



### Introducción

Para cubrir las necesidades fisiológicas durante el embarazo, la tiroides debe incrementar su producción hormonal entre 40% y 100%. Es necesario que la glándula se adapte a un nuevo equilibrio, lo que no ocurre cuando la producción hormonal se halla limitada.

La disfunción y la autoinmunidad tiroidea (AIT) son comunes en las mujeres en edad reproductiva, con una prevalencia de 2% a 3%. Ambas se asocian con resultados adversos a lo largo de todo el embarazo. El conocimiento sobre las alteraciones tiroideas durante la gestación se ha expandido en forma rápida en los últimos 20 años. Recientemente se han publicado guías y actualizaciones para su diagnóstico y tratamiento; aún así, en la práctica diaria se presentan dificultades a la hora de tomar una conducta.

### Screening

No hay evidencia suficiente para recomendar la pesquisa universal de la función tiroidea antes del embarazo en mujeres sanas.

<b>¿A Quiénes Realizar Screening?</b>
Mujeres de más de 30 años
Mujeres con antecedentes familiares de hipotiroidismo
Mujeres con AIT positiva
Ante clínica compatible con hipotiroidismo
Presencia de enfermedades autoinmunes asociadas
Infertilidad
Antecedente de abortos o partos prematuros
Obesidad mórbida
Irradiación en cuello o cirugía tiroidea
Mujeres de zonas deficientes de yodo
Tratamiento con litio o amiodarona
Exposición a agentes radiológicos yodados en las últimas 6 semanas
<b>De realizar evaluación de la función tiroidea se recomienda medición de tirotrófina (TSH); no se aconseja la medición de anticuerpos antitiroperoxidasa (aTPO) para screening</b>

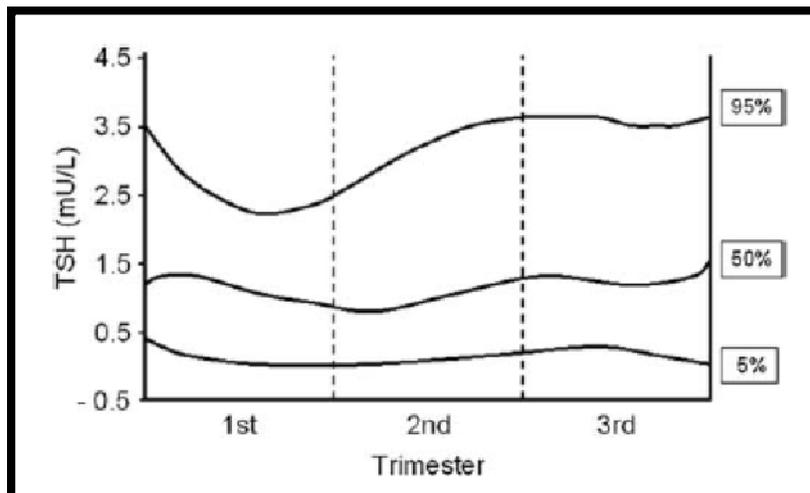
La medición de TSH es un buen indicador del *status* tiroideo, pero se debe tener en cuenta que los valores propuestos como normales en el embarazo han variado. Este cambio se refleja ya en las guías de la *Endocrine Society* (2007), en las que se recomienda que los valores de TSH en embarazadas en tratamiento por hipotiroidismo deben ser inferiores a 2.5 mUI/L en el primer trimestre y menores a 3 mUI/L en trimestres posteriores.

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<b>Revisó</b>	<b>Aprobó</b>
<b>Nombre</b>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<b>Firma</b>		
<b>Fecha</b>	08/08	23/08

La disminución en el umbral superior de la TSH durante el embarazo (en particular en el primer trimestre) se debe a la elevación de la gonadotropina coriónica humana (hCG), que reacciona de manera cruzada con el receptor de TSH, ocasionando una disminución en los valores de TSH en el primer trimestre.

Se recomienda el uso de valores de TSH estandarizados por trimestre. De no estar disponibles, se sugiere remitirse a las referencias de los estudios poblacionales:

- 1er trimestre: 0.1 a 2.5 mUI/L
- 2do trimestre: 0.2 a 3.0 mUI/L
- 3er trimestre: 0.3 a 3.0 mUI/L



Niveles de TSH expresados en percentilos de acuerdo con la edad gestacional. Adaptado de Panesar et al.

<b>Hipotiroidismo y Embarazo</b>	<b>Hipotiroidismo Subclínico y Embarazo</b>
0.3% a 0.5% de los embarazos	2% a 3% de los embarazos
Se define como: -niveles elevados de TSH según el rango de referencia de cada trimestre + $T_{4L}$ disminuida, o pacientes con $TSH \geq 10$ mUI/L, independientemente del nivel de $T_{4L}$	Se define como TSH superior al umbral superior normal por trimestre, con $T_{4L}$ normal
La causa más frecuente es la deficiencia de yodo y, en áreas con suficiencia de yodo, la tiroiditis de Hashimoto.	Genera complicaciones obstétricas y neurológicas fetales. El tratamiento mejora las complicaciones obstétricas, pero no hay evidencia sobre las fetales.



<b>Complicaciones</b>	
<i>Fetales</i>	<i>Maternas</i>
Aborto – Muerte fetal y perinatal	Hipertensión gestacional
Parto prematuro – Bajo peso al nacer	Desprendimiento de placenta
Alteraciones en el neurodesarrollo	Preeclampsia
Restricción del crecimiento intrauterino	Anemia
Distrés respiratorio	Hemorragias del posparto
Mayor ingreso neonatal a Cuidados Intensivos	Infertilidad

### **Conducta**

#### **Hipotiroidismo Previo al Embarazo**

Las pacientes medicadas con levotiroxina (LT4) aumentan sus requerimientos y aquellas con función tiroidea normal pueden volverse hipotiroideas si la reserva glandular es limitada. El mayor requerimiento de LT4 ocurre a las 4 a 6 semanas de embarazo, se incrementa hacia la semana 16 a 20 de gestación y posteriormente se mantiene estable hasta el parto.

El incremento del requerimiento de LT4 depende de la etiología del hipotiroidismo y de los niveles de TSH previos al embarazo. Se requiere más dosis ante antecedente de cirugía, atiroxis o hipotiroidismo post-dosis de radioyodo. Idealmente hay que optimizar el *status* tiroideo previo a la concepción con valores de TSH < 2.5 mUI/L y realizar el ajuste de la medicación ni bien se confirma el embarazo. Si las pacientes están eutiroideas, se recomienda incrementar la dosis diaria en un 25% a 30%.

El equipo de Abalovich plantea que, si bien las guías aconsejan mantener a las pacientes hipotiroideas tratadas con LT4 con niveles de TSH < 2.5 mUI/L previos a la concepción, en un grupo de mujeres que cumplían con este requisito, casi la tercera parte requirió incrementar la dosis intraembarazo. Así, sugieren que los niveles de TSH que se aproximen a la mitad de los sugeridos por las guías (cerca de 1.20 mUI/L) disminuirían la necesidad de aumentar la dosis durante el embarazo temprano (valor predictivo positivo del 82.76%).

#### **Hipotiroidismo Diagnosticado durante el Embarazo**

El objetivo es normalizar rápidamente la función tiroidea con LT4 a dosis plena (2 a 2.4 µg/kg), o se puede iniciar con una dosis de 50 µg o más. No se recomienda el uso de T3. En caso de hipotiroidismo subclínico, en las normativas de la ATA (2011), sólo se recomienda tratamiento ante aTPO positivos. Hay evidencia insuficiente para recomendar a favor o contra de tratar a las mujeres que tienen aTPO negativos. En cambio, en las

recomendaciones de la *Endocrine Society* (2012) se propone tratamiento tanto en pacientes con aTPO positivos como negativos.

En relación con aquellas pacientes con hipotiroidismo subclínico que no sean inicialmente tratadas, se aconseja controlar TSH y T4L cada 4 semanas hasta las semanas 16 a 20, y luego una vez entre las semanas 26 y 32. Se debe corroborar que no progresen a un hipotiroidismo clínico. El nivel de evidencia aún es insuficiente.

En 2010, Negro *et al* estudiaron a más de 4000 mujeres con autoinmunidad negativa y valores de TSH entre 2.5 y 5 mUI/L. Estas embarazadas presentaron una incidencia de pérdida de embarazo significativamente mayor que las pacientes con valores de TSH < 2.5 mUI/L (6.1% contra 3.6%;  $p = 0.006$ ). No hubo diferencia en la tasa de partos prematuros entre los dos grupos.

Al evaluar a embarazadas con hipotiroidismo grave (TSH > 20 mUI/L) se detectó que los niveles persistentemente elevados de TSH se correlacionaron con mayor incidencia de abortos y partos prematuros ( $p = 0.053$ ), pero no con otras complicaciones generales relacionadas con el embarazo. El seguimiento y el tratamiento intensivo mejoran las complicaciones durante el embarazo, incluso cuando no se alcanzan los niveles de TSH adecuados.

### AIT y Embarazo

Los anticuerpos se encuentran en el 5% a 20% de las mujeres de edad fértil. La repercusión obstétrica de la AIT está asociada con mayor índice de abortos, abortos recurrentes y partos prematuros. Como consecuencia de la AIT la madre podría evolucionar con hipotiroidismo en etapas tempranas de la gestación, viéndose afectado el desarrollo neurológico fetal.

<b>AIT y Reproducción</b>
20% de las mujeres que realizan una técnica de fertilización asistida presentan AIT, con un leve incremento en las mujeres con abortos recurrentes (25%).
La prevalencia de AIT es significativamente mayor en mujeres infértiles, especialmente cuando la causa es endometriosis, síndrome de ovarios poliquísticos e insuficiencia ovárica primaria.
Los factores inmunológicos juegan un papel importante en los procesos de implantación, fertilización y desarrollo placentario.
Si bien las tasas de embarazo son similares en mujeres eutiroides con AIT o sin ella (controvertido), las pacientes con AIT positiva tienen más riesgo de aborto en el 1er trimestre, incluso con eutiroidismo previo al embarazo.

Referencia	Porcentaje de abortos		
	ATPO (+)	ATPO (-)	P
Stagnaro-Green, Jama (1990)	17 %	8,4 %	< 0,011
Glinaner, JCEM (1991)	13,3 %	3,3 %	< 0,005
Lejeune, Br J Obst Gynecol (1993)	22 %	5 %	< 0,005
Singh, F & S (1995) (FIV)	32 %	16 %	< 0,002
Ijima, Obstet Gynecol (1997)	10,4 %	5,5 %	< 0,05
Muller, F & S (1999) (FIV)	33 %	19 %	0,29
Rushwort, Hum Repr 2000	42 %	39 %	NS
Bagis, Thyroid (2001)	54 %	8,3 %	< 0,0001
Prummel Meta- Analisis, Europ J End (2004)	N: 456 (23%)	N: 2957 (11 %)	OR: 0.23

Se plantean distintas hipótesis:

- La presencia de AIT podría asociarse con un mínimo grado de hipofunción tiroidea subyacente, con dificultad de la glándula tiroidea para adaptarse a las demandas del embarazo.
- Los aTPO serían marcadores de afección autoinmune generalizada contra la unidad fetoplacentaria y su vez se asocian a otras alteraciones inmunológicas, como la presencia de anticuerpos anticardiolipina.
- Dado que la zona pelúcida y el tejido tiroideo comparten antígenos similares, ésta podría ser blanco de los anticuerpos antitiroideos.
- Los anticuerpos contra el receptor de TSH (TRAB) pueden inhibir, por reacción cruzada, la acción de la hCG en el cuerpo lúteo, disminuyendo la producción de progesterona y estradiol.
- Las mujeres infértiles con AIT son en general de mayor edad y esto es un factor de riesgo independiente para abortar.

**Se hace énfasis en realizar *screening* tiroideo en toda paciente con infertilidad o con falla reproductiva.**



### Eutiroidismo y Autoinmunidad Positiva

Las pacientes eutiroides con AIT positiva tienen mayor riesgo de:

- Aborto - Aborto recurrente
- Desarrollo de hipotiroidismo durante el embarazo
- Partos prematuros

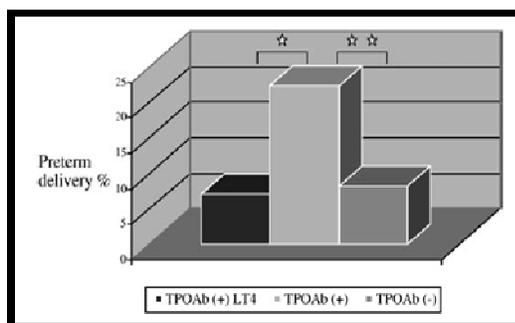
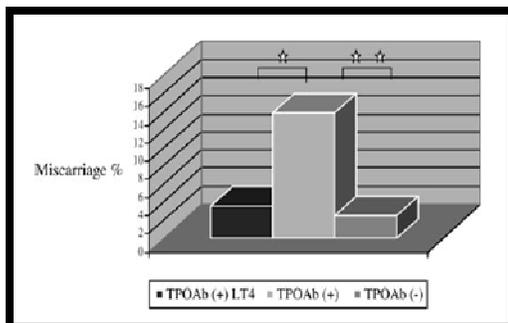
Las guías de la *Endocrine Society* sugieren:

- Monitorear TSH cada 4 semanas en la primera mitad del embarazo y por lo menos una vez entre las semanas 26 y 32.
- Es necesario seguimiento luego del parto por la posibilidad de desarrollar tiroiditis posparto.
- No hay evidencia suficiente para recomendar tratar o no tratar a estas pacientes.

Si bien se halla probada la asociación entre AIT y riesgo de aborto, no se puede concluir en cuanto a la utilidad de tratamiento con LT4 en pacientes con anticuerpos positivos y eutiroidismo.

Recientemente se ha publicado un metanálisis que proporciona evidencia de que el suplemento con LT4 debe recomendarse para mejorar el embarazo en las mujeres con hipotiroidismo subclínico y/o AIT al realizar una técnica de reproducción asistida. Se informó que el tratamiento con LT4 contra placebo (o no tratamiento) resulta en aumento de las tasas de partos (riesgo relativo [RR]: 2.76, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.20 a 6.44;  $p < 0.018$ ) e implantación de embriones, con disminución significativa de abortos (RR: 0.45, IC 95%: 0.24 a 0.82;  $p = 0.01$ ). El número necesario de pacientes a tratar para prevenir un aborto involuntario fue de 3 y, para la implantación de embriones, de 9. Este metanálisis incluyó el conocido estudio de Negro (2006), en el cual se evaluó la tasa de complicaciones obstétricas en más de 900 mujeres eutiroides. Se comprobó que:

- 11.7% presentaron AIT; estas mujeres presentaron mayores valores de TSH.
- Las pacientes con AIT + sin tratamiento con LT4 tuvieron:
  - Mayor valor de TSH
  - Menor valor de T4L a la semana 30 de gestación.
  - Mayor tasa de aborto (13.8%) (la mayoría en el primer trimestre).
  - Mayor tasa de partos prematuros (22.4%)



En contrapartida, Lata y colaboradores (2013) evaluaron la AIT y la respuesta a la LT4 en pacientes con abortos recurrentes. En su trabajo concluyeron que la prevalencia de AIT fue mayor en las embarazadas con historia de aborto recurrente. El tratamiento con LT4 no evidenció diferencia en la tasa de abortos entre las pacientes hipotiroideas y las eutiroideas con presencia de anticuerpos. La prevalencia de aborto fue independiente del estado tiroideo (ajustado por edad, peso, título de aTPO, período de gestación y nivel de hemoglobina).

### Hipotirotóxemia

Se define como la detección de TSH normal y T4L en el percentilo 5to o 10mo del rango de referencia. El método óptimo para medir T4L durante el embarazo sería usar el dializado o el ultrafiltrado del suero usando espectrometría de masa. Los rangos de referencia de T4L deberían estar estandarizados por trimestre.

Según las guías de la ATA (2011) no debería ser tratada, mientras que para la *Endocrine Society* (2012) podría ser tratada a criterio del médico. Existe evidencia que la hipotirotóxemia materna en el 1er trimestre puede repercutir sobre el desarrollo psiconeurointelectual del niño, no habiéndose observado complicaciones obstétricas ni perinatales en esta situación.

Dado que el rango de T4 sérica se ve modificado durante el embarazo por la hipoalbuminemia y por el incremento que sufre la globulina fijadora de hormona tiroidea inducido por la hiperestrogenemia, su medición ha sido reemplazada por la de T4L. Sin embargo, esta determinación es dependiente del método elegido y del trimestre. Algunos autores han sugerido utilizar el rango normal de T4 total de las mujeres no embarazadas corregido por 1.5, desde el final del 1er trimestre o, bien el índice de T4L, aunque al momento actual no existe consenso al respecto.

**Seguimiento de Pacientes en Tratamiento con LT4**

Solicitar TSH cada 4 semanas durante la primera mitad del embarazo. Es frecuente que se requieran aumentos de la dosis de LT4

Luego del parto se debería reducir la dosis de LT4 al nivel previo a la concepción y medir TSH a las 6 semanas del parto

**Bibliografía**

1. Velkeniers B, van Meerhaeghe A, Poppe K, Unuane D, Tournaye H, Haentjens P. Pregnancy outcome in women with subclinical hypothyroidism undergoing assisted reproduction technologies: systematic review and meta-analysis of RCTs. *Human Reproduction Update*. 2013 Vol.19, No.3 pp. 251–258.
2. Hirsch D, Levy S, Nadler V, Kopel V, Shainberg B, Toledano Y. Pregnancy outcomes in women with severe hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2013
3. Artini PG, Uccelli A, Papini F, Simi G, Di Berardino OM, Ruggiero M, Cela V. Infertility and pregnancy loss in euthyroid women with thyroid autoimmunity. *Gynecological Endocrinology*, 2013; 29(1): 36–41
4. Lata K, Dutta P, Sridhar S, Rohilla M et al. Thyroid autoimmunity and obstetric outcomes in women with recurrent miscarriage: a case–control study. *Endocrine Research*. 2013; 2,118–124.
5. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, Eastman CJ, Lazarus JH, Luton D, Mandel SJ et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:2543–2565.
6. 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) 1081-1125
7. van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van 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*. 2011;17:605–619.
8. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased Pregnancy Loss Rate in Thyroid Antibody Negative Women with TSH Levels between 2.5 and 5.0 in the First Trimester of Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010, 95(9):E44–E48
9. Abalovich M, Pavlove M, Kleiman Rubinsztein J, Alcaraz G, Levalle O, Gutiérrez S. ¿Cuál debería ser la TSH aconsejable en mujeres hipotiroideas bajo levotiroxina pre embarazo? *RAEM* 2008 vol 45



10. Abalovich M, Gauna A, Gutiérrez S, Mereshian P, Croome S. Segundo Consenso Argentino sobre patologías endocrinológicas. Endocrinopatías y embarazo. RAEM. 2007;44(3)
11. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, and Hassan H. Levothyroxine Treatment in Euthyroid Pregnant Women With Autoimmune Thyroid Disease: Effects on Obstetrical Complications. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:2587–2591
12. Abalovich, M.S.; Mitelberg, L.; Allami, C.; Gutiérrez, S.; Levalle, O. Hipotiroidismo subclínico y autoinmunidad tiroidea en pacientes Infértiles y abortadoras habituales. RAEM 2003 Vol 40
13. Poppe K, Glinoe D, Van Steirteghem A, Tournaye H, Devroey P, Schiettecatte J, Velkeniers B. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. Thyroid. 2002;12:997–1001.