, Glinoe D, Mandel S, Stagnaro-Green A. 2007. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 92: S1-S47.
 4. LaFranchi S, Haddow J, Hollowell J. 2005. Is thyroid inadequacy during gestation a risk factor for adverse pregnancy and developmental outcomes? *Thyroid* 15 (1): 60-71.
 5. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC. 1999. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 341: 549-555.
 6. Klein RZ, Sargent JD, Larsen PR, Waitsbren SE, Haddow JE, Mitchell ML. 2001. Relation of severity of maternal hypothyroidism to cognitive development of offspring. *J Med Screen* 8: 18-20.
 7. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. 1993. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 81: 349-353.
 8. Abalovich M, Gutiérrez S, Alcaraz G, Maccallini G, García A, Levalle O. 2002. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 12 (1): 63-68.
 9. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ. 2005. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 105: 239-245.
 10. Dendrino S, Papasteriades C, Tarassi K, Christodoulakos G, Prasinos G, Creatsas G. 2000. Thyroid autoimmunity in patients with recurrent spontaneous miscarriages. *Gynecol Endocrinol* 14: 270-274.
 11. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Asan H. 2006. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant woman with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clinical Endocrinology and Metabolism* 91 (7): 2587-2591.
 12. Glinoe D, Riahi M, Grun JP, Kinthaert J. 1994. Risk of subclinical hypothyroidism in woman with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 79: 197-204.
 13. Zimmermann MB, Burgi H, Hurrell RF. 2007. Iron deficiency predicts poor maternal thyroid status during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 3436-3440.
 14. Hollowell JG, Staehling NW, Hannon WH, Flanders DW, Gunter EW, Maberly GF, et al. 1998. Iodine nutrition in the United States. Trends and public health implications: iodine excretion data from National Health and Nutrition Examination Surveys I and III (1971-1974 and 1988-1994). *J Clin Endocrinol Metab* 83: 3401-3408.
 15. Muzzo S, Leiva L, Ramírez I, Carvajal F, Biolley E. 2005. Nutrición de yodo en escolares de una zona con alta ingesta de yodo (Calama) comparada con zona de ingesta normal (Punta Arenas). *Rev Chil Nutr* 32: 28-35.
 16. Hollowell J, Staehling N, Flanders D, Hannon H, Gunter E, Spencer C, et al. 2002. Serum TSH, T4; and thyroid antibodies in the united states population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clinical Endocrinology and Metabolism* 87 (2): 489-499.
 17. Fardella C, López JM, Valdés ME, Núñez M, Miranda M. 1990. Autoimmune thyroid disease in the puerperium. Predictive value of thyroid enlargement and related hormonal changes occurring during pregnancy. *J Endocrinol Invest* 13: 283-286.
 18. Smallridge R, Glinoe D, Hollowell J, Brent G. 2005. Thyroid function inside and outside of pregnancy: What do we know and don't we know? *Thyroid* 15 (1): 54-59.
 19. Wohlk N, Osorio M, Aguayo J, Pineda G, Miranda B, Norambuena H. 1993. Perfil tiroideo de la embarazada normal. *Rev Méd Chile* 121: 652-659.
 20. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, et al. 2000. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* 7: 127-130.
 21. Lambert-Messerlian G, McClain M, Haddow J, Palomaki BS, Canick J, Cleary-Goldman J, et al. 2008. First and Second trimester thyroid hormone reference data in pregnancy: A FaSTER (First and second trimester evaluation of risk for aneuploidy) Research Consortium Study. *Am J Obstet Gynecol* 199: 62.e1-62.e6.
 22. Panesar NS, Li CY, Rogers MS. 2001. Reference intervals for thyroid hormones in pregnant chinese woman. *Ann Clin Biochem* 38: 329-332.
 23. Pop V, Kuijpers J, Baar A, Verkerk G, Son M, Vijlder J, et al. 1999. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol* 50: 149-155.
 24. Morreale De Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. 2000. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 3975-3987.
 25. Casey BM, Dashe JS, Spong C, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham G. 2007. Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol* 109: 1129-1135.
 26. Cleary-Goldman J, Malone F, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter F, et al. 2008. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 112: 85-92.
 27. Fardella C, Poggi H, Gloger S, Rojas A, Velásquez CG, Barroileth S, et al. 2001. Alta prevalencia de enfermedad tiroidea subclínica en sujetos que concurren a control de salud. *Rev Méd Chile* 129: 155-160.
 28. Zimmermann MB, Delange F. 2004. Iodine supplementation of pregnant women in Europe: A review and recommendations. *Eur J Clin Nutr* 58: 979-984.
 29. Leung A, Braverman L, Pearce E. 2007. A dietary iodine questionnaire: Correlation with urinary iodine and food diaries. *Thyroid* 17: 755-762.
 30. Berbel P, Obregón MJ, Bernal J, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. 2008. Iodine supplementation during pregnancy: A public health challenge. *Trends Endocrinol Metab* 18: 338-343.
 31. Téllez R, Michaud P, Téllez A, Guzmán MP, Estrada A. 1993. Patología tiroidea autoinmune del embarazo y puerperio: estudios de su prevalencia en una zona de bocio endémico y su repercusión en el recién nacido. *Rev Méd Chile* 121: 908-915.
 32. Delange F, Lecomte P. 2000. Iodine supplementation: benefits outweigh risks. *Drug Saf* 22: 89-95.
 33. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, et al. 2007. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab* 92: 203-207.