

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

Influencia de la autoinmunidad en la evolución del hipotiroidismo subclínico en la gestación y aparición de eventos adversos obstétricos y perinatales.

Egilea / Autor:
Patricia Jiménez Telleria

Zuzendaria / Director/a:
Amelia Oleaga Alday

© 2018, Patricia Jiménez Telleria

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. TIROIDES Y GESTACIÓN	1
1.2. AUTOINMUNIDAD Y GESTACIÓN.....	3
1.3. HIPOTIROIDISMO Y GESTACIÓN.....	6
1.4. HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO	7
1.5. TRATAMIENTO	8
1.6. CRIBADO DE DISFUNCIÓN TIROIDEA EN LA GESTACIÓN	10
1.7. TIROIDITIS POST PARTO (tpp)	12
2. OBJETIVOS	13
3. SUJETOS Y METODOS	13
4. RESULTADOS	15
5. DISCUSIÓN.....	18
6. CONCLUSIONES Y LIMITACIONES DE NUESTRO ESTUDIO	20

RESUMEN:

Introducción: El impacto del hipotiroidismo subclínico (HSC) y presencia de autoinmunidad tiroidea positiva (ATP) sobre los resultados obstetricos y perinatales no ha podido ser bien definida debido a la gran variabilidad obtenida en los diversos estudios. Sin embargo, este continua siendo un tema de gran debate, puesto que el conocimiento de dicho impacto podria definir de forma más precisa la necesidad de un cribado universal e indicación de tratamiento en aquellas mujeres afectadas por esta patología.

Objetivo: Evaluar la aparición de eventos obtétricos y perinatales adversos en mujeres diagnosticadas durante la gestación de hipotiroidismo subclínico y su posible relación con la presencia de autoinmunidad.

Sujetos y Métodos: estudio de cohortes retrospectivo realizado en 108 mujeres con HSC (TSH entre 4,20 y 10 μ U/mL con T4L normal), diagnosticado en el primer trimestre del embarazo y con posterior seguimiento del embarazo, parto y postparto. Se analizaron parámetros epidemiológicos y clínicos y se relacionaron con complicaciones obstétricas y perinatales en función de la presencia de autoinmunidad tiroidea positiva.

Resultados: la edad media de las pacientes fue de 32 años. El 13,9% de las gestantes presentaban ATP y este evento únicamente demostró tener relación estadísticamente significativa con los valores de TSH registrados durante el primer trimestre ($p=0,028$). El resto de eventos adversos analizados no demostraron tener asociación estadísticamente significativa con la presencia de ATP.

Conclusiones: en nuestro medio las pacientes con HSC y ATP presentan niveles aumentados de TSH durante el primer trimestre. Sin embargo, la presencia de autoinmunidad tiroidea no condiciona la aparición de eventos adversos obstétricos y perinatales estudiados. Al haber sido todas las mujeres de nuestro estudio tratadas con levotiroxina no podemos conocer el posible beneficio de esta actuación.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. TIROIDES Y GESTACIÓN

La gestación condiciona importantes cambios fisiológicos en la glándula tiroidea materna que debe adaptarse a un incremento de los requerimientos de yodo y de la producción de hormonas tiroideas. Durante este periodo, la glándula tiroidea sufre un aumento de tamaño entre un 10 y un 40%, la producción de hormonas tiroideas, tiroxina (T4) y triiodotironina (T3), se incrementa en un 50% y los requerimientos diarios de Iodo en un 50%¹.

Desde el punto de vista embrionario, el desarrollo del tiroides comienza el día 22 de la concepción, pero no es hasta la semana 12+1 cuando la tirotropina (TSH) comienza a secretarse, incrementando de forma progresiva hasta la semana 18. Sin embargo, el eje no será funcional hasta las 20 semanas. El paso transplacentario de hormonas tiroideas de la madre al feto tiene lugar durante toda la gestación, pero el feto dependerá exclusivamente del aporte materno, especialmente al comienzo del embarazo. Esto es importante ya que las hormonas tiroideas se relacionan especialmente con el neurodesarrollo fetal, además de intervenir en otros muchos aspectos de desarrollo fetal y evolución del embarazo.

Como se muestra en la **Figura 1**, la producción de la gonadotropina coriónica humana (HCG) por la placenta es máxima alrededor de la semana 10 de gestación y posteriormente declina a lo largo del embarazo. La HCG tiene capacidad de estimular el tiroides y la producción de hormonas tiroideas con el consiguiente aumento de los niveles de hormonas tiroideas resultando en un descenso de la TSH².

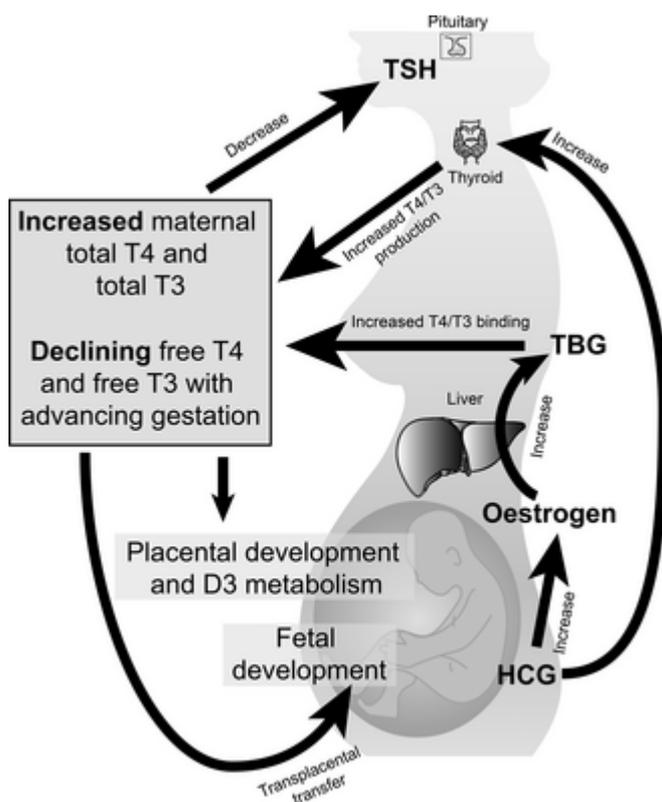


Figura 1 Descripción de la fisiología tiroidea materna². El pico de HCG se produce en la décima semana, descendiendo posteriormente. El pico de HCG incrementa la síntesis estrogénica materna, los cuales estimulan la síntesis hepática de globulina fijadora de tiroxina (TBG). La TBG circulante aumenta durante las primeras veinte semanas de gestación alcanzando unos niveles estables hasta el final de la gestación. La TBG, aunque tiene poca actividad tirotrópica, también puede estimular de manera directa la glándula tiroidea materna para producir hormonas tiroideas. Existe una clara relación recíproca entre la HCG y los niveles de TSH maternos, con un pico de HCG que coincide con una elevación de la TSH (2-1). La placenta, la cual es rica en deiodinasa tipo 3 (D3), metaboliza las hormonas tiroideas maternas. A pesar de esto, el feto recibe niveles fisiológicamente relevantes de hormona tiroidea materna a través de la placenta, durante toda la gestación, en concreto desde la quinta semana. Esto es particularmente crítico durante el comienzo de la gestación, previo a la síntesis endógena de hormona, la cual comienza sobre la semana 18.

Debido a los cambios de la función tiroidea durante la gestación, el intervalo de normalidad de los parámetros de función tiroidea difiere de los de la población general y entre los tres trimestres; el valor medio de TSH es inferior en el primer trimestre respecto al rango de referencia de la población no gestante. Por lo tanto, las pruebas de función tiroidea de mujeres embarazadas sanas difieren de los de mujeres sanas no gestantes.

La medida de la concentración de TSH sérica constituye una prueba muy sensible para el diagnóstico de las alteraciones de la función tiroidea. Sin embargo, debido a los cambios fisiológicos acaecidos durante la gestación, se requieren rangos específicos de TSH y T4 libre (T4L) para una correcta valoración de la función tiroidea materna. Por ello, en 2011 las guías de la American Thyroid Association (ATA) definieron el límite superior de normalidad para TSH en la gestación en 2,5 $\mu\text{U}/\text{mL}$ para el primer trimestre y 3 $\mu\text{U}/\text{mL}$ para el segundo y tercer trimestres³. Sin embargo, estudios posteriores de grandes cohortes han puesto de manifiesto la existencia de grandes diferencias poblacionales en el límite superior del rango de referencia de TSH en mujeres gestantes. En los últimos años han aparecido numerosas publicaciones internacionales y también en nuestro país sobre valores de referencia de TSH y T4L durante la gestación, en las que casi el 90% obtienen límites superiores de TSH en el primer trimestre, mayores que el punto de corte de 2,5 $\mu\text{U}/\text{mL}$ recomendado por las guías internacionales previas^{3,4}. Ante estos hechos, la última guía ATA de 2017¹ propone que, en ausencia de valores de referencia locales, se utilice como punto de corte un valor de TSH de 4 $\mu\text{U}/\text{mL}$ en el primer trimestre. En este sentido la ATA¹, así como otras sociedades científicas recomiendan que dichos valores queden definidos por los responsables de la salud en base a los datos recogidos de una población representativa del lugar. Es decir, datos obtenidos de mujeres gestantes sin patología tiroidea previa, con un aporte de iodo adecuado y autoinmunidad tiroidea negativa¹.

El tiroides sano se adapta de forma correcta a estos cambios fisiológicos a través de cambios en el eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo. Sin embargo, en muchos casos puede aparecer alguna disfunción tiroidea, siendo el hipotiroidismo subclínico (HSC) la patología tiroidea más frecuente durante dicho periodo, excluyendo la positividad asintomática de los anticuerpos antitiroideos⁵.

1.2. AUTOINMUNIDAD Y GESTACIÓN

Se ha descrito que la presencia de autoinmunidad es el factor de riesgo más importante en el desarrollo de hipofunción tiroidea⁶. Se estima que del 2 al 17% de las gestantes presentan positividad para anticuerpos anti peroxidasa (Ac-TPO) o anti tiroglobulina (Ac-Tg)¹.

Dicha prevalencia varía en función de la etnia, siendo más frecuente entre mujeres caucásicas y asiáticas^{7,8}. La cantidad de iodo ingerida podría estar también relacionada con la prevalencia, siendo recientemente descrita por Shi et al. la asociación entre la concentración urinaria de iodo y presencia de autoinmunidad tiroidea⁹.

La presencia de autoinmunidad tiroidea puede dar lugar a un hipotiroidismo durante la gestación, ya que la capacidad del tiroides para aumentar la producción hormonal puede estar comprometida¹. Cuando la ingesta de iodo es suficiente, la causa más frecuente de hipotiroidismo es la enfermedad tiroidea autoinmune¹. En un estudio realizado por Negro et al.¹⁰ describen un aumento de los niveles de TSH a lo largo de la gestación en mujeres eutiroideas con autoinmunidad positiva. Este aumento va de 1.7 $\mu\text{U/mL}$, en la semana 12, a 3.5 $\mu\text{U/mL}$ a término. Por ello la ATA recomienda realizar un seguimiento estrecho, midiendo los niveles de TSH cada 4 semanas en estas mujeres¹⁰. Varios estudios sugieren que el riesgo de eventos adversos durante la gestación es superior en mujeres con autoinmunidad tiroidea positiva (ATP) en relación con mujeres con autoinmunidad tiroidea negativa (ATN), aun cuando la función tiroidea sea idéntica¹.

Entre otros eventos adversos, uno de los más estudiados con relación a la presencia de autoinmunidad ha sido el aborto espontáneo, definido éste, como aquel que ocurre por debajo de las 20 semanas de gestación. El riesgo de aborto espontáneo varía en función de múltiples factores, entre los que se encuentran las disfunciones endocrinológicas¹. En el caso de la autoinmunidad resulta interesante destacar que, aunque se haya demostrado la asociación entre el aborto espontáneo y la presencia de autoinmunidad, la causalidad del mismo no ha podido ser probada puesto que los mecanismos continúan siendo inciertos¹.

Diversas hipótesis han sido propuestas incluyendo; la reactividad cruzada entre Ac y HCG en la zona pelúcida, la presencia de autoinmunidad no órgano específica concomitante o el aumento de citocinas endometriales entre otras¹.

Del mismo modo, la presencia de abortos recurrentes en el contexto de autoinmunidad tiroidea positiva no ha podido ser demostrada¹. En este caso los resultados de los estudios fueron menos robustos, probablemente por la presencia de

otras potenciales causas de abortos de repetición, pudiendo la disfunción endocrina explicar únicamente el 15-20% de dichos casos¹¹.

Con la intención de estudiar esta asociación se desarrolló un estudio belga en mujeres sometidas a tratamientos de fertilidad¹². Dicho estudio determinó que el 8% de las mujeres presentaban Ac-Tg y Ac-TPO, mientras que un 5% mostró únicamente anticuerpos Ac-Tg y un 4% Ac-TPO aislados. Además, las mujeres con presencia de ATP mostraban niveles significativamente más elevados de TSH que aquellas con ATN, como ya había sido descrito previamente.

La presentación de parto prematuro (previo a las 37 semanas), una de las causas más prevalentes y con mayor morbilidad de las complicaciones perinatales, ha sido relacionada con la autoinmunidad tiroidea positiva¹.

Los estudios que han intentado explicar esta asociación han arrojado resultados muy variables. Sin embargo, un metaanálisis realizado en 2011¹³ en el que se incluían 7 estudios con un total de 23000 participantes concluyó que existió asociación entre ambos eventos.

Pese a ello, los estudios intervencionistas en los que se ha realizado tratamiento con levotiroxina no aportan evidencias suficientes como para recomendar el tratamiento o la abstención del mismo en mujeres eutiroideas con autoinmunidad positiva¹. Puesto que, aunque un estudio realizado por Negro et al.¹⁰ demostró una menor incidencia de parto prematuro en mujeres con autoinmunidad tiroidea positiva tratadas frente a las no tratadas, el descubrimiento no ha sido aún replicado.

El impacto de la presencia de autoanticuerpos sobre las complicaciones en el recién nacido y efectos adversos obstétricos ha sido objeto de numerosos estudios, habiéndose relacionado con un mayor riesgo de muerte perinatal, en algunos de los estudios¹⁴, aunque no en todos^{15, 16}, como recoge la ATA¹.

También se ha descrito su asociación con la rotura prematura de membranas, depresión post parto^{17, 18}, síndrome de distrés respiratorio neonatal¹⁶, autismo¹⁹ o trastorno de hiperactividad y déficit de atención²⁰, en recién nacidos de madres con función tiroidea normal y presencia de anticuerpos antitiroideos.

Por último, un estudio casos - control realizado por Li et al.²¹ reportó un menor desarrollo intelectual y motor en hijos de mujeres con Ac- anti TPO positivos. Sin embargo, otros autores como Williams et al.²² únicamente han hallado diferencias en lo referente a la función motora, no siendo los resultados significativos para el neurodesarrollo.

1.3. HIPOTIROIDISMO Y GESTACIÓN

El hipotiroidismo primario materno durante la gestación se define como la presencia de una elevación de la concentración sérica de TSH y una disminución de la concentración de T4L, con ambos valores fuera del rango de referencia para cada trimestre de gestación¹. Con frecuencia, la elevación de la concentración de TSH se acompaña de una T4L normal, por lo que el valor sérico de TSH es el principal indicador de la función tiroidea materna y debe ser utilizado para tomar decisiones acerca de la necesidad de tratamiento sustitutivo¹. La prevalencia de hipotiroidismo clínico (HC) está descrita en el 2-3% de mujeres sanas en edad fértil, aunque esta prevalencia es superior en áreas de iodo-insuficiencia^{23, 24}.

Excluidas otras posibles causas responsables como; tumores hipofisarios, resistencias periféricas a la TSH o TSH biológicamente inactiva, la causa más frecuente cuando el aporte de yodo es óptimo es la autoinmune¹. Por ello en el 30-60% de las mujeres embarazadas con niveles elevados de TSH aparece autoinmunidad tiroidea positiva^{24, 25, 26}.

La relación entre hipotiroidismo clínico franco y aumento de complicaciones gestacionales y del neurodesarrollo fetal, está bien establecida¹. Estos eventos incluyen riesgo aumentado de parto prematuro, hipertensión arterial (HTA), preeclampsia, hemorragia post parto, desprendimiento prematuro de placenta, bajo peso al nacer, aborto y coeficiente intelectual inferior. A pesar de que no existen estudios randomizados acerca del beneficio del tratamiento con levotiroxina en mujeres gestantes con hipotiroidismo clínico, puesto que ello carecería de ética, sin embargo existen datos que confirman el impacto positivo del tratamiento con T4L en el hipotiroidismo clínico durante la gestación¹.

El tratamiento debería iniciarse idealmente durante el primer trimestre de gestación, tras la primera analítica de control, idealmente antes de la semana 13. Con ello se

pretende mantener los niveles de TSH en rango, haciendo necesario el seguimiento de dichos niveles a lo largo del embarazo y modificando la dosis si fuera necesario¹.

1.4. HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

El diagnóstico de hipotiroidismo subclínico (HSC) se define como el hallazgo de una concentración de TSH elevada con una concentración de T4L normal. Esta es la forma más común de disfunción tiroidea en la gestación¹.

Su prevalencia oscila entre el 2-3% de las embarazadas, aunque esta varía en función de la ingesta de yodo y de los valores de TSH establecidos en cada lugar²⁷.

Varios estudios prospectivos y retrospectivos han demostrado un aumento de las complicaciones materno-fetales asociadas con las elevaciones moderadas de la concentración de TSH materna, especialmente en mujeres con AcTPO positivas (abortos, muerte fetal, parto prematuro, desprendimiento placentario y presentación de nalgas), aunque todos los estudios no son concluyentes en este sentido¹.

La ATA¹ hace referencia en su última actualización a varios estudios en los que se relacionan la pérdida fetal e HSC. Antes de nada, es importante saber que el aborto temprano ocurre en un 30% de los embarazos, la mayoría antes de ser clínicamente diagnosticado como embarazo¹.

El estudio de Negro et al.²⁸ describe una mayor frecuencia de abortos en gestantes con TSH entre 2.5 y 5 $\mu\text{U}/\text{mL}$ que en gestantes con TSH inferiores a 2.5 $\mu\text{U}/\text{mL}$. Del mismo modo, un estudio Australiano recogido en la ATA¹, determinó que los niveles de TSH superiores al percentil 95 conllevaban un riesgo aumentado de aborto.

Existe también un reciente meta-análisis²⁹ en el que se describe un aumento significativo de pérdida fetal, así como parto pretérmino, abruptio placentae y presentación de nalgas en presencia de HSC, aunque dichos eventos han sido descritos de forma variable en diversos estudios¹.

En lo que respecta al parto pretérmino e HSC, al igual que ocurre con el aborto, parece que la presencia de autoinmunidad tiroidea positiva exacerba dicha asociación comenzando a ser el riesgo consistente cuando la TSH es superior a 2,5 $\mu\text{U}/\text{mL}$ en contraposición al aumento de riesgo en autoinmunidad tiroidea negativa cuando la TSH supera los 5-10 $\mu\text{U}/\text{mL}$ ¹.

Todos estos datos sugieren que la presencia de autoinmunidad tiroidea positiva aumenta todos los efectos adversos producidos por el HSC. Sin embargo, una vez más, un estudio realizado por López- Tinoco C, et al.³⁰ establece que la coexistencia de ambos eventos únicamente aumenta el riesgo de aborto, multiplicándose por 10,25 veces la probabilidad de su presentación, no evidenciándose aumento alguno del riesgo para el parto pretérmino.

Centrándonos en los valores de referencia de la TSH, un estudio llevado a cabo por Korevaar et al.²⁵, determinó que mientras que los niveles de TSH superiores a 2,5 μ U/mL no se relacionaban con un aumento del parto prematuro, el riesgo de padecer dicho evento sí que aumentaba cuando la TSH superaba los 4 μ U/mL. Curiosamente esta asociación desaparecía una vez excluidas las pacientes con autoinmunidad tiroidea positiva y/o comorbilidades asociadas.

Se cree que las diferencias obtenidas pueden estar determinadas por la variabilidad de las poblaciones incluidas en cada uno de los estudios³¹. Esto hace que no se puede dar por establecida la relación entre HSC y peores resultados obstétricos, resultando complicado realizar recomendaciones de screening y tratamiento.

1.5. TRATAMIENTO

La llegada de hormona tiroidea al SNC fetal es crucial para que se produzca un correcto neurodesarrollo.

Por todo lo anteriormente expuesto es difícil definir de forma precisa un corte universal de concentración de TSH por encima del cual haya que tratar a toda mujer gestante y parece razonable decidir la necesidad de tratamiento de forma individualizada basada en concentración de TSH y la presencia o no de autoinmunidad tiroidea positiva.

El manejo del hipotiroidismo durante la gestación requiere un abordaje coordinado, que idealmente abarque desde antes de la concepción hasta el periodo postparto.

Se recomienda el tratamiento con levotiroxina (LT4) de todas aquellas mujeres que presentan hipotiroidismo franco durante la gestación, con el objetivo de conseguir unos niveles de TSH por debajo de 2.5 μ U/mL, debiendo mantener controlados los niveles de TSH a lo largo de todo el embarazo¹.

En el caso del hipotiroidismo subclínico el asunto es más controvertido, puesto que los resultados obtenidos en relación con el tratamiento no son lo suficientemente robustos como para establecer unas recomendaciones universales. Además, solo un pequeño número de ensayos ha investigado el impacto del tratamiento con LT4 en las complicaciones de la gestación¹.

En 2006 Negro et al realizaron un estudio en el que se incluyeron 984 gestantes con HSC y autoinmunidad positiva. Únicamente fueron tratadas con LT4 la mitad de las pacientes. El estudio demostró una disminución estadísticamente significativa tanto para la presencia de aborto como para la de parto pretérmino en aquellas mujeres que fueron tratadas³². En concreto la disminución constatada fue de un 18.3% a un 3,5% para el aborto ($p < 0,05$) y de un 22,4% a un 7% para el parto pretérmino ($p < 0,01$)³².

Sin embargo, en 2016 Negro et al³³ en un estudio similar, concluyó que no existían diferencias significativas para la presencia de riesgo aumentado de parto pretérmino ni aborto en mujeres sometidas a tratamiento con levotiroxina por autoinmunidad tiroidea positiva con niveles normales de TSH ($< 2,5 \mu\text{U/mL}$) y T4L. Estos resultados llevaron al grupo de trabajo a concluir que los resultados obtenidos en 2006 podrían ser explicados por los niveles elevados de TSH más que por la presencia de autoinmunidad tiroidea.

El efecto del HSC durante la gestación en el coeficiente intelectual de los niños también es un aspecto controvertido. Recientemente, se ha publicado un ensayo prospectivo³⁴, en el que el tratamiento con levotiroxina de gestantes con HSC no ha demostrado beneficio en aspectos cognitivos de los niños hasta los cinco años de edad. No obstante, la semana gestacional en la que se comienza el tratamiento constituye un aspecto crucial en la valoración de estos efectos.

Como podemos observar los resultados son confusos y aunque las limitaciones son evidentes, en algunos estudios sí que parece existir una disminución en la tasa de abortos en aquellas mujeres en las que coexisten tanto autoinmunidad tiroidea como HSC.

El debate acerca de la conveniencia del tratamiento sustitutivo en el HSC en pacientes gestantes permanece abierto. A pesar de la falta de evidencia científica definitiva acerca del beneficio de la administración de levotiroxina en esta entidad,

los datos publicados tomados en conjunto sugieren un efecto beneficioso, especialmente en mujeres con Ac-TPO positivos. Esto, ha generado la recomendación de tratamiento con LT4 en el HSC en la gestación por parte de algunas sociedades científicas, dado el favorable beneficio potencial en relación con el riesgo que supone el tratamiento.

En este sentido la ATA¹ recomienda estudiar la presencia de anticuerpos anti TPO en mujeres con niveles de TSH elevados e iniciar el tratamiento con levotiroxina en quienes presenten auto anticuerpos positivos.

Del mismo modo la ATA¹ también recomienda el inicio del tratamiento en aquellos casos en los que aun siendo negativos los anticuerpos anti TPO presenten TSH superior a 10 μ U/mL.

La pauta empleada en el hipotiroidismo subclínico suele ser la siguiente; se comienza con una dosis de entre 50 y 75 μ g/día y se reevalúa cada 4-6 semanas para ajustar la dosis hasta la semana 20 y al menos una vez entre la 26 y la 32²⁷.

En aquellas pacientes diagnosticadas de HSC durante el embarazo y que sean tratadas con LT4, una vez finalizada la gestación se aconseja suspender el tratamiento y se realizar un control de TSH pasadas 6 semanas²⁷.

1.6. CRIBADO DE DISFUNCIÓN TIROIDEA EN LA GESTACIÓN

Teniendo en cuenta que la disfunción tiroidea ha sido relacionada con múltiples efectos adversos, el cribado de disfunción tiroidea universal frente al realizado únicamente a pacientes de riesgo, reflejado en **Tabla 1**, continúa siendo otro de los temas de controversia. En un estudio realizado por Vaidya et al³⁵ se demostró que realizando el cribado solo a mujeres de riesgo, quedarían sin diagnosticar un 30 % de las mujeres hipotiroideas y un 69% de las hipertiroideas.

Tabla 1: pacientes con riesgo de disfunción tiroidea en el embarazo²

Pacientes con riesgo de disfunción tiroidea:
<ul style="list-style-type: none"> • Historia personal de disfunción tiroidea, bocio o cirugía de tiroides. • Historia familiar de disfunción tiroidea. • Pacientes con anticuerpos antitiroideos u otra enfermedad autoinmune • Clínica sugestiva de hipotiroidismo. • Diabetes tipo 1. • Infertilidad o antecedentes de aborto o parto pretérmino. • Radioterapia previa sobre cabeza y cuello. • IMC>40 kg/m² • Edad igual o superior a 30 años • Mujeres tratadas con amiodarona, litio o expuestas a contrastes radiológicos yodados en las 6 semanas previas. • Embarazada en zonas de yododeficiencia en la dieta.

En España la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia consensuaron la realización de un cribado precoz en todas las gestantes, que debería realizarse de forma preferente antes de la décima semana de gestación²⁷. En él se determina tanto el estatus tiroideo de la paciente como la presencia de anticuerpos, con el objetivo de iniciar el de tratamiento de forma precoz (**Figura 2**)

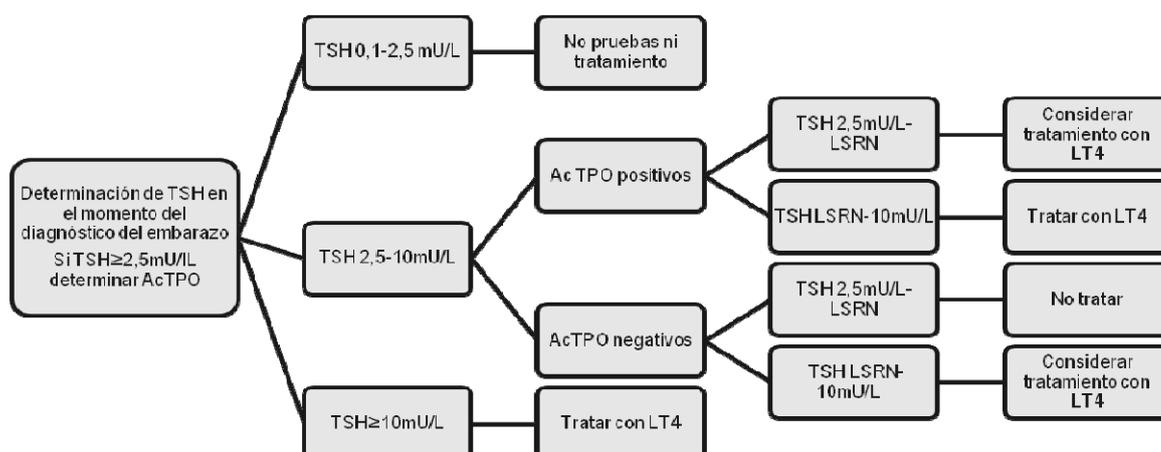


Figura 2: Protocolo de actuación tras el cribado del primer trimestre. Adaptado de Alexander E et al, Thyroid 2017¹. (LSRN: límite superior del rango de normalidad).

1.7. TIROIDITIS POST PARTO (TPP)

Se define la tiroiditis como la aparición de una disfunción tiroidea en el primer año tras el parto en una mujer previamente eutiroidea. Esta entidad está mediada por un trastorno autoinmune que da lugar a una infiltración linfocítica de la glándula tiroidea con cambios transitorios en su función²⁷. La tiroiditis no es más que un desequilibrio autoinmune, asociado a la presencia de autoanticuerpos (Ac-TPO y Ac-Tg), anomalías linfocitarias, activación del complemento, niveles incrementados de IgG1, actividad aumentada de las Natural Killers y haplotipos específicos de HLA¹.

La prevalencia descrita es alrededor del 5% y la presencia de otras enfermedades autoinmunes concomitantes aumenta el riesgo de padecerla²⁷. Además, el riesgo de recurrencia en siguientes embarazos es del 70%²⁷.

Por ello se ha estudiado su asociación con la presencia o no de anticuerpos antiTPO durante la gestación, observándose que aquellas mujeres con autoanticuerpos poseían un riesgo aumentado de entre 33 y 50% de desarrollar TPP³⁶, además de existir una asociación directamente proporcional entre el título de anticuerpos y el riesgo de TPP³⁷.

Clásicamente consta de dos fases diferenciadas; una primera de tirotoxicosis transitoria en la que existe una secreción masiva de hormona tiroidea, sin aumento de su síntesis, debida a la destrucción autoinmune de la glándula tiroidea²⁹. Este primer periodo hipertiroideo ocurre dentro de los primeros 4 meses postparto y se autolimita a 1-2 meses²⁷.

Posteriormente a la destrucción de la glándula tiene lugar un periodo de hipotiroidismo que aparece entre los 3-8 meses posparto y que precede a la normalización final de la función tiroidea²⁷.

La sintomatología varía entre ambas fases. La primera suele ser típicamente asintomática, aunque la presencia de; palpitaciones, intolerancia al calor, fatiga e irritabilidad serían ejemplos claros de sintomatología de tirotoxicosis²⁷.

Por el contrario, la segunda fase suele ser sintomática apareciendo más frecuentemente depresión, aunque también puede aparecer intolerancia al frío, piel seca y fatiga²⁷.

El tratamiento de la tirotoxicosis únicamente está indicado en presencia de síntomas, y se realiza con beta-bloqueantes, la fase hipotiroidea se trata con levotiroxina en caso de presentar síntomas o de estar considerando una nueva gestación²⁹.

Es conveniente mantener el tratamiento sustitutivo durante al menos 6 meses, reevaluando cada 5-6 semanas tras su retirada con un control de TSH (posteriormente anual) con objeto de valorar la función tiroidea, ya que se sabe que el 20-50% de las mujeres desarrollan hipotiroidismo permanente en el plazo comprendido de 2 a 10 años³⁸.

2. OBJETIVOS

El objetivo del trabajo fue evaluar el impacto de la autoinmunidad tiroidea positiva en los resultados obstétricos y perinatales, así como la posibilidad de desarrollo de tiroiditis postparto en pacientes diagnosticadas de hipotiroidismo subclínico durante la gestación y tratadas con hormona tiroidea.

Como antecedente cabe destacar que, en el año 2014, los servicios de Endocrinología y de Bioquímica clínica del Hospital Universitario de Basurto (HUB) realizaron un estudio con 1277 gestantes con objeto de establecer los valores de referencia de TSH correspondientes al 1º trimestre de gestación (semanas 9-11). Este estudio excluyó a mujeres con patología tiroidea previa conocida, así como a mujeres con autoinmunidad tiroidea positiva. La media de TSH ($\mu\text{U/mL}$) fue 2,073. La mediana fue 1,94 y los percentiles 2,5 y 97,5 fueron 0,27 y 4,2 respectivamente. Desde entonces son los valores de TSH que se utilizan como rangos de referencia para 1º trimestre de gestación y que están incluidos en el Protocolo de Atención al embarazo de la O.S.I. Bilbao-Basurto

3. SUJETOS Y METODOS

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de 268 mujeres gestantes con TSH $> 4,20 \mu\text{U/mL}$ obtenida en los análisis realizados en el primer trimestre (semanas 9-

11) de gestación en el Hospital Universitario Basurto (HUB). Se recogieron los datos obtenidos entre marzo y octubre de 2016. Se descartaron aquellas mujeres que padecían alteraciones tiroideas previas o que se encontraban en estudios de esterilidad. El estudio final incluyó a 108 mujeres. Todas las pacientes recibieron tratamiento con LT4 durante la gestación de acuerdo con el protocolo establecido en el HUB. El estudio fue aprobado por el Comité ético de Investigación del centro.

Una vez quedaron definidas nuestras pacientes analizamos los siguientes datos: presencia de autoinmunidad, TSH en 1º trimestre, TSH en 2º trimestre, TSH postparto, semana de inicio de tratamiento con levotiroxina, aumento de dosis, complicaciones durante el embarazo, datos del parto, ingreso del recién nacido o presencia de aborto, aparición de tiroiditis o alteración de la función tiroidea postparto.

En 25 de las pacientes no se realizó el control postparto. Además de las 25 que mostraron alteraciones en las cifras de TSH post parto ($>4.20 \mu\text{U/mL}$), en 14 de ellas no hay datos de seguimiento a largo plazo.

Estudios de laboratorio:

Para la determinación de TSH y Ac anti-TPO se utilizó un ensayo de quimioluminiscencia Cobas 8000 de Roche. Los valores de referencia de TSH establecidos para la población de gestantes de Bilbao en 1º trimestre son 0,27-4,2. La sensibilidad funcional del ensayo de Ac anti-TPO es 35 UI/mL, es decir que un título $<35 \text{ UI/mL}$ significa que la autoinmunidad debe considerarse negativa.

Tratamiento estadístico de los datos:

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS 23.0. Para el análisis de las variables cualitativas se exploraron las frecuencias y para el de las variables cuantitativas se analizaron las medias y medianas. Para comprobar la bondad de ajuste de la distribución empírica a la normal se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov. La comparación de medias de las variables cuantitativas se realizó mediante la T de Student o pruebas no paramétricas según fuera necesario. Para las variables cualitativas, utilizamos el test de la χ^2 .

4. RESULTADOS

Se constató presencia de autoinmunidad tiroidea positiva (ATP) en el 13,9 % de las gestantes. La edad media de las pacientes fue de $32\pm 6,63$ años (16-45). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de ATP y la edad. ($p=0,093$). Todas las medidas epidemiológicas y variables clínicas estudiadas durante la gestación y parto así como eventos perinatales, aparecen representadas en la **Tabla 2**.

La mayor parte de las gestantes eran primigestas (41,5%), un 27,4% secundigestas y un 31,1% habían quedado embarazadas en más de dos ocasiones previas (**Figura 3**). El 68,9% no contaban historia de aborto previo y del 31,1% restante un 23,6% del total tenían antecedentes de aborto único, mientras que el 7,5% habían padecido más de uno (**Figura 4**). El número de abortos previos no mostró relación estadísticamente significativa con la presencia de ATP ($p=0,425$).

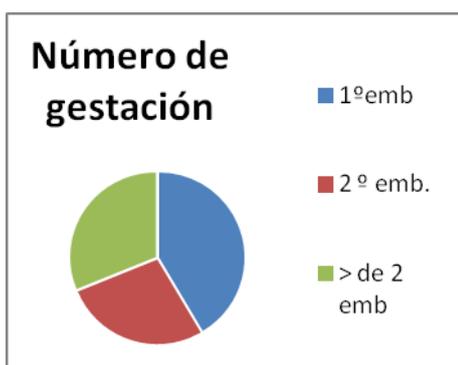


Figura 3: representación gráfica del número de gestación



Figura 4: representación gráfica del número de abortos previos.

La media de la TSH en el primer trimestre de nuestras pacientes fue de 6 $\mu\text{U}/\text{mL}$ (4,39-31,44). La concentración de TSH resultó ser superior en mujeres con ATP respecto a mujeres con ATN (5,45 vs 9,8 $\mu\text{U}/\text{mL}$; $p=0,028$).

El 58,8% de las mujeres inició el tratamiento antes de la semana 13, como está recomendado. Además, al 76,5% se les pautó una dosis inicial de 50 $\mu\text{g}/\text{día}$ y únicamente el 22,6% requirieron aumento de la misma en base a la TSH control realizado en el 2º trimestre. En la mayoría de las pacientes se incrementó a 75 $\mu\text{g}/\text{día}$. La necesidad de aumento de dosis no pudo ser relacionada de forma significativa con la presencia de autoinmunidad ($p=0,650$).

Se describió la frecuencia con la que aparecían las manifestaciones de las diferentes variables a estudio durante gestación, parto y postparto.

En un 17,78% de los casos ocurrieron complicaciones maternas en la evolución de la gestación siendo la más frecuente, con un total de 5 casos, la diabetes gestacional y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con ATN, frente a aquellas con ATP ($p= 0,69$). En lo que respecta a la evolución del embarazo y parto, se observó cómo un 12% de las gestaciones registradas finalizaron en aborto. Este evento tampoco mostró diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes ($p=0,57$).

En cuanto a la presentación fetal en el parto un 5,3% fueron de nalgas siendo los restantes eutócicos. Además, el 89,5% de los partos se produjeron por vía vaginal y la frecuencia de partos entre la semana 30 y la 37, es decir partos pre término, fue del 8,42%.

Al analizar la asociación de dichos eventos a la presencia o ausencia de autoinmunidad, no se observaron diferencias estadísticamente significativas para todas ellas. En concreto, el p valor asociado al parto prematuro fue de 0,53.

En lo que respecta a la situación del recién nacido, el 92,6% presentaron un Apgar igual o superior a 7 al nacer, y el 11,7 % de los recién nacidos requirió ingreso posterior en la unidad de neonatología. El peso medio los recién nacidos fue de 3,26 kg. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el Apgar, necesidad de ingreso y peso al nacer de los niños de madres con ATP respecto a los nacidos de madres con ATN.

Tabla 2: comparación de los resultados obstétricos y perinatales atendiendo a la presencia de autoinmunidad.

	ATN 95 pacientes	ATP 13 pacientes	P valor
EDAD MEDIA (años)	32,5	29,87	0,093
ABORTO PREVIO	31	4	0,425
MEDIA TSH 1T(μ U/mL)	5,45	9,8	0,028
AUMENTO DOSIS μ g/día	19	3	0,65
COMPLICACIONES MATERNAS	14	1	0,349
ABORTO	11	2	0,571
PRESENTACIÓN DE NALGAS	5	0	0,471
PARTO PRETÉRMINO	4	1	0,529
APGAR <7	7	0	0,344
INGRESO NEONATAL	9	2	0,114
MEDIA PESO RECIEN NACIDO(Kg)	3,28	3,16	0,461

ATN: autoinmunidad tiroidea positiva; ATP: autoinmunidad tiroidea negativa;

Por último, se analizó la posible relación de la autoinmunidad con el estatus tiroideo tras el parto mediante la concentración de TSH. Únicamente estuvieron disponibles datos del seguimiento tras el parto en 70 mujeres.

El 65,7% de las mujeres mostraban una función tiroidea normal, encontrándose diversas alteraciones en el 34,3% de las pacientes.

Como se puede apreciar en la **Tabla 3**, únicamente una paciente mostró TSH por debajo del límite inferior de la normalidad, lo que sugiere la posibilidad de la existencia de una tiroiditis en fase de tirotoxicosis. Dicha paciente presentaba Ac-TPO positivos.

Por otro lado, de las 23 pacientes con TSH $>4,20$ μ U/mL, dos presentaban autoinmunidad positiva, y una vez más no se consiguió desestimar la hipótesis nula de igualdad entre ambos grupos. El valor p del análisis fue de 0,377, por lo que tampoco se podría relacionar con el hipotiroidismo subclínico postparto. (**Tabla 3**)

Tabla 3: comparación de valores suprimidos (<0,26 $\mu\text{U}/\text{mL}$), normales (0,26-10 $\mu\text{U}/\text{mL}$) y altos (>10 $\mu\text{U}/\text{mL}$) atendiendo a la presencia de autoinmunidad.

		TSHPP (n=70)		
		$\leq 0,26 \mu\text{U}/\text{mL}$	0,27-4,19 $\mu\text{U}/\text{mL}$	$\geq 4,2 \mu\text{U}/\text{mL}$
AUTOINMUNIDAD	NO	0	40	21
	SI	1	6	2
P VALOR		0,129	0,632	0,377

TSHPP: valor de TSH postparto medido en $\mu\text{U}/\text{mL}$.

5. DISCUSIÓN

Este estudio tenía como objetivo evaluar la existencia de asociación entre la presencia de autoinmunidad positiva, y aparición de eventos adversos durante el embarazo, parto y postparto de gestantes diagnosticadas de hipotiroidismo subclínico durante el embarazo.

El 14% de nuestras gestantes presentaban autoinmunidad positiva, dato ligeramente inferior al publicado en otros estudios.

Los valores de TSH fueron significativamente superiores en las mujeres con autoinmunidad positiva tal y como describe en diferentes estudios, en el que las gestantes con autoinmunidad positiva mostraron un valor medio de TSH mayor que las gestantes con autoinmunidad negativa^{32,39}. Este resultado es concordante con la hipótesis de que la presencia de autoinmunidad tiroidea positiva puede comprometer la capacidad del tiroides de la mujer gestante para aumentar la producción de hormonas tiroideas que tiene lugar en durante ese periodo.

Sorprendentemente, no encontramos diferencias entre los valores de TSH postparto entre mujeres con ATP y mujeres con ATN, tal y como cabía esperar, ya que está descrita una mayor prevalencia de tiroiditis y disfunción tiroidea postparto en mujeres con ATP. En este sentido, es importante destacar que, aunque el número inicial de casos a revisar fue alto (268), tras eliminar aquellas pacientes que no cumplían los requisitos de inclusión el número quedó muy reducido, especialmente en el grupo de autoinmunidad positiva. En muchos casos el número de eventos era muy bajo como para poder realizar un análisis estadístico consistente. Del mismo modo, al analizar la TSH postparto encontramos con que tan solo 70 de las 95

mujeres que habían dado a luz siguieron con los controles rutinarios tras el alumbramiento. Teniendo en cuenta que la primera fase de la tiroiditis puede pasar desapercibida en la mayoría de las ocasiones, es posible que esta patología haya sido infradiagnosticada.

En lo que respecta a la edad materna, en nuestro estudio no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos de mujeres, a diferencia de lo descrito recientemente por López-Tinoco C, et al.³², que encuentran una relación directa entre la edad de la madre y autoinmunidad positiva.

Con relación al aborto, uno de los eventos adversos más estudiados en el contexto tanto de autoinmunidad como de hipotiroidismo subclínico, nuestro estudio evidenció un 12% de abortos entre todas las mujeres, aunque sin relación estadísticamente significativa con la autoinmunidad a diferencia de lo descrito en otros trabajos³². Sin embargo, recordemos que la causalidad de dicha asociación de eventos no ha podido ser probada puesto que los mecanismos responsables continúan siendo inciertos. Negro et al (2006) encuentran una mayor tasa de abortos en pacientes con HSC y Ac anti-TPO positivos no tratadas con LT4 respecto a las tratadas. En nuestro centro todas las pacientes con HSC diagnosticado durante la gestación son tratadas con LT4, aspecto que puede haber influido en los resultados.

En relación con la aparición de otras complicaciones materno-fetales como parto prematuro, menor peso del recién nacido, APGAR <7, diabetes gestacional, preeclampsia, los resultados de los diferentes estudios publicados han mostrado resultados muy dispares, en gestantes con HSC y presencia de autoinmunidad. Los resultados adversos únicamente se han relacionado de forma clara con el hipotiroidismo franco.

En nuestro estudio los eventos adversos que aparecieron en las mujeres con autoinmunidad positiva no pudieron ser explicados por la misma puesto que aparecían de forma similar en mujeres sin anticuerpos.

Esto podría encontrarse en relación con la menor tasa autoinmunidad encontrada en nuestra población. Por otra parte, además de las posibles diferencias entre las poblaciones de los distintos estudios publicados, desconocemos las posibles implicaciones del tratamiento con LT4 en la tasa de eventos adversos encontrados en

nuestras gestantes, por lo que cabe pensar que el tratamiento con LT4 puede mitigar esas diferencias entre ambos grupos.

6. CONCLUSIONES Y LIMITACIONES DE NUESTRO ESTUDIO

Según los datos obtenidos con relación al embarazo, parto y postparto de las gestantes del Hospital Universitario de Basurto en el periodo estudiado y tras analizar estadísticamente su relación con la presencia de autoinmunidad, podemos concluir que la presencia de autoinmunidad tiroidea se relaciona con niveles más elevados de TSH en el 1º trimestre de la gestación.

La presencia de autoinmunidad tiroidea no condiciona la aparición de eventos adversos perinatales estudiados en nuestras pacientes.

Desconocemos el posible beneficio del tratamiento con levotiroxina en gestantes con HSC diagnosticado al comienzo de la gestación, sin embargo, nuestros datos sugieren que el tratamiento con LT4 en gestantes con HSC y autoinmunidad tiroidea puede influir de manera positiva en la aparición de eventos perinatales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alexander E, Pearce E, Brent G, Brown R, Chen H, Dosiou C et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315-389.
2. Chan S, Boelaert K. Optimal management of hypothyroidism, hypothyroxinaemia and euthyroid TPO antibody positivity preconception and in pregnancy. *Clinical Endocrinology*. 2014;82(3):313-326.
3. 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; 97:2543-65.
4. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and post-partum. *Thyroid*. 2011; 21:1081-125.
5. Vila L, Velasco I, González S, Morales F, Sánchez E, Laila J et al. Detección de la disfunción tiroidea en la población gestante: está justificado el cribado universal. *Medicina Clínica*. 2012;139(11):509.e1-509.e11.
6. Korevaar T, Peeters R. The potential benefit of levothyroxine treatment during pregnancy: another step forward. *European Journal of Endocrinology*. 2017;176(4):C3-C5.
7. La'ulu SL, Roberts WL 2007 Second-trimester reference intervals for thyroid tests: the role of ethnicity. *Clin Chem* 53:1658–1664.
8. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE 2002 Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 87:489–499.
9. Shi X, Han C, Li C, Mao J, Wang W, Xie X et al. 2015 Optimal and safe upper limits of iodine intake for early pregnancy in iodine-sufficient regions: a cross-

- sectional study of 7,190 pregnant women in China. *J Clin Endocrinol Metab* 100:1630–1638.
10. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H 2006 Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2587–2591.
 11. Baek KH, Lee EJ, Kim YS 2007 Recurrent pregnancy loss: the key potential mechanisms. *Trends Mol Med* 13:310–317.
 12. Unuane D, Velkeniers B, Anckaert E, Schiettecatte J, Tournaye H, Haentjens P, Poppe K 2013 Thyroglobulin autoantibodies: is there any added value in the detection of thyroid autoimmunity in women consulting for fertility treatment? *Thyroid* 23:1022–1028.
 13. Negro R 2011 Thyroid autoimmunity and pre-term delivery; brief review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 34: 155-158.
 14. Männistö T, Vääräsmäki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, Bloigu A, Järvelin MR, Suvanto-Luukkonen E 2009 Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 94:772–779.
 15. Abbassi-Ghanavati M, Casey BM, Spong CY, McIntire DD, Halvorson LM, Cunningham FG 2010 Pregnancy outcomes in women with thyroid peroxidase antibodies. *Obstet Gynecol* 116(2 Pt 1):381–386.
 16. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A 2011 Thyroid antibody positivity in the first trimester of pregnancy is associated with negative pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 96:E920–E924.
 17. Groer MW, Vaughan JH 2013 Positive thyroid peroxidase antibody titer is associated with dysphoric moods during pregnancy and postpartum. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 42:E26–E32.
 18. Kuijpers JL, Vader HL, Drexhage HA, Wiersinga WM, van Son MJ, Pop VJ 2001 Thyroid peroxidase antibodies during gestation are a marker for subsequent depression postpartum. *Eur J Endocrinol* 145:579–584.

19. Brown AS, Surcel HM, Hinkka-Yli-Saloma \ddot{u} ki S, Cheslack-Postava K, Bao Y, Sourander A 2015 Maternal thyroid autoantibody and elevated risk of autism in a national birth cohort. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 57:86–92.
20. Ghassabian A, Bongers-Schokking JJ, de Rijke YB, van Mil N, Jaddoe VW, de Muinck Keizer-Schrama SM et al. 2012 Maternal thyroid autoimmunity during pregnancy and the risk of attention deficit/ hyperactivity problems in children: the Generation R Study. *Thyroid* 22:178–186.
21. Li Y, Shan Z, Teng W, Yu X, Li Y, Fan C, Teng X et al. 2010 Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25–30 months. *Clin Endocrinol (Oxf)* 72:825–829.
22. Williams FL, Watson J, Ogston SA, Visser TJ, Hume R, Willatts P 2013 Maternal and umbilical cord levels of T4, FT4, TSH, TPOAb, and TgAb in term infants and neurodevelopmental outcome at 5.5 years. *J Clin Endocrinol Metab* 98:829–838.
23. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, Cunningham FG 2005 Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 105: 239–245.
24. 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.
25. Korevaar TI, Schalekamp-Timmermans S, de Rijke YB, Visser WE, Visser W, de Muinck Keizer-Schrama SM et al. 2013 Hypothyroxinemia and TPO-antibody positivity are risk factors for premature delivery: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab* 98:4382–4390.
26. Casey BM, Dashe JS, Spong CY, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham GF 2007 Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol* 109:1129–1135
27. Enfermedad tiroidea y gestaci3n (actualizado julio 2013). *Progresos de Obstetricia y Ginecolog \acute{a}* . 2015;58(2):101-111.

28. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(9):E44-E48.
29. Chan S, Boelaert K 2015 Optimal management of hypothyroidism, hypothyroxinaemia and euthyroid TPO antibody positivity preconception and in pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 82:313–326
30. López-Tinoco C, Rodríguez-Mengual A, Lara-Barea A, Barcala J, Larrán L, Saez-Benito A et al. Impacto de la autoinmunidad antitiroidea positiva en gestantes con hipotiroidismo subclínico. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. 2018;65(3):150-155.
31. Mosso L, Martinez A, Rojas MP, Latorre G, Margozzini P, Lyng T, et al. Early pregnancy thyroid hormone reference ranges in Chilean women: the influence of body mass index. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 Dec;85(6):942-8.
32. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2587–2591.
33. Negro R, Schwartz A, Stagnaro-Green A. Impact of Levothyroxine in Miscarriage and Preterm Delivery Rates in First Trimester Thyroid Antibody-Positive Women With TSH Less Than 2.5 mIU/L. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(10):3685-3690.
34. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y, Hirtz DG et al. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. *N Engl J Med*. 2017; 376(9):815-825.
35. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:203---7.
36. Smallridge RC 2000 Postpartum thyroid disease: a model of immunologic dysfunction. *Clin Appl Immunol Rev* 1:89–103.

37. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, el-Harazy E, Wallenstein S, Davies TF 1992 A prospective study of lymphocyte-initiated immunosuppression in normal pregnancy: evidence of a T-cell etiology for postpartum thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 74:645–653.
38. Keeley E, Casey M. Thyroid disease in pregnancy. En Powrie R, Greene M, Camann W, editors. *De Swiet's medical disorders in obstetric practice*. 5th ed. Wiley-Blackwell; 2010.
39. Bocos –Terraz JP, Izquierdo-Alvarez S, Bancalero-Flores JL, Álvarez-Lahuerta R, Aznar-Sauca A, Real-López E, et al. Thyroid hormones according to gestational age in pregnant Spanish women. *BMC Res Notes*. 2009;2:237.