

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y PSIQUIATRIA



**ESTUDIO DE LA FUNCIÓN TIROIDEA Y DEL ESTADO DE
YODACIÓN DE LAS MUJERES EMBARAZADAS DEL
ÁREA OCCIDENTAL DE CANTABRIA**

AUTOR: D. David Ruiz Ochoa

TUTORES: Dr. José Antonio Amado Señarís
Dra. María Teresa García Unzueta



D. José Antonio Amado Señarís, catedrático de Endocrinología del Departamento de Medicina y Psiquiatría de la Universidad de Cantabria,

Certifica:

Que el trabajo científico "Estudio de la función tiroidea y del estado de yodación de las mujeres embarazadas del área occidental de Cantabria", ha sido realizado bajo mi dirección, por **D David Ruiz Ochoa**, Licenciado en Medicina por la Universidad de Cantabria y reúne a mi juicio méritos y originalidad suficiente para que pueda ser defendido y opte al grado de Doctor por la Universidad de Cantabria.

Lo que firmo en Santander a 16 de Noviembre de 2015.

José Antonio Amado Señarís



D^a M^a Teresa García Unzueta, Doctora en Medicina y Especialista en Bioquímica
Clínica,

Certifica:

Que el trabajo científico "Estudio de la función tiroidea y del estado de yodación de las mujeres embarazadas del área occidental de Cantabria", ha sido realizado bajo mi dirección, por **D David Ruiz Ochoa**, Licenciado en Medicina por la Universidad de Cantabria y reúne a mi juicio méritos y originalidad suficiente para que pueda ser defendido y opte al grado de Doctor por la Universidad de Cantabria.

Lo que firmo en Santander a 16 de Noviembre de 2015.

M^a Teresa García Unzueta

“El viaje no termina jamás. Sólo los viajeros terminan. Y también ellos pueden subsistir en memoria, en recuerdo, en narración... El objetivo de un viaje es sólo el inicio de otro viaje.”

(José Saramago 1922-2010)

AGRADECIMIENTOS:

Al finalizar este trabajo, deseo expresar mi gratitud a aquellas personas que de alguna u otra forma han contribuido a su realización.

A D. José Antonio Amado Señarís por su supervisión, dirección y orientación en la realización de este proyecto.

A D^a. María Teresa García Unzueta por su dirección en la realización de todas las determinaciones hormonales y orientación en la selección de los parámetros idóneos a estudiar.

A D^a. María Piedra León por su ayuda en el manejo de los datos y supervisión, pero sobre todo por tu apoyo y consejo, siempre útil, siempre acertado y siempre disponible.

A D^a. Carmela Baamonde y D^a. Fátima Mateos por su colaboración a la hora de organizar, enviar y recibir todas las muestras utilizadas durante el estudio.

A D. Bernardo Alio Lavín Gómez por su amistad y ayuda en la puesta en marcha de la técnica que ha permitido determinar los niveles de yoduria.

A todas las matronas de las áreas de salud 3 y 4 de Cantabria sin las que hubiese sido imposible realizar este trabajo.

A todas las gestantes, pues su colaboración ha sido fundamental para la finalización de este estudio.

A mis padres, Miguel y Maite, y a Rocio por estar siempre a mi lado.

ÍNDICE:

A) INTRODUCCIÓN	23
1. La glándula tiroides	25
1.1 Embriología de la glándula tiroides	25
1.2 Anatomía del tiroides	25
1.2.1 Anatomía macroscópica	25
1.2.2 Anatomía microscópica. Histología	26
1.3 Ontogenia funcional	26
2. Metabolismo de la glándula tiroidea	27
2.1 Transporte y organificación del yodo	28
2.2 Síntesis y almacenaje de las hormonas tiroideas	29
2.3 Secreción y transporte de las hormonas tiroideas	30
2.4 Mecanismo de acción de las hormonas tiroideas	31
2.4.1 Receptores de las hormonas tiroideas	31
2.4.2 Transportadores de las hormonas tiroideas	32
2.5 Metabolismo de las hormonas tiroideas: Desyodasas	33
2.6 Determinaciones bioquímicas generales	34
3. Eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo	36

4. El yodo en la economía tiroidea	37
4.1 Ingesta de yodo: Fuentes y recomendaciones	37
4.2 Definición de yodo suficiencia y yodo deficiencia	39
4.2.1 El yodo en el mundo	40
4.2.2 El yodo en España	40
4.2.3 La sal yodada	42
4.2.4 Otras fuentes alimentarias de yodo	44
4.3 El yodo en la mujer gestante	46
4.4 Trastornos por déficit de yodo	48
4.4.1 El suplemento yodado	49
4.4.1.1 Efectos de la suplementación con yodo durante la gestación sobre la función tiroidea materna	50
4.4.1.2 Efectos de la suplementación con yodo durante la gestación sobre el desarrollo neurocognitivo de la descendencia	52
5. Diagnóstico de las alteraciones funcionales tiroideas	54
5.1 Perspectiva histórica	54
5.2 Relación TSH/T4	55
5.3 Variables relacionadas con la muestra	57
5.4 Parámetros de rendimiento de los ensayos tiroideos	58
5.5 Parámetros bioquímicos de función tiroidea	59
5.5.1 Hormona estimulante del tiroides (TSH)	59
5.5.2 Tiroxina libre (T4L) y triyodotironina (T3L)	62
5.5.3 Anticuerpos antitiroideos	64

5.5.3.1 Anticuerpo antiperoxidasa	64
5.5.3.2 Anticuerpo antitiroglobulina	66
5.5.4 Yodo urinario: Yoduria	67
6. Fisiología tiroidea en el embarazo	71
6.1 Efecto de la gonadotropina coriónica humana (hCG)	71
6.2 Cambios en las proteínas de transporte de las hormonas tiroideas	72
6.3 Cambios en el metabolismo periférico de las hormonas tiroideas en el embarazo	73
6.4 Cambios en el depósito materno de yodo	74
7. Principales acciones de las hormonas tiroideas en la unidad materno-fetal	75
7.1 Acciones sobre la placenta	75
7.2 Acciones sobre el sistema nervioso central fetal	78
8. Trastornos de la función tiroidea en el embarazo	83
8.1 Hipotiroidismo clínico	83
8.2 Hipotiroidismo subclínico	85
8.3 Hipotiroxinemia aislada	87
8.4 Inmunidad tiroidea positiva con función tiroidea normal	90

8.5 Hipertiroidismo clínico y subclínico	91
9. Rangos de referencia de la función tiroidea durante la gestación	92
B) OBJETIVOS	95
C) MATERIAL Y MÉTODOS	101
10. Diseño y plan metodológico	103
11. Ámbito	104
12. Determinaciones analíticas	106
13. Análisis estadístico	110
D) RESULTADOS	113
14. Análisis descriptivo de la población gestante a estudio	115
15. Descripción del consumo de las principales fuentes dietéticas de yodo	118
15.1 Sal yodada	118
15.2 Leche y pescado	121

16. Descripción del consumo de suplemento yodado	123
17. Descripción del hábito tabáquico en el primer trimestre de la gestación	125
18. Valores específicos de referencia de los parámetros de función tiroidea durante la gestación	126
18.1 Niveles de TSH	128
18.2 Niveles de T4L	130
18.3 Niveles de T3L	131
19. Evolución de los parámetros de función tiroidea a lo largo de la gestación	132
19.1 Evolución de TSH	132
19.2 Evolución de T4L	133
19.3 Evolución de T3L	136
20. Utilidad de los umbrales específicos en la población gestante	137
20.1 Diferencias entre los diferentes umbrales utilizados durante la gestación	137
20.2 Potenciales errores de clasificación asociados al uso de umbrales no específicos	138
21. Relación de diferentes factores con los parámetros de función tiroidea durante la gestación	140

21.1 Índice de masa corporal y edad	140
21.2 Sal yodada y suplemento yodado	141
21.3 Tabaquismo	144
22. Relación entre la TSH y las hormonas tiroideas durante la gestación	145
23. Evolución de la TSH en gestantes eutiroideas con inmunidad tiroidea positiva	146
24. Niveles de yodación de nuestra población a estudio	147
25. Evolución de los niveles de yoduria a la largo de la gestación	148
26 Clasificación de las gestantes en función al estado de yodación y relación con los parámetros de función tiroidea	149
27. Relación entre los niveles de yoduria y la ingesta de alimentos ricos en yodo y suplementos yodados	150
28. Relación entre los niveles de yoduria y los parámetros de función tiroidea durante la gestación	156
29. Relación entre los niveles de yoduria y la edad	157

30. Relación entre los niveles de yoduria y el hábito tabáquico	158
E) DISCUSIÓN	159
F) CONCLUSIONES	189
G) BIBLIOGRAFÍA	195
H) ANEXOS	237
I) INFORME COMITÉ ÉTICO DE CANTABRIA	247
J) COMUNICACIONES EN CONGRESOS	250

LISTADO DE ABREVIATURAS

AACE: American Association of Clinical Endocrinologists

AMA: Anticuerpos anti-microsomales

ATA: American Thyroid Association

CAPV: Comunidad Autónoma del País Vasco

cm: centímetro

DIT: Diyodotirosina

DY: Déficit de yodo

D1: Desyodasa tipo 1

D2: Desyodasa tipo 2

D3: Desyodasa tipo 3

EIU: Excreción urinaria de yodo

ES: Endocrine Society

FP: Formación Profesional

FSH: Hormona estimulante del folículo

Hab: Habitantes

HAMA: Anticuerpos humanos anti-ratón

HAT: Transportador heterodimérico de aminoácidos

hCG: Gonadotropina coriónica humana

IMA: Ensayo inmunométrico

LAT: Transportador de aminoácidos tipo L

LH: Hormona luteinizante

MCT: Transportador de monocarboxilatos

MIT: Monoyodotirosina

Na⁺: Sodio

NCTP: Cotransportador de sodio-taurocolato

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

NIS: Cotransportador de yodo-sodio

OATP: Transportador de aniones orgánicos polipeptídicos

OMS: Organización Mundial de la Salud

Supl: Suplemento

TBG: Globulina transportadora de tiroxina

TBPA: Prealbúmina

TDY: Trastornos por déficit de yodo

Tg: Tiroglobulina

TgAb: Anticuerpos antitiroglobulina

TPO: Tiroperoxidasa

TPOAb: Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea

TRAb: Anticuerpos anti-receptor de tirotrófina

TR α : Receptor de hormona tiroidea de tipo alfa

TR β : Receptor de hormona tiroidea de tipo beta

TRH: Hormona liberadora de tirotrófina

TSH: Tirotrófina

TSHR: Receptor tirotrófina

TTR: Transtirretina

T2: Diyodotirosina

T4: Tiroxina

T4L: Tiroxina libre

T4T: Tiroxina total

T3:Triyodotironina

T3L: Triyodotironina libre

T3r: Triyodotironina reversa

T3T: Triyodotironina total

UNICEF: United Nations Children's Fund (Fondo Internacional de Emergencia de las Naciones Unidas para la Infancia)

WHO: World Health Organization (Organización Mundial de la Salud)

μ g: microgramo

A) INTRODUCCIÓN

1 LA GLÁNDULA TIROIDES

1.1 Embriología de la glándula tiroides

El primordio tiroideo aparece en el embrión en la tercera o cuarta semana, como una depresión del piso faríngeo, ubicada entre la primera y segunda bolsas faríngeas, constituido por una proliferación endodérmica. Esta depresión se conoce en el adulto como el agujero ciego (foramen caecum) de la base de la lengua ubicada en el vértice de la "V" lingual. El primordio forma un divertículo que rápidamente se bilocula hacia el final de la cuarta semana y desciende permaneciendo unido a la faringe por un conducto denominado conducto tirogloso hasta alcanzar su localización definitiva a nivel del tercer o sexto anillo traqueal aproximadamente en el día cincuenta de la gestación. Durante el descenso el conducto tirogloso pierde la luz y se atrofia persistiendo hasta en el 45% de los casos la parte distal del mismo.

1.2 Anatomía de la glándula tiroides

1.2.1 Anatomía macroscópica

Macroscópicamente la glándula tiroides es la mayor glándula endocrina del ser humano con un peso aproximado de 15-20 gramos en el adulto. El tiroides normal se compone de dos lóbulos unidos por una fina banda de tejido o istmo. El istmo mide aproximadamente 0,5 cm

de grosor, 2 cm de ancho y 1 a 2 cm de alto. Cada lóbulo tiene aproximadamente de 2,0-2,5 cm de grosor y su diámetro máximo longitudinal es de unos 4 cm. En ocasiones puede encontrarse un lóbulo piramidal en forma de proyección digitiforme dirigida hacia arriba desde el istmo. La irrigación sanguínea del tiroides corre a cargo, principalmente, de dos arterias: la arteria tiroidea superior que se origina en la arteria carótida externa y la arteria tiroidea inferior, que tiene su origen en la arteria subclavia. El tiroides presenta un importantísimo flujo sanguíneo estimado en 46 ml/minuto y gramo de tejido (Reed Larsen P, 2009).

1.2.2 Anatomía microscópica. Histología.

Desde el punto de vista histológico la glándula tiroides se compone de un elevado número de folículos cerrados (100 a 300 micrómetros de diámetro) que son unas unidades esféricas estrechamente agrupadas y rellenas de una sustancia secretora denominada coloide y revestidos de células epiteliales cúbicas llamadas tirocitos. Junto a estas células foliculares pueden identificarse, por sus características tintoriales, otro tipo de células C o parafoliculares cuya función es la síntesis y secreción de la calcitonina, que interviene en la homeostasis fosfocálcica y ósea (Reed Larsen P, 2009).

1.3 Ontogenia funcional

La síntesis de tiroxina (T4) y la presencia de folículos tiroideos se ha demostrado ya en la semana 10 de la gestación. Estas primeras fases parecen independientes de las acciones de la tirotrófina (TSH) cuya síntesis sólo se inicia a partir de la semana 14 para aumentar

progresivamente a lo largo del segundo y tercer trimestre hasta alcanzar niveles incluso más altos que los maternos (Burrow GN, 1994). El hecho de que tanto la T4 como la TSH se encuentren elevadas indica cierta inmadurez del eje hipófiso-tiroideo en esta fase del desarrollo.

Durante las primeras semanas de la gestación la única fuente de hormonas tiroideas para el feto son las de origen materno a través del paso transplacentario de tal manera que en casos de agenesia tiroidea o cualquier otra circunstancia que impida la formación de hormonas de origen fetal, el paso de hormonas maternas puede proteger al feto del hipotiroidismo (Fisher DA, 1981). Esta transferencia no se interrumpirá en toda la gestación (Morreale de Escobar G, 2004). La T4 materna sigue contribuyendo de manera muy importante a las cantidades de T4T y T4L fetales, que van en aumento hasta niveles comparables con los maternos al final de la gestación.

Todavía no se conoce exactamente la función de la TSH fetal que se eleva conforme avanza la gestación y se mantiene elevada hasta el nacimiento donde disminuye de forma brusca. Se cree que el pico de TSH fetal al nacer, provoca un aumento de T4 y T3, que contrarresta el brusco déficit de hormona de origen materno. En los lactantes prematuros no se objetiva este pico de TSH (Neale D, 2004). Esto explica la hipotiroxinemia relativa que padecen los neonatos, al verse privados de la T4 de origen materno, mucho más acentuada cuando más prematuro resulte el parto (Ibrahim M, 2007).

2 METABOLISMO DE LA GLÁNDULA TIROIDES

La misión fundamental de esta glándula consistirá en la síntesis, almacenamiento y secreción de las hormonas tiroideas triyodotironina (T3) y tetrayodotironina o tiroxina (T4) en cantidades suficientes para satisfacer las necesidades de los tejidos periféricos. Estas hormonas se componen de una estructura de aminoácidos derivados de la tironina, yodada en tres y cuatro posiciones respectivamente resultando fundamental una buena disponibilidad de yodo para una adecuada síntesis hormonal.

2.1 Transporte y organificación del yodo

Dado que la concentración de yodo en la glándula tiroidea es entre 20-100 veces mayor a la del plasma es preciso que las células tiroideas dispongan de un mecanismo para concentrar las cantidades necesarias de este elemento. Este proceso se denomina atrapamiento del yodo y se consigue mediante la acción de una proteína de la membrana del tirocito denominada cotransportador de yodo-Sodio (NIS o SLC5A) (Dohan,2003). El transporte de yodo es un proceso activo que depende de la existencia de un gradiente de sodio a través de la membrana basal de la célula tiroidea, de modo que el transporte de dos iones de Na^+ a favor de gradiente provoca la entrada de un átomo de yodo en contra del gradiente electroquímico de la célula. El contenido de yodo de la glándula tiroidea es de unos 8000 μg mientras que en el líquido extracelular es de 250 μg . Una vez en el interior de la célula tiroidea el yodo sufre un proceso de oxidación y posterior organificación que consiste en su unión a los residuos tirosina de la tiroglobulina, una glicoproteína de unos 660.000 daltons sintetizada por las células tiroideas que es la precursora de la monoyodotirosina (MIT) y diyotirosina (DIT) a partir de las cuales se sintetizarán las hormonas tiroideas. La oxidación del yodo tiroideo esta mediado por el grupo hem de la proteína peroxidasa tiroidea, y

requiere el H_2O_2 generado por las enzimas dependientes del calcio Duox1 y 2. La peroxidasa tiroidea es el principal antígeno microsomal tiroideo y la presencia de anticuerpos microsomales antitiroideos en plasma son un marcador de enfermedad autoinmunitaria tiroidea.

El proceso de organificación se autorregula en función de la cantidad de yoduros presentes en la célula tiroidea: en una glándula sometida a estimulación intensa previa, ya sea por falta de yodo o en condiciones de hipertiroidismo, un aporte de yodo excesivo y brusco origina una concentración excesiva de yoduros intratiroideos que tiene dos consecuencias: la formación de un yodo químicamente inactivo y el bloqueo de la síntesis de hormonas tiroideas resultante. La cantidad excesiva de yoduros también bloquea la captación, lo que da lugar de modo inevitable, en los días siguientes, a una disminución de los yoduros intratiroideos. El resultado será el desbloqueo y la reanudación de la síntesis normal por la glándula. Este efecto de un aporte excesivo de yodo se denomina efecto de Wolff-Chaikoff (Wolff J, 1948) y el desbloqueo posterior fenómeno de escape (Eng PH, 1999).

2.2 Síntesis y almacenaje de las hormonas tiroideas

La MIT y la DIT formadas mediante la oxidación y la fijación orgánica del yodo son los precursores de la T4 y la T3, las yodotironinas hormonalmente activas. La síntesis de T4 a partir de la DIT requiere la fusión de dos moléculas de esta última, de modo que se forme una estructura con dos anillos diyodados y unidos por un enlace tipo éter. Un radical MIT se puede unir a otro DIT para formar el radical triyodotironilo propio de la T3. La tiroglobulina resulta fundamental para una síntesis eficiente de las hormonas tiroideas. Está compuesta de glucosamina, manosa, fucosa, galactosa, ácido siálico y 134 residuos de tirosina de los

cuales sólo unos pocos llegarán a ser yodados, aunque la cantidad varía según las circunstancias.

Los radicales triyodotironilo y tetrayodotironilo permanecen anclados en la molécula de tiroglobulina, que constituye así un depósito de gran capacidad de hormonas tiroideas. La liberación de estas formas libres, es decir, como T3 y T4, exige un proceso previo de proteólisis que se lleva a cabo en la propia célula folicular (Dunn JT, 2001).

La T4 se produce exclusivamente en el tiroides (80-100 µg/día) y se considera una prohormona, mientras que la T3 es la hormona biológicamente activa y sólo un 20% se debe a secreción directa por el tiroides (30 µg) mientras que el 80% se produce directamente en los tejidos extratiroideos por monodesyodación de la T4 (Neale D, 2004). Esta situación se modifica en situaciones de déficit de yodo en las que se produce un incremento en la secreción de T3 por parte de la glándula tiroidea y un descenso en la secreción de T4 cuya síntesis precisa un átomo más de yodo y por tanto es más comprometida en situaciones de yodo deficiencia. Entre las glándulas endocrinas, la característica peculiar del tiroides incluye su recambio (1% por día) proporcionando esta reserva de hormona una protección prolongada frente a una posible depleción de la misma.

2.3 Secreción y transporte de las hormonas tiroideas

La célula tiroidea reabsorbe de la luz folicular el coloide por endocitosis y las vesículas endocitóticas se fusionan con lisosomas y los enzimas de estos degradan la tiroglobulina liberando T4, T3, MIT, DIT y tiroglobulina. La T4 y la T3 pasan a la circulación en una relación 8 a 10/1 mientras que el yodo de la MIT y la DIT es recuperado para la resíntesis

de hormona. Las hormonas T4 y T3 secretadas a la circulación se unen firmemente a proteínas séricas, circulando sólo en pequeña proporción como hormonas libres que es la fracción biológicamente activa. El 60% de la T4 circulante está unida a una inter- α -globulina fijadora de tiroxina (TBG); el 30% está unido a la prealbúmina (TBPA) y el 5% a la albúmina; solo el 0,03% de T4 está en forma libre. La T3 no tiene afinidad por la TBPA y se fija casi en su totalidad a la TBG (Glinoe D, 1997), aunque con menor afinidad que la T4; se encuentra el 0,3-0,5% en forma libre que es la fracción biológicamente activa (Brent GA, 1997). La fracción unida a proteínas actúa como un auténtico reservorio de hormonas tiroideas y cualquier factor tanto fisiológico como patológico que altere tanto el depósito proteico como la capacidad de unión podría alterar la actividad tiroidea. El depósito extratiroideo de T4 es de 800-1000 μ g y en su mayor parte es extracelular. La velocidad de recambio de la T4 es sólo del 10% diario debido a la intensa fijación de esta hormona a sus proteínas transportadoras. El depósito extratiroideo de T3 es de 50 μ g y se localiza, en su mayor parte, intracelularmente. La T3 se degrada mucho más rápidamente que la T4, siendo su velocidad de recambio del 50% diario.

2.4 Mecanismos de acción de las hormonas tiroideas

2.4.1 Receptores de las hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas ejercen sus efectos a través de una serie de receptores intranucleares que son factores de transcripción nuclear y que ejercen la mayor parte de sus acciones mediante la regulación de la expresión génica. En el ser humano existen dos genes distintos del receptor de las hormonas tiroideas. En el cromosoma 17 se localiza el receptor de la hormona tiroidea de tipo α (TR α) y en el cromosoma 3 el receptor de tipo β (TR β). El

gen TR α codifica tres proteínas denominadas TR α 1, TRv α 2 y TRv α 3, que difieren en el extremo carboxilo y se originan a partir del mismo transcrito mediante procesos de splicing alternativo. De estas tres proteínas sólo el TR α 1 es un auténtico receptor capaz de unir T3 y activar o reprimir genes diana. Las variantes TRv α 2 y TRv α 3 no unen T3 y es posible que en determinadas circunstancias antagonicen la acción de la hormona. Por su parte el gen TR β también origina varias proteínas: TR β 1, TR β 2 y TR β 3 que se diferencian en el extremo aminoterminal y todas son capaces de unir T3. Así pues existen al menos cuatro formas distintas de receptor de T3, una de ellas producto del gen α y las otras tres producto del gen β .

El uso de animales deficientes en isoformas específicas del receptor de T3 han permitido asignar algunas funciones específicas para dichas isoformas. Así, por ejemplo, se sabe que TR β está implicado en la regulación de la secreción de TSH (TR β 2), metabolismo hepático (TR β 1), audición (TR β 1) y generación de fotorreceptores específicos para determinadas longitudes de onda (TR β 2), mientras que TR α 1 controla la función cardiaca y el desarrollo intestinal (Ammal LL, 2001).

2.4.2 Transportadores hormonas tiroideas

Pero para poder alcanzar esos receptores las hormonas tiroideas deben atravesar las membranas celulares para lo que necesitan de la presencia de transportadores específicos. Los transportadores de las hormonas tiroideas pertenecen a varias familias, entre ellas los transportadores de aniones orgánicos dependientes de Na⁺ (NCTP) o los transportadores de polipéptidos de Na⁺(OATP), los transportadores heterodiméricos de aminoácidos (HAT) LAT-1 y LAT-2, y los transportadores de monocarboxilatos como el MCT8 y el MCT10 son las más destacadas (Jansen J, 2005).

2.5 Metabolismo hormonas tiroideas: Desyodasas

El metabolismo de las hormonas tiroideas en tejidos extratiroideos involucra a una serie de reacciones enzimáticas complejas como son: desyodación, conjugación y/o desaminación y descarboxilación oxidativa. No obstante, la principal ruta metabólica es la desyodación, que esta mediada por una familia de enzimas presentes en la glándula tiroidea y en los tejidos extratiroideos. Se han identificado dos reacciones generales de desyodación: pérdida de un átomo de yodo del anillo fenólico (externo), recibe el nombre de 5'-desyodación y pérdida del átomo de yodo del anillo tirosilo (interno) que se denomina 5-desyodación. La 5'-desyodación se considera una ruta de activación porque genera directamente el metabolito activo T3 a partir de la "prohormona" inactiva T4 y, por el contrario, la 5-desyodación es una ruta de inactivación porque da lugar a un metabolito biológicamente inerte conocido como T3 reversa (rT3). Se conocen tres tipos de desyodasas (Larsen PR, 1981):

Desyodasa tipo I (D1): Está presente en tejido tiroideo y extratiroideo (riñón, hígado, musculo, pulmón, piel) y posee principalmente actividad 5'-desyodasa, aunque en menor medida también desyoda el anillo tirosilo (actividad 5-D), genera la mayor parte de la T3 liberada a la circulación.

Desyodasa tipo II (D2): Sólo posee actividad 5'-desyodasa, se halla presente en el cerebro, pituitaria y tejido adiposo marrón, y es la responsable de la mayoría de la T3 producida a partir de la T4 dentro de las células.

Desyodasa tipo III (D3): Tiene sólo actividad sobre el anillo tirosilo y se expresa en el córtex cerebral, piel y en placenta y otros tejidos fetales.

La importancia fisiológica de la desyodación sobre la economía de las hormonas tiroideas es grande, y así, en ratas neonatales y fetos han demostrado que, en situaciones de déficit de hormonas tiroideas, se favorece la conversión de T4 a T3 en órganos como el cerebro, lo que constituye un mecanismo de protección muy eficaz, especialmente durante períodos críticos del desarrollo como el perinatal, en el que el desarrollo del cerebro depende en gran medida de las hormonas tiroideas (Brent GA, 1997).

2.6 Determinaciones bioquímicas generales

TSH

El tiroides está regulado por la hormona estimulante del tiroides (TSH), una glicoproteína producida y secretada por las células tirotropas del lóbulo anterior de la hipófisis. Esta hormona activa a la adenilciclase en el tiroides y produce la liberación de las hormonas tiroideas. La TSH está formada por dos subunidades: la alfa y la beta. La subunidad alfa es la misma que posee la LH, la FSH y la hCG siendo específica de cada hormona la subunidad beta que es a su vez la responsable de la actividad biológica propia de cada una de estas hormonas.

TRH

La hormona liberadora de tirotrófina (TRH) es el factor más importante de liberación de TSH. Es un tripéptido con los extremos amino y carboxilo terminales bloqueados: L-piroglutamil-L-histidil-L-prolina amida. Se puede encontrar TRH en muchos órganos

(placenta, páncreas, duodeno); además de su función endocrina parece actuar como un neurotransmisor. Es un factor de origen hipotalámico que se vierte en los plexos venosos del sistema porta-hipotálamo-hipofisario de la eminencia media para llegar a la hipófisis anterior. En la célula tirotrópica, la TRH tiene dos acciones: liberación inmediata de la TSH e inducción de la síntesis de TSH.

Hormonas tiroideas: T3 y T4

Las células tiroideas elaboran una proteína tiroidea específica, una globulina que contiene aproximadamente ciento veinte unidades de tirosina. La yodación de la tirosina forma monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT); después, al combinarse dos moléculas de DIT se forma una molécula de T₄, y al unirse una molécula de DIT y otra de MIT se forma la T₃. Una vez elaboradas las hormonas se almacenan en forma de tiroglobulina (Tg) en la luz del folículo (coloide) listas para ser liberadas.

Tiroglobulina

La tiroglobulina (Tg) es el precursor del que proceden las hormonas tiroideas. Se trata de una glicoproteína sintetizada en la célula tiroidea. Se secreta a través del polo superficial del tirocito hacia la sustancia coloide. Una pequeña cantidad de esta hormona se escapa a la circulación y puede medirse en el suero. Cuando la Tg contiene alrededor del 1% de su peso en yodo, se calcula que diez de los residuos de tirosina se yodan en forma de MIT y DIT, y que se forman cuatro moléculas de tiroxina por molécula de Tg.

3. EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-TIROIDEO

Todos los procesos de síntesis y liberación se encuentran regulados por diversos factores, de los que la tirotrófina (TSH) hipofisaria y el yodo son los más importantes. La TSH es una hormona glicoproteína de origen hipofisario formada por dos subunidades α y dos subunidades β unidas mediante enlaces no covalentes. La subunidad α es común a la TSH, hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH) y hormona coriónica humana (hCG). Todos los pasos de la formación y la liberación de las hormonas tiroideas son estimulados por la TSH a través de un receptor de membrana (TSHR), un miembro de la familia de receptores acoplados a la glicoproteína G. La transcripción de la subunidad α es inhibida por la T3 en las regiones más cercanas al lugar de inicio de la transcripción, constituyendo un sistema de retroalimentación negativa de las hormonas tiroideas sobre la secreción de TSH. El principal factor estimulante para la secreción de TSH es la hormona liberadora de tirotrófina (TRH) secretada a nivel hipotalámico y que ejerce sus acciones a través de la unión a receptores específicos de membrana acoplados a proteína G localizados en la membrana plasmática de las células tirotropas de la hipófisis (Straub RE, 1990).

En el ser humano, tras la administración intravenosa de TRH se produce un incremento de las concentraciones séricas de TSH a los pocos minutos y posteriormente de T3 y T4. (Jackson IM, 1982). A su vez las hormonas tiroideas actúan tanto sobre la hipófisis como sobre el hipotálamo inhibiendo la respuesta de la célula tirotrópa a la TRH (Galanopoulo AS, 1993) así como la síntesis directa de TRH (Dyess EM, 1988) con lo que, de esta manera, se cierra el eje de control de secreción de las mismas.

En condiciones normales, la velocidad de producción de TSH es de 100-400 mUI/día con una semivida de aproximadamente 50 minutos. La velocidad de secreción de TSH aumenta

hasta 15 veces en situaciones de disminución de la secreción de hormonas tiroideas, y queda suprimida en los estados de aumento de secreción. Aunque la secreción de TSH es de carácter pulsátil, la baja amplitud de pulsos y la prolongada semivida de la hormona hacen que las variaciones de sus niveles circulantes sean moderadas. Por su parte el yodo controla el sistema de transporte activo, de forma que su velocidad de transporte y su sensibilidad a la TSH varían inversamente con la concentración glandular de yodo orgánico, de tal forma que el exceso de yodo frena los procesos de proteólisis y de liberación de hormonas tiroideas. No se conoce exactamente el mecanismo por el que actúa el yodo.

4. EL YODO EN LA ECONOMÍA TIROIDEA

El yodo es un elemento químico de número atómico 53 que resulta esencial para la salud porque forma parte de las hormonas tiroideas (cuatro átomos de yodo la T4 y tres átomos de yodo la T3), resultando fundamental para su síntesis. Nuestro organismo es incapaz de producir yodo por lo que somos totalmente dependientes de las fuentes exógenas que forman parte de nuestra dieta desde donde se ingiere en forma tanto orgánica como inorgánica aunque la mayor parte es transformado a yoduro antes de su absorción.

El yodo se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza, pero en cantidades pequeñas. La riqueza o pobreza de yodo en la superficie terrestre actual es muy variable y está estrechamente relacionada con la geografía y la geología, por lo que los países desarrollados no están exentos de carecer del mismo (Escobar del Rey F, 2004).

4.1 Ingesta de yodo: fuentes y recomendaciones

La ingesta diaria de yodo es muy variable en todo el mundo, dependiendo tanto del contenido de yodo de la tierra y el agua como de las costumbres dietéticas de cada población. El contenido de yodo del agua en las zonas no bociógenas es de 2-15 µg/l, mientras que en las zonas bociógenas es de 0,1-2,0 µg/l (Rodríguez-Hierro F, 2000). Las principales fuentes alimentarias de yodo las encontraríamos en la sal yodada, los alimentos procedentes del mar como pescados, mariscos y algas marinas y en la actualidad en los lácteos cuyo contenido en yodo parece que ha aumentado en los últimos años dado el cambio en las actividades ganaderas, introduciendo los piensos enriquecidos con yodo para la alimentación del ganado vacuno (Soriguer F, 2011).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la ingesta diaria recomendada de yodo sería de 90 µg para niños preescolares (0-59 meses), 120 µg para niños en edad escolar (6-12 años), 150 µg para adolescentes (más de 12 años) y adultos y 250 µg en mujeres embarazadas o que den lactancia (WHO, 2007 a).

En la mujer gestante se producen una serie de cambios fisiológicos en el metabolismo del yodo, entre otros, un aumento en la eliminación urinaria de yodo, una transferencia de yodo desde la circulación materna a la unidad feto-placentaria y un aumento de los requerimientos de yodo por el tiroides fetal a partir de la segunda mitad de la gestación (Glinoe D, 2007). Durante la lactancia se incrementan los requerimientos diarios de yodo debido a la concentración de yodo en la leche materna (Vermiglio F, 1992). Como consecuencia se estima un incremento sobre las necesidades basales de unos 150µg/día.

Una vez ingerido, la mucosa gástrica absorbe activamente el yodo alimentario en forma de yoduro, distribuyéndose desde ella por el espacio extracelular y de ahí es extraído en su gran mayoría por la glándula tiroidea y en menor medida por las glándulas salivares, la mucosa gástrica, los plexos coroideos, la glándula mamaria y la placenta. El yodo del plasma

(I⁻) alcanza una concentración máxima de 2 µg/l y sale de este compartimento por dos vías: a) la mayor parte es captado y utilizado por el tiroides, del cual sale en buena parte incorporado en las moléculas de T4 y T3 y b) filtrado a nivel renal reabsorbiéndose de forma pasiva el 60-70% de la carga filtrada resultando en una pérdida diaria en orina de entre 100-150 µg. Este yodo que aparece en la orina (yoduria) es un buen marcador de la ingesta reciente de yodo. En casos de déficit de yodo aumenta la proporción que es captada y utilizada en el tiroides frente a la que se excreta por la orina. Si, por el contrario, la ingesta es superior a los requerimientos, se excreta mayor cantidad de yodo por la orina.

El feto también precisa de yodo para la síntesis de sus propias hormonas tiroideas. Este yodo procede de la transferencia directa del yodo materno plasmático y de la desyodación placentaria de la T4 (Ahlgren SC 1997).

No se conoce con precisión cuál es límite superior a partir del cual la ingesta de yodo se considera perjudicial. En general se recomienda no exceder dos veces la ingesta recomendada por día, es decir, 500 µg de yodo por día (Benoist B, 2001).

4.2 Definición de yodo suficiencia y yodo deficiencia

Basándose en estudios epidemiológicos de eliminación de yodo en orina de niños en edad escolar (mayores de 6 años), una yoduria inferior a 100 µg/l se consideraría insuficiente y significaría un déficit de yodo, entre 100-199 µg/l sería una yoduria adecuada y por tanto un buen estado nutricional en yodo, entre 200-299 µg/l correspondería a una ingesta por encima de los requerimientos y una yoduria ≥ 300 µg/l supondría una ingesta excesiva de yodo con riesgo de toxicidad. Actualmente la OMS define que una población tiene un estado

de suficiencia en yodo cuando la mediana de su yoduria es igual o superior a 100 $\mu\text{g/l}$ con menos de un 20% de la población con una yoduria inferior a 50 $\mu\text{g/l}$ (Benoist B, 2007).

4.2.1 El yodo en el mundo

El déficit de yodo afectaba en 1990 a 1,6 billones de personas en el mundo, lo que corresponde a un 29% de la población mundial (WHO, 1994), produciéndose un incremento hasta los 2 billones de personas, 35,2% de la población, al inicio del nuevo siglo. En estos datos se incluyen a 285 millones de niños en edad escolar en el año 2006 (WHO, 2004) e indican que los objetivos de la OMS para prevenir el déficit de yodo han estado lejos de ser cumplidos. Paradójicamente Europa tiene la prevalencia más elevada en déficit de yodo con aproximadamente el 50% de los 600 millones de personas de la Europa occidental y central con ingestas insuficientes de yodo, definidas como una yoduria inferior a 100 $\mu\text{g/L}$ (Vitti P, 2003). En los últimos años incluso, se está produciendo un repunte del déficit de yodo en los países industrializados de Europa aunque el estado de yodación en alguno de ellos sea satisfactorio lo que pone de manifiesto la necesidad de estimular un incremento en la ingesta dietética de yodo de entre 50-100 $\mu\text{g/día}$ (Lazarus JH, 2014).

4.2.2 El yodo en España

La OMS propone seis fases para llevar a cabo un programa destinado a la erradicación de los trastornos por déficit de yodo (TDY) (Hetzl BS, 1987). La primera fase contempla el

análisis de la situación, la segunda la difusión de los resultados y de los beneficios de la erradicación de los TDY entre los profesionales de la salud y la población, la tercera es la de planificación con equipos multidisciplinares de expertos y con representantes de los Departamentos de la Salud Pública, la cuarta la implicación de los políticos, la quinta implementación del programa (formación de profesionales, implicación de la industria salinera y realizar campañas para la concienciación de la población) y la sexta fase es para la evaluación y monitorización. En nuestro país sólo Asturias, Extremadura, Cataluña y Galicia han puesto en marcha programas de salud pública de estas características para erradicar el déficit de yodo, mientras que Castilla León, País Vasco y Andalucía han realizado programas más concretos no siempre inmersos en un programa integral (Vila L, 2008).

En Cataluña entre 1983 y 1985 se realizó un estudio en la población general que evidenció una deficiencia de yodo endémica, con una media de yoduria de 88 $\mu\text{g/l}$ y una prevalencia de bocio del 21% con un 25% de la población presentando una yoduria inferior a 50 $\mu\text{g/l}$ (Serra L, 1987) por lo que la Generalitat puso oficialmente en marcha en 1986 un programa de salud pública con el objetivo de erradicar los trastornos por déficit de yodo, desarrollando un plan estratégico de salud cuyos objetivos eran una prevalencia de bocio inferior al 10% en 1995, un aporte de yodo para el año 1995 de 160 μg por habitante y día y que el 90% de la población residente en zonas endémicas de bocio debía consumir sal yodada. Para conseguir estos objetivos se realizaron una serie de campañas informativas con el objetivo de fomentar el consumo de sal yodada y, al mismo tiempo, incentivó a los productores y expendedores de sal para que la sal yodada estuviera disponible en todos los establecimientos. Como resultado de estas medidas en el año 2002 la mediana de la yoduria en la población catalana fue de 148 $\mu\text{g/l}$ sin diferencias significativas entre las siete regiones analizadas y con tan sólo un 4,9% de la población con una yoduria inferior a 50 $\mu\text{g/l}$ (Vila L, 2006).

En Asturias entre 1982-1983 se realizó el primer gran estudio en escolares en el que se constató una ingesta de yodo muy deficiente con una yoduria media de $63,5 \pm 47$ $\mu\text{g/l}$ y una prevalencia de bocio del 21% (Menéndez E, 1987). A la vista de tales resultados, y dada la gran prevalencia de bocio, se puso en marcha una campaña de salud pública para potenciar el consumo de sal yodada. Para comprobar el grado de eficiencia de dicha campaña se realizaron otros tres estudios, el último en 2001, dieciocho años después del inicio de la yodoprofilaxis. Gracias a ello la yoduria media había ascendido a 140 ± 98 $\mu\text{g/l}$. En el año 2001 la yoduria media en los escolares asturianos era de 147 ± 95 $\mu\text{g/l}$, con una prevalencia de bocio del 8,2% y un uso de sal yodada en el 100% de los comedores escolares (Delgado E, 2001).

A nivel nacional un estudio realizado en casi 2000 niños de entre 6 y 7 años encontró una mediana de yoduria de 173 $\mu\text{g/l}$ (Vila L, 2011) y otro realizado en adultos la mediana de la yoduria en la población española se situó en 117,2 $\mu\text{g/l}$ siendo significativamente mayor entre el 43,9% que consumían sal yodada frente al 56,1% los que no lo hacían, apreciándose tanto en la yoduria como en el consumo de sal yodada importantes diferencias entre las diferentes comunidades autónomas (Soriguer F, 2011).

Actualmente, nuestro país está clasificado como yodo suficiente (Anderson M, 2007) aunque no es menos cierto que sin un estímulo y promoción continuada de las medidas adoptadas para prevenir el déficit de yodo de una forma integral y reglada puede iniciarse el camino contrario, como ponen de manifiesto recientes estudios en el Reino Unido (Vanderpump MP, 2011) o Australia (Li M, 2006) donde en áreas donde se creía erradicado el déficit de yodo se está volviendo a detectar una situación de deficiencia.

4.2.3 Sal yodada

Según la OMS el déficit de yodo es la primera causa, después de la inanición extrema, de retraso mental y parálisis cerebral evitable en el mundo. Por eso, esta organización ha promovido la obligatoriedad de la yodación universal de la sal, ya que considera esta medida la forma más eficiente para prevenir y erradicar el déficit de yodo mediante leyes que regulen y monitoricen la yodación de toda la sal de consumo humano y animal (WHO, 2014 a).

En 1993, tanto la Organización de las Naciones Unidas (ONU) como el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) recomendaron la yodación universal de la sal como la principal estrategia para prevenir los trastornos asociados al déficit de yodo (WHO, 1994). Desde entonces más de 120 países en todo el mundo han implementado el uso de la sal yodada (UNICEF, 2008) y se estima que el 71% de los hogares tienen acceso a dicha sal (UNICEF, 2012). Sin embargo, en un reciente cuestionario en 35 países europeos sólo en 13 era obligatorio el uso de sal yodada lo que representa que un total de unos 400 millones de personas están viviendo en territorios sin una legislación específica sobre el uso de la sal yodada (Lazarus JH, 2014).

La utilización de la sal como vehículo para la yodación se recomienda por las siguientes razones: es consumida por un amplio espectro de la población, su consumo no se ve sometido a variaciones estacionales, su producción suele estar limitada a pocos centros facilitando el control de calidad, la tecnología para su producción está claramente establecida y puede transferirse fácilmente a numerosos países, la adición de yodo no afecta al sabor o el olor de los alimentos y es barato con un coste de 0,02-0,05 dólares /año por individuo cubierto. Es importante monitorizar tanto el consumo de sodio (sal) como de yodo para ajustar la yodación de la sal en función del consumo observado en la población y asegurarse que se produce un correcto aporte de yodo incluso en las personas con una ingesta reducida de sal (WHO, 2014 a) .

La producción de sal de mesa yodada ha sido regulada en España por ley desde 1983 (Real Decreto, 1983) conteniendo 60 mg de yodo por kilogramo por lo que cada pellizco de sal de 0,4 g contendría 24 µg de yodo, pero su uso no es obligatorio y su disponibilidad no está acompañada de una campaña educativa sostenida. El consumo voluntario de la sal yodada obliga a mantener programas de salud pública que garanticen la presencia efectiva de esta sal en el mercado, su correcta yodación y que promuevan su empleo en la población (Vila L, 2008).

Una reciente revisión asoció el uso de sal yodada con una disminución en el riesgo de bocio, cretinismo, bajo cociente intelectual y déficit de yodo definido por un nivel bajo de yoduria (WHO, 2014 b).

4.2.4 Otras fuentes alimentarias de yodo

Aunque el uso regular de la sal yodada resulta la medida más eficiente para mantener un adecuado aporte de yodo, existen otros alimentos que pueden suponer un aporte extra de este micronutriente. Además aunque los niveles de yoduria son superiores entre los escolares que consumen sal yodada también se ha producido un incremento significativo entre los que no la consumen lo que significa que existen otras fuentes alternativas de yodo que deben ser tenidas en cuenta (Arrizabalaga JJ, 2012).

Sin embargo el contenido de yodo presente en los alimentos puede variar ampliamente en función del contenido de yodo del suelo, las prácticas ganaderas, las especies de pescados e incluso la temporada del año.

Las principales fuentes alimentarias de yodo son:

Alimento	Ración	Contenido medio yodo (μg)
Leche de vaca	200ml	50-60
Leche orgánica de vaca	200ml	30-65
Yogurt	150g	50-100
Huevos	1huevo(50g)	20
Queso	40g	15
Pescado blanco	100g	115
Pescado azul	100g	50
Marisco	100g	90
Carne	100g	10
Aves de corral	100g	10
Nueces	25g	5
Pan	1rebanada(36g)	5
Frutas y Vegetales	1porción(80g)	3

<https://www.bda.uk.com/foodfacts/Iodine>

De entre todos ellos, la leche es el alimento que de forma más consistente se ha asociado con el nivel de yoduria tanto en población escolar (Millón MC, 2001) (Santiago-Fernández P, 2004), población general (Soriguer F, 2012) como población gestante (Álvarez-Pedrerol M, 2010). En los últimos años se ha apreciado en nuestro país un incremento considerable en el contenido de yodo de la leche de vaca pasando de $117\pm 37 \mu\text{g/L}$ en 1991 a $259\pm 58 \mu\text{g/L}$ en 2008 (Soriguer F, 2010). Este incremento se debe fundamentalmente a los cambios en

las prácticas ganaderas tanto en el tipo de piensos que se utilizan para alimentar el ganado como al cambio en las prácticas veterinarias con el uso de productos ricos en yodo y explica porqué la concentración de yodo de la leche varía mucho de unas muestras a otras dado que su contenido no es el resultado de una política general de regulación claramente establecida.

Estas fuentes de yodo parecen explicar la mejora en el estado de la yodación incluso entre la población que no consume sal yodada (Arrizabalaga JJ, 2012). Por otra parte, varias encuestas de consumo han puesto de manifiesto como en nuestro país el consumo de leche es alto en la infancia pero decae progresivamente desde la adolescencia. Un estudio entre universitarios españoles encontró que el consumo de leche entre esta población era inadecuado teniendo en cuenta que la Sociedad Española de Nutrición recomienda un consumo de dos o tres raciones al día (200-300 ml) (Durá T, 2008). Existe menos información sobre el consumo de leche en la mujer gestante. Por tanto pueden existir otras fuentes alternativas de yodo independientes de la sal yodada y los productos lácteos aún no bien definidas que parecen haber contribuido de forma silente y no reglada a mejorar el estado de yodación de la población con la falta de sostenibilidad y riesgos asociados que esta situación conlleva (Donnay S, 2012).

4.3 El yodo en la mujer gestante

Usando los mismos criterios los límites son discretamente diferentes cuando hablamos de mujeres embarazadas dado el incremento de los requerimientos de yodo durante el embarazo y la lactancia, definiendo una yoduria inferior a 150 µg/l como deficiente, entre

151-249 µg/l como adecuado, de 250-499 µg/dl por encima de los requerimientos y más de 500 µg/l definiría un consumo excesivo de yodo con riesgo de toxicidad (Benoist B, 2001)

Sin embargo las mujeres embarazadas podrían seguir en riesgo de déficit de yodo incluso en países catalogados como yodo-suficientes por la OMS. Aunque los pasos dados en los últimos años han sido importantes y el número de países deficientes en yodo en el mundo ha pasado de 54 en 2003 a 32 en 2011 si tenemos en cuenta los datos recogidos en Europa en mujeres gestantes en los últimos dos años sólo 8 de 21 países presentaban unos niveles óptimos de yodo (38%) persistiendo, por tanto, en su mayoría una situación deficitaria en esta población (Lazarus J, 2014).

En nuestro país se han encontrado diferentes resultados entre la población gestante (Puig-Domingo M, 2010) pero se calcula que el 30-50% de las embarazadas no consume las cantidades de yodo recomendadas, con grandes variaciones según las diferentes zonas geográficas (López Rodríguez MJ, 2010).

En un reciente estudio realizado en 2104 mujeres embarazadas la mediana de la yoduria en el primer trimestre fue de 88,5 µg/L, confirmando que, aun siendo un país yodo-suficiente, las gestantes continúan siendo una población en riesgo de déficit de yodo (Aguayo A, 2013). En la Encuesta de Nutrición de la CAPV (ENCAV 2005) llevada a cabo en el País Vasco, la yoduria de las jóvenes entre 15-18 años, si bien indicaban una adecuada ingesta de yodo, resultarían claramente deficitarias en caso de producirse embarazos en el subgrupo que no consumía sal yodada y ligeramente deficitaria en el de las que sí lo consumían. Más de la mitad de las mujeres en edad fértil (de 18 a 45 años) en Cataluña presentaban yodurias inferiores a 150 µg/l afectando en algunas áreas hasta al 74%, lo que indicaría que estarían en riesgo de déficit de yodo al inicio de la gestación (Vila L, 2006). Por tanto, éstos y otros estudios indican que incluso en países con un adecuado estado en yodo, durante la

gestación, el yodo dietético ordinario, incluso utilizando la sal yodada, puede resultar insuficiente para cubrir el incremento de las necesidades durante este período y se requieran otras estrategias como el uso de suplementos yodados para solucionar dicho problema (Pearce EN, 2008).

4.4 Trastornos por déficit de yodo (TDY)

El concepto de trastornos por déficit de yodo fue definido por Basil S. Hetzel en una conferencia impartida en el Indian Council of Medical Research de Delhi (India) el 2 de Junio de 1983. El espectro de los trastornos por déficit de yodo puede afectar al ser humano en diferentes períodos de la vida, incluido el período fetal, e incluye hipotiroidismo, abortos espontáneos, anomalías congénitas, aumento de la mortalidad perinatal, cretinismo endémico que incluye diferentes grados de deficiencia mental con una mezcla de mutismo, diplejia espástica o estrabismo. En niños y adolescentes con bocio, hipotiroidismo juvenil, retraso del crecimiento, baja estatura y deterioro intelectual. En el adulto con bocio y sus complicaciones, hipotiroidismo, neoplasias tiroideas e hipertiroidismo tras yodoprofilaxis (Benoist, 2007) (Zimmerman M, 2008).

Sin embargo mientras que los efectos adversos del déficit severo de yodo están claramente definidos y la suplementación en estos casos muestra claros beneficios, los efectos del déficit leve o moderado, especialmente entre las mujeres embarazadas o dando lactancia y definidos como una yoduria entre 50-150 $\mu\text{g/l}$ están menos claros, y resulta uno de los puntos clave de la futura investigación (WHO, 2014 a).

Recientemente, el déficit leve-moderado de yodo en el primer trimestre de la gestación se ha asociado con puntuaciones más bajas en el coeficiente intelectual (CI) de la descendencia (OR 1,43 95%IC 1,04-1,98, $p=0,03$) con las peores puntuaciones en las escalas verbales (OR 1,66, 95%IC 1,20-2,31, $p=0,002$) (Bath SC, 2013). Otro estudio en Tasmania encontró que los hijos de las madres con yodurias inferiores a 150 $\mu\text{g/l}$ durante la gestación presentaban puntuaciones significativamente más bajas en gramática y ortografía a los 9 años en comparación con los hijos de las madres cuya yoduria era superior a 150 $\mu\text{g/l}$ a pesar de que todos los niños fueron criados en un ambiente yodo suficiente (Hynes KL, 2013). En otro estudio en Holanda una baja excreción urinaria de yodo durante el embarazo se asoció con una peor puntuación en la función ejecutiva a los cuatro años de edad. La función ejecutiva se definió como un grupo de procesos, por ejemplo, la inhibición, memoria de trabajo y la capacidad de planificar y organizar, que dependen de la influencia y las capacidades cognitivas más básicas, como la atención, el lenguaje o la percepción. En un reciente estudio en el Reino Unido los hijos de las madres con una yoduria inferior a 150 $\mu\text{g/l}$ presentaron puntuaciones significativamente más bajas en los test de inteligencia verbal (OR 1,54 95%IC 1,09-2,30, $p=0,02$), precisión lectora (OR 1,69 95%IC 1,15-2,49, $p=0,007$) y comprensión lectora (1,54 95%IC 1,06-2,23, $p=0,02$) en comparación con los hijos cuyas madres presentaron una yoduria superior a 150 $\mu\text{g/dl}$ (Van Mil NH, 2012).

4.4.1 Suplemento yodado

El incremento de los requerimientos de yodo durante la gestación coloca a la mujer gestante en riesgo de yodo deficiencia incluso en países considerados yodo suficientes (Zimmermann MB, 2009). En esta situación se pone en duda que el uso exclusivo de la sal yodada sea suficiente, como se ha puesto de manifiesto en algunos trabajos (Andersen SL, 2013) pero

no en otros (Menéndez E, 2014). Hoy, la gran mayoría de las sociedades científicas recomiendan la utilización algún suplementación durante todo el embarazo y la lactancia que contenga entre 100-200 μg de yodo (Stagnaro-Green A, 2011) (de Groot L, 2012). Según encuestas epidemiológicas sólo el 15-50% de las embarazadas en Europa reciben estos suplementos (Lazarus J, 2014).

En relación a la dosis a utilizar no se han descrito efectos adversos con suplementos de 50-300 $\mu\text{g}/\text{día}$ en mujeres embarazadas con déficit moderado de yodo. Teóricamente es posible que dosis superiores a 500 $\mu\text{g}/\text{día}$ de yodo puedan producir un hipotiroidismo fetal dado que la capacidad para escapar del efecto Wolff-Chaikoff, y por tanto evitar el hipotiroidismo inducido por yodo no está completamente desarrollada hasta la semana 36 de la gestación (Fisher DA, 1981). Por este motivo la OMS considera excesiva una ingesta de yodo superior a 500 $\mu\text{g}/\text{día}$ durante la gestación, la Agencia Europea del alimento establece un límite similar de 600 $\mu\text{g}/\text{día}$ y finalmente el Instituto Americano de Medicina considera seguro un límite superior de ingesta de yodo de hasta 1100 $\mu\text{g}/\text{día}$, indicando que el límite superior seguro de ingesta de yodo durante el embarazo parece bastante amplio (Stagnaro-Green A, 2011).

A continuación revisaremos la evidencia existente actualmente sobre el efecto del suplemento yodado sobre la función tiroidea materna y sobre el desarrollo neurocognitivo de la descendencia:

4.4.1.1 Efectos de la suplementación con yodo durante la gestación sobre la función tiroidea materna

La suplementación con yodo durante el embarazo tiene un impacto sobre la función tiroidea materna:

- Yoduria: la suplementación con yodo se asocia de forma consistente con un incremento en los valores de la yoduria que oscila en un rango entre el 43-170% según los diferentes estudios (Romano R, 1991) (Pedersen KM, 1993) (Glinoeer D, 1995) (Nohr SB, 2000) (Antonangeli, 2002) (Santiago, 2013). Recientemente se ha apreciado que el aporte de yodo durante largos períodos antes del embarazo se asocia con niveles de yoduria más elevados que el inicio del consumo del suplemento yodado próximo a la gestación (Velasco, 2009) (Moletti M, 2011).
- TSH materna: Varios estudios han encontrado un incremento de los niveles de TSH en las madres que no tomaban suplementos yodados frente a las que lo tomaban (Pedersen KM, 1993) (Glinoeer D, 1995) (Nohr SB, 2000). Sin embargo otros no han encontrado diferencias significativas entre los dos grupos (Romano R, 1991) (Liesenkotte KP, 1996). Un estudio reportó concentraciones más elevadas de TSH en las mujeres que iniciaron la toma de suplementos yodados durante la gestación comparadas con las mujeres que consumían sólo sal yodada durante al menos los dos años previos a la gestación (Moletti M, 2011), achacándose este hecho a un posible efecto de aturdimiento del yodo sobre la glándula tiroidea recomendándose el inicio de los suplementos yodados varios meses antes de la gestación. En un tercer estudio de Rebagliato et al. las mujeres que referían un consumo extra de yodo de más de 200 µg al día tenían una TSH superior a aquellas cuyo consumo estimado era menor (Rebagliato M, 2010). Por tanto el efecto de la suplementación con yodo sobre la TSH materna tiene un efecto actualmente controvertido pudiendo estar incluso influenciado por el momento de inicio de la toma del propio suplemento.
- T4L materna: Dos estudios randomizados han mostrado un descenso en los niveles de T4L tanto en las mujeres tratadas como no tratadas sin diferencias entre los dos

grupos (Pedersen KM, 1993) (Nohr SB, 2000). En el estudio de Moleti et al. el uso prolongado de sal yodada se asoció con mayores niveles de T4L que el uso reciente en la gestación (Moleti M, 2008). En contraste, un segundo estudio observacional de Velasco et al. mostró niveles más elevados de T4L en los sujetos que no tomaban suplemento aunque esto se asoció con unos mayores niveles de TSH (Velasco I, 2009).

- Volumen glándula tiroidea: tres estudios randomizados demostraron un incremento en el volumen de la glándula tiroidea en las mujeres que no tomaban suplemento yodado, con un aumento que osciló entre el 16 y el 30%. El menor crecimiento se dio entre las mujeres que tomaron el suplemento, con un aumento entre el 3-16% (Romano R, 1991) (Pedersen KM, 1993) (Glinoeer D, 1995).

Por tanto, la suplementación con yodo mediante preparados farmacéuticos en las mujeres embarazadas se ha asociado de forma consistente con un incremento de las cifras de yoduria en grado variable y un menor crecimiento de la glándula tiroidea durante la gestación. Sus efectos sobre la TSH y la T4L maternas resultan más heterogéneos.

En unos pocos estudios la yodación iniciada con anterioridad a la gestación fue más favorable para la función tiroidea que la yodación iniciada en el momento de la gestación. Ninguno de los estudios controlados con suplementos yodados ha reportado un incremento en la frecuencia de alteraciones tiroideas.

4.4.1.2 Efectos de la suplementación con yodo durante la gestación sobre el desarrollo neurocognitivo de la descendencia

Es claro que el déficit severo de yodo es un importante problema de salud pública y que su corrección resulta fundamental para evitar graves complicaciones desde etapas muy tempranas de la vida (Benoist, 2007). Sin embargo existen muchas más dudas sobre las consecuencias del déficit leve-moderado de yodo (Zimmermann M, 2007) y de la idoneidad del uso de los suplementos yodados en esta situación.

En el estudio de Santiago y colaboradores no se encontraron diferencias en el desarrollo mental o psicomotor entre los descendientes de las madres independientemente que estas hubiesen recibido en el primer trimestre un suplemento farmacológico yodado de 200 ó 300 µg o sal yodada (Santiago P, 2013). En el estudio de Velasco y colaboradores los hijos de las madres que habían recibido 300 µg de yoduro potásico en el primer trimestre tuvieron puntuaciones más altas en las escalas de desarrollo psicomotor que los hijos de las madres que no habían recibido ningún suplemento (Velasco I, 2009). En el estudio de Berbel y colaboradores se comparó el desarrollo neuroconductual de los hijos de madres hipotiroxinémicas (niveles de T4L inferiores al percentil 10) en función de si habían recibido un suplemento de 200 µg de yodo en el primer trimestre (grupo 1), segundo trimestre (grupo 2) o sin suplementación (grupo 3). Se apreció un retardo en el desarrollo neuroconductual en el 36,8% y 25% de los niños de los grupos 2 y 3 (diferencia entre estos grupos no significativa) respectivamente frente a ningún niño del grupo 1 (Berbel P, 2009). Sin embargo en otros dos estudios de un mismo grupo el consumo de suplementos de 150 µg de yodo o más durante el embarazo se asoció con un incremento del riesgo en la descendencia de obtener puntuaciones más bajas en las escalas de desarrollo psicomotor y mental (Rebagliato M, 2013) (Murcia M, 2011).

Aunque es controvertido el efecto del suplemento yodado sobre el desarrollo neurocognitivo de la descendencia en situaciones de déficit moderado-leve de yodo, los efectos adversos del déficit de yodo superan con creces los posibles efectos adversos de la suplementación

durante el embarazo (Zimmermann MB, 2009), y es por este motivo que la mayoría de las sociedades científicas abogan por el uso de un suplemento yodado durante la gestación.

5. DIAGNÓSTICO DE LAS ALTERACIONES FUNCIONALES TIROIDEAS

Las pruebas bioquímicas constituyen el pilar fundamental para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad tiroidea. La determinación de TSH, fracciones libres de T4 y T3, anticuerpos anti-tiroideos (anti-peroxidasa tiroidea y antitiroglobulina) y yodo urinario son la base fundamental para dicho objetivo. (Demers, 2003).

5.1 Perspectiva histórica

Durante los últimos cuarenta años los avances en la sensibilidad y especificidad de los métodos bioquímicos para evaluar la función tiroidea ha tenido un notable impacto en las estrategias clínicas para diagnosticar y tratar la enfermedad tiroidea. En la década de los 50, sólo se disponía de una prueba tiroidea sérica, una estimación indirecta de la concentración de tiroxina total circulante (TT4), mediante la técnica de yodo unido a proteínas. El desarrollo de inmunoensayos competitivos a principio de la década de los 70 y más recientemente de ensayos inmunométricos "sándwich" no competitivos (IMA) ha mejorado gradualmente la especificidad y la sensibilidad de los ensayos tiroideos. Actualmente se encuentran disponibles las determinaciones séricas de hormonas tiroideas circulantes totales (T4T y T3T) y libres (T4L y T3L) (Piketty ML,1996). Además se cuenta con las

determinaciones de proteínas transportadoras de las hormonas tiroideas: globulina transportadora de tiroxina (TBG), transtirretina (TTR), prealbúmina y albúmina (Robbins J, 1996). Los avances en la sensibilidad de los ensayos de tirotrófina (TSH), posibilitaron su uso para la detección tanto del hiper como del hipotiroidismo. El reconocimiento de que la autoinmunidad es una causa muy importante de disfunción tiroidea ha conducido al desarrollo de métodos más sensibles y específicos para autoanticuerpos anti-peroxidasa tiroidea (TPOAb), anti-tiroglobulina ((TgAb) y anti-receptor de TSH (TRAb). Actualmente, los ensayos tiroideos de rutina se realizan en muestras de suero por métodos automáticos o manuales que utilizan anticuerpos específicos (Demers LM,1999). La metodología continúa evolucionando a medida que se establecen normas de calidad y se desarrollan nuevas tecnologías e instrumentos.

5.2 Relación TSH / T4

Un eje hipotálamo-hipofisario intacto es un requisito necesario si se quieren usar las determinaciones de TSH para diagnosticar disfunción tiroidea primaria (Wardle CA, 2001). Cuando este eje es normal, se produce una relación logarítmica lineal inversa entre la TSH y la T4L séricas por la retroalimentación negativa que ejercen las hormonas tiroideas inhibiendo la secreción de TSH hipofisaria. Por lo tanto la función tiroidea se puede determinar directamente, midiendo la producción primaria de la glándula tiroides, T4 (preferentemente como T4 libre) o indirectamente, midiendo TSH, que refleja (de manera inversa) la concentración de la hormona tiroidea detectada por la hipófisis. De esto se desprende que una TSH baja y una T4L elevada son características del hipertiroidismo, mientras que una TSH elevada y una T4 baja lo son del hipotiroidismo. De hecho desde que

ha mejorado la sensibilidad y especificidad de los ensayos de TSH, se acepta que el procedimiento indirecto, basado en la TSH sérica, ofrece una mayor sensibilidad para la detección de disfunción tiroidea que el procedimiento directo basado en la T4L (Landenson PW, 2000).

Existen dos razones para utilizar una estrategia diagnóstica basada en la TSH:

- 1) Las concentraciones séricas de TSH y de T4L, como hemos referido previamente, presentan una relación inversa logarítmica lineal. De manera tal que ligeras modificaciones en la T4L producirán una respuesta mucho mayor (amplificada) en la TSH (Spencer, 1990).
- 2) Las variaciones individuales en los valores de los ensayos tiroideos junto con estudios realizados en gemelos sugieren que cada individuo tiene un nivel propio de T4L genéticamente determinado (Andersen S, 2002). Cualquier exceso o deficiencias leves de T4L será detectado por la hipófisis con relación al valor de T4L propio de ese individuo en particular, y provocará una respuesta amplificada e inversa en la secreción de TSH. En consecuencia, en las primeras etapas de la disfunción tiroidea, una anomalía en la TSH precederá a una anomalía en la T4L, ya que la TSH responde exponencialmente a cambios sutiles en la T4L que aún se hallan dentro de los límites de referencia de la población. Esto se debe a que los límites de referencia de la población son amplios, y reflejan los diferentes niveles individuales de la cohorte de sujetos normales incluidos en el estudio para determinar el rango de referencia.

En la actualidad, la determinación de TSH sérica es el indicador más confiable del estado tiroideo a nivel tisular.

5.3 Variables relacionadas con la muestra

Los estudios sugieren que las hormonas tiroideas son relativamente estables si la muestra es conservada a temperatura ambiente, refrigerada o congelada. La T4 sérica es estable durante meses a +4°C o durante años a -10°C. Se ha informado que la TSH sérica es incluso ligeramente más estable que la T4 (Waite KV,1987).

En general, la hemólisis, lipemia e hiperbilirrubinemia no provocan una interferencia significativa en los inmunoensayos. Los sueros de los pacientes pueden contener anticuerpos heterófilos de dos clases: unos débilmente reactivos, multiespecíficos y polirreactivos que frecuentemente corresponden a un factor reumatoide (de tipo IgM), y, otros, pueden ser muy reactivos, inducidos por infecciones o exposición a tratamientos con anticuerpos monoclonales también conocidos como anticuerpos humanos anti-ratón (HAMA). Estos anticuerpos afectan a los ensayos inmunométricos (IMA) más que a los inmunoensayos competitivos, al formar un puente entre los anticuerpos de captura y de señal, y generar una falsa señal que provoca un valor inapropiadamente alto del analito. En la actualidad, los fabricantes de reactivos están empleando diversos procedimientos para abordar el problema de los HAMA y neutralizar sus efectos sobre los métodos, con resultados variables, que incluyen por ejemplo el uso de combinaciones quiméricas de anticuerpos y agentes bloqueantes (Sapin R, 2001).

La mayoría de los fabricantes recomienda utilizar suero preferentemente a plasma obtenido con heparina o EDTA. Para resultados óptimos se recomienda que las muestras de sangre total se dejen coagular por lo menos durante 30 minutos antes de centrifugarlas y separarlas. El suero se puede conservar entre 4 y 8°C hasta una semana. Si el ensayo se realiza después de una semana, se recomienda conservar el suero a -20°C.

5.4 Parámetros de rendimiento de los ensayos tiroideos

Todos los analitos tiroideos muestran una mayor variabilidad inter-individual que intra-individual (Fraser CG,2001). La estabilidad de las concentraciones intra-individuales de T4 sérica refleja la vida media larga (7 días) de la tiroxina y el nivel individual de T4L genéticamente determinado. La estabilidad intra-individual de las concentraciones de T3L refleja la autorregulación del grado de conversión de T4 a T3. Los valores de TSH muestran gran variabilidad, tanto en el mismo individuo como entre un individuo y otro (Andersen S, 2002). Esto refleja básicamente la vida media de la TSH (60 minutos) junto con sus variaciones circadianas y diurnas. Los niveles alcanzan un pico durante la noche y un nadir aproximadamente entre las 10:00 y las 16:00 horas (Brabant G, 1991). La amplitud de la variabilidad diurna de TSH a lo largo de un período de 24 horas es aproximadamente del doble. Sin embargo, como este cambio cae dentro del rango de referencia normal de TSH para el conjunto de la población, no compromete la utilidad de un valor individual de TSH para diagnosticar disfunción tiroidea. Además, La TSH se determina habitualmente durante el día cuando su variabilidad es menor.

El comportamiento analítico se evalúa en el laboratorio mediante los siguientes parámetros:

- Precisión intra- e inter-ensayo evaluada a diferentes concentraciones del analito
- Límite de detección (sensibilidad analítica) (Rodbard D, 1978)
- Sensibilidad funcional, definida como la mínima concentración del analito que puede determinarse con un dado porcentaje de coeficiente de variación (CV) interensayo, el cual está relacionado con la variabilidad metodológica y con la variabilidad biológica específica para ese analito.

- Linealidad de las mediciones a lo largo del rango reportable del trabajo
- Recuperación del analito agregado a la matriz del estándar
- Intervalo normal de referencia (media \pm 2 desviaciones estándar de los valores) para una cohorte de individuos sanos
- Correlación con un método de referencia

Aunque los parámetros analíticos de comportamiento son el fundamento de los controles de calidad de la mayoría de los laboratorios y de los programas de aseguramiento de calidad, es ampliamente aceptado que los comportamientos analíticos ideales deberían establecerse sobre la base de principios biológicos (variación intra- e inter-individuos) y en función de las necesidades clínicas (Fraser CG, 2001).

Para fines diagnósticos, los resultados de los ensayos tiroideos se informan junto con un rango de referencia "normal" que refleja la variabilidad inter-individual.

5.5 Parámetros bioquímicos de función tiroidea

5.5.1 Tirotrófina u hormona estimulante del tiroides (TSH)

En la actualidad, la determinación de TSH sérica es el indicador más confiable del estado tiroideo a nivel tisular (Demers, 2003). Durante años los métodos para la determinación de TSH han sido capaces de detectar los aumentos de esta hormona característicos del hipotiroidismo primario. Sin embargo, los métodos modernos más sensibles, también posibilitan la detección de valores bajos de TSH típicos del hipertiroidismo. Son ensayos inmunométricos no isotópicos (IMA), disponibles para una variedad de autoanalizadores

para inmunoensayos. La mayoría de los métodos actuales están en condiciones de alcanzar una sensibilidad funcional de 0,02mUI/L o menor (ensayos de "tercera generación"). Esta sensibilidad permite distinguir entre una TSH francamente suprimida típica de la tirotoxicosis severa y los grados menores de supresión que se observan en el hipertiroidismo leve.

Se reconoce que la determinación de TSH es más sensible que la de la T4L para la detección tanto de hipo como del hipertiroidismo. En consecuencia, algunos países promueven la determinación de TSH como estrategia primaria para el diagnóstico de la disfunción tiroidea (siempre que el método de determinación tenga una sensibilidad funcional $\leq 0,02$ mUI/L). Otros países, prefieren la combinación de TSH + T4L.

La TSH es una molécula heterogénea con diferentes isoformas que circulan en sangre y que están presentes en los extractos hipofisarios utilizados para la estandarización de los ensayos. Los métodos TSH IMA actuales utilizan anticuerpos monoclonales que eliminan virtualmente la reactividad cruzada con otras hormonas glicoproteínas. Estos métodos, sin embargo, pueden detectar epitopos de isoformas anormales de TSH secretadas por algunos individuos eutiroideos, así como algunos pacientes con patologías hipofisarias.

A pesar de las diferencias en los niveles de TSH relacionados con el género, la edad y la etnicidad que reveló la encuesta NHANES III US, no se considera necesario ajustar el intervalo de referencia para estos factores en la práctica clínica (Hollowell JG, 2002). Los niveles de TSH sérica muestran una variación diurna con respecto al pico que se produce durante la noche y el nadir, que se aproxima al 50% del valor máximo y ocurre entre las horas 10:00 y 16:00 (Brabant G, 1991). Esta variación biológica no influye en la interpretación del resultado ya que la mayoría de las determinaciones de TSH se realiza en pacientes ambulatorios entre las horas 08:00 y 18:00 y los intervalos de referencia de TSH se establecen para las muestras recolectadas durante este mismo lapso. Los intervalos de

referencia de TSH se deberían establecer utilizando muestras de individuos con TPOAb negativos, ambulatorios, eutiroideos y sin antecedentes personales ni familiares de disfunción tiroidea, ni bocio visible. Las concentraciones de TSH determinadas en sujetos eutiroideos normales se desvían con una "cola" relativamente larga hacia los valores más altos de la distribución. La distribución de los valores se vuelve más normal cuando se los transforma logarítmicamente. Para los cálculos del rango de referencia, es común la transformación logarítmica de los resultados de TSH, para calcular el intervalo de referencia del 95% (valor de la media de la población típica ~ 1,5 mUI/L, rango entre 0,4 y 4,0 mUI/L en poblaciones sin deficiencia de yodo) (Spencer CA, 1996)(Spencer CA, 1995). Sin embargo, debido a la elevada prevalencia de hipotiroidismo leve (subclínico) en la población general, es posible que el límite superior actual del rango de referencia de la población sufra un sesgo por la inclusión de personas con disfunción tiroidea oculta (Hollowell JG, 2002).

Durante las últimas dos décadas, el límite superior de referencia para la TSH ha disminuido constantemente de 10 a aproximadamente 4,0-4,5 mUI/L. Esta disminución refleja diversos factores que incluyen la mejora en la sensibilidad y especificidad de los ensayos inmunométricos actuales basados en anticuerpos monoclonales, el reconocimiento de que los valores normales de TSH se distribuyen logarítmicamente y, en especial, las mejoras en la sensibilidad y especificidad de los ensayos de anticuerpos antitiroideos que se utilizan para la preselección de los individuos. En cuanto al límite inferior del rango, como hemos dicho previamente, puede situarse entre 0,1 y 0,4 mUI/L con los ensayos actuales. Como la sensibilidad de los métodos ha mejorado, ha aumentado el interés por definir el verdadero límite inferior del rango normal para determinar con mayor precisión la presencia de hipertiroidismo leve (subclínico).

Sin embargo, aunque la TSH es una medida metodológicamente más robusta que los métodos de medición de la T4L, su utilidad puede ser menor durante el primer trimestre de

la gestación dado que es un período de importantes cambios en los niveles de TSH que pueden no reflejar de forma fidedigna los niveles de T4L maternos y fetales (Morreale de Escobar G, 2000).

5.5.2 Tiroxina libre (T4L) y triyodotironina libre (T3L).

Como hemos referido previamente las hormonas tiroideas circulan en su mayoría fijadas a varias proteínas plasmáticas, constituyendo la fracción libre el porcentaje más pequeño pero siendo el biológicamente activo. La T4 circulante está unida más fuertemente a las proteínas séricas que la T3, en consecuencia, la fracción biodisponible de T4 libre (T4L) es menor que la de T3 libre (0,02% versus 0,2%, T4L versus T3L, respectivamente).

Existen fundamentalmente tres métodos para medir las hormonas libres: métodos de separación física, utilizando índices que requieren dos ensayos separados para medir niveles de hormonas tiroideas y de la proteína transportadora o utilizando ensayos de ligandos en una única determinación estandarizados con soluciones que contienen concentraciones de hormonas establecidas por gravimetría, o utilizan calibradores con valores asignados por un método de separación física.

Los métodos de separación física entre la hormona libre y la unida (diálisis de equilibrio, ultrafiltración y filtración con gel) son los más precisos pero a su vez son métodos técnicamente complejos, costosos para el uso rutinario y suelen estar disponibles sólo en los laboratorios de referencia. Los índices y los métodos de ligandos son los que se utilizan con más frecuencia en el laboratorio clínico, donde generalmente se realizan en autoanalizadores de inmunoensayos, si bien, estas técnicas estiman la concentración de hormonas libres en presencia de hormona unida a proteínas y prácticamente la totalidad de

los ensayos que estiman la T4L y T3L dependen en cierto grado de las proteínas transportadoras (Wang R, 2000) (Nelson JC, 1992).

La única razón para seleccionar ensayos de hormonas tiroideas libres en vez de hormonas tiroideas totales es lograr una mejor eficiencia diagnóstica en la detección de hipo e hipertiroidismo en pacientes con anomalías en las proteínas de transporte que comprometen dicha eficiencia en las determinaciones de hormona total (Stockigt JR, 2001). Sin embargo, tanto los índices como los métodos que involucran ligandos, son en cierto grado proteína-dependientes, y pueden dar resultados no confiables cuando las proteínas transportadoras son significativamente anormales (Wang R, 2000). Desafortunadamente, la mayor parte de los métodos de estimación de hormonas libres reciben una evaluación inapropiada antes de que se los incorpore al uso clínico. En la actualidad no se ha logrado un consenso acerca de los mejores criterios para la evaluación de estos métodos de estimación de T4L. La Federación Internacional de Análisis Clínicos ha propuesto la diálisis de equilibrio combinada con la cromatografía de masas en tándem como el método de referencia para la determinación de la T4L (Thienpont LM, 2007).

El aumento de TBG sérica y las concentraciones de albúmina bajas durante la gestación condiciona que los actuales inmunoensayos para la determinación de T4L estén sometidos a importantes sesgos (Fritz KS, 2007) pudiendo ofrecer resultados falsamente bajos hasta en el 70% de las embarazadas (Lee RH, 2009) lo que provoca que una misma muestra analizada mediante métodos diferentes puede resultar en valores claramente dispares (d'Herbomez M, 2003). Los métodos menos dependientes de las proteínas (diálisis de equilibrio o ultrafiltración) son considerados de referencia pero no se encuentran en todos los laboratorios (Soldin OP, 2011). Probablemente la espectrometría de masas puede ser el método más prometedor para la medición de la T4L (Kahric-Janicic N, 2007).

Debido a estas limitaciones de la T4L durante la gestación la Asociación Americana de Tiroides (ATA) y la Asociación Americana de Endocrinólogos (AACE) recomiendan el uso de la TSH y la T4T para la valoración de la función tiroidea en el embarazo. (Garber JR, 2012). Sin embargo recientemente se ha demostrado una gran homología entre la T4T y la T4L mostrando incluso esta última una mayor sensibilidad para detectar complicaciones asociadas al hipotiroidismo subclínico (Wilson KL, 2014).

5.5.3 Anticuerpos antitiroideos (TPOAb y TgAb)

La enfermedad tiroidea autoinmunitaria causa daño celular y altera la función tiroidea por mecanismos humorales y celulares. Se produce daño celular cuando los linfocitos T sensibilizados o los anticuerpos se fijan a las membranas celulares tiroideas provocando lisis celular y reacciones inflamatorias. Tres antígenos principales participan en esta enfermedad autoinmunitaria: Tiroperoxidasa (TPO), tiroglobulina (Tg) y receptor de TSH.

5.5.3.1 Anticuerpo antiperoxisasa tiroidea (TPOAb)

La peroxidasa tiroidea (TPO) es una glicoproteína de 110KD unida a membrana, con un gran dominio extracelular, un dominio transmembrana y un dominio intracelular corto. La TPO participa en la síntesis de las hormonas tiroideas en el polo apical de la célula folicular. Los anticuerpos anti TPO se describieron inicialmente como anticuerpos anti-microsomales (AMA) ya que se encontró que reaccionaban con preparaciones crudas de membranas de células tiroideas. Más tarde, el antígeno microsomal se identificó como TPO (Czarnocka B, 1985). Los antiguos métodos inmunofluorescentes para AMA así como los métodos de aglutinación pasiva con glóbulos rojos tanados, o micropartículas de gel sensibilizadas,

todavía se utilizan en la actualidad, además de los nuevos inmunoensayos de TPOab, más sensibles, tanto competitivos como no competitivos. Estos nuevos métodos han ido sustituyendo progresivamente a los antiguos porque son cuantitativos, más sensibles y se les puede automatizar con facilidad. Sin embargo, su variabilidad en cuanto a sensibilidad y especificidad es muy amplia pudiendo provenir de las diferencias en las preparaciones de TPO utilizadas en los diversos equipos de reactivos. La especificidad de los ensayos también puede diferir debido a la contaminación con otros antígenos y/o por variaciones en la estructura tridimensional de la TPO. El uso de TPO humana recombinante, elimina el riesgo de contaminación pero no soluciona el problema de las diferencias de estructura de la TPO que dependen de la técnica utilizada para aislarla.

La mayoría de los ensayos actuales para TPOab se cuantifican en unidades internacionales usando la preparación de referencia MRC 66/387 del National Council for Biological Standards and Control de Londres, Reino Unido. Lamentablemente, el uso de este estándar primario no disminuye las variaciones entre métodos como resulta evidente al observar la amplia variabilidad en los límites de sensibilidad que declaran los diferentes fabricantes de reactivos, como así también la diferencia en los intervalos de referencia. Estos valores de referencia a menudo se establecen arbitrariamente, de modo que se obtengan resultados positivos en una amplia mayoría de pacientes con enfermedad tiroidea autoinmunitaria y negativos en la mayoría de los individuos sin evidencia clínica de dicha enfermedad.

Según el estudio NHANES III en EEUU sobre aproximadamente 17000 individuos sin enfermedad tiroidea conocida se informaron niveles detectables de TPOab en el 12% de los individuos utilizando un inmunoensayo competitivo (Hollowell JG, 2002). La determinación de TPOab es actualmente el método más sensible para la detección de enfermedad tiroidea autoinmunitaria (Mariotti S, 1990) siendo habitualmente la primera anomalía bioquímica que aparece en la evolución del desarrollo de hipotiroidismo secundario a la tiroiditis de

Hashimoto. De hecho, cuando se determinan los TPOab mediante un inmunoensayo sensible, más del 95% de los individuos con tiroiditis de Hashimoto tienen valores detectables de TPOab (Feldt-Rasmussen, 1991). En el estudio de seguimiento de la cohorte de Whickham realizado durante 20 años se informó que la presencia de títulos detectables de TPOab (medidos como AMA) no sólo era un factor de riesgo para el hipotiroidismo sino que la detección de AMA precedía el desarrollo de un aumento en la TSH (Vanderpump MPJ, 1995). Es por este motivo que a la hora de establecer los valores de referencia de las hormonas tiroideas resulta aconsejable excluir del análisis a aquellos pacientes con inmunidad positiva, aun presentando unos niveles de TSH y T4L dentro del rango de la normalidad por la posible influencia de dichos anticuerpos sobre esos valores hormonales.

5.5.3.2 Anticuerpos Anti Tiroglobulina (TgAb)

La tiroglobulina (Tg) es una glucoproteína soluble de alto peso molecular (660KDA). Está presente con un alto grado de heterogenicidad debido a diferencias en las modificaciones post-translacionales. En consecuencia, la estructura inmunológica de la Tg es extremadamente compleja. Las características de las preparaciones de Tg pueden variar ampliamente en función del tejido tiroideo humano inicial y del proceso de purificación utilizado. Esta es la primera clave para explicar el motivo por el cual los ensayos de TgAb son tan difíciles de estandarizar.

Los ensayos para la detección de TgAb también han evolucionado hasta los actuales inmunoensayos competitivos y no competitivos mejorando tanto la sensibilidad como la especificidad. Los ensayos están calibrados contra preparaciones purificadas o crudas de TgAb que se obtienen de una mezcla de sueros de pacientes o de preparaciones de inmunoglobulinas de donantes de sangre. Esta diversidad de estándares secundarios a

menudo, pero no siempre, se calibra contra el estándar primario MRC 65/93 del National Council for Biological Standards and Control de Londres, Reino Unido. Otras razones para las diferencias entre los métodos es la propia heterogenicidad de los TgAb en sí mismos. Por tanto, y al igual que con los TPOab, la prevalencia y los valores de corte para la normalidad de los TgAb dependerá de la sensibilidad y especificidad del método de ensayo. Según el estudio NHANES III la prevalencia de TgAb fue de aproximadamente el 10%, determinada mediante inmunoensayo competitivo estando presentes sólo en el 3% de los pacientes con TPOab negativos (Hollowell JG, 2002). La presencia de TgAb positivos de forma aislada no se asoció con un incremento de las cifras de TSH por lo que no parece que la presencia de estos anticuerpos sean útiles para el diagnóstico de enfermedad tiroidea autoinmune en áreas yodo suficientes (Ericsson UB, 1985)(Nordyke RA, 1993). En áreas con deficiencia de yodo, sin embargo, se cree que la determinación de TgAb es útil para detectar esta enfermedad tiroidea autoinmunitaria, en especial para pacientes con bocio nodular.

5.5.4 Yodo urinario: Yoduria

Para una producción normal de hormonas tiroideas y para mantener un estado eutiroideo se necesita una ingesta adecuada de yodo a través de la dieta. Por lo tanto la determinación de la ingesta de yodo proveniente de los alimentos tiene relevancia clínica. Dado que la mayor parte del yodo ingerido se excreta a través de la orina, la determinación de la excreción urinaria de yodo (IU), brinda una aproximación precisa de su ingesta (Dunn JT, 1998). En la mayoría de los casos la determinación de IU aporta escasa información útil sobre el estado nutricional de yodo en un individuo a largo plazo, ya que los resultados obtenidos reflejan simplemente la ingesta reciente. Sin embargo, determinar la excreción urinaria de yodo en una cohorte representativa de individuos de una población específica provee un índice útil

de nivel de yodo endémico de esa región (Knudsen N, 2000). Es deseable medir en una población determinada un número suficiente de muestras para disminuir la variabilidad debidas a la hidratación u otras variaciones biológicas entre individuos, así como para obtener un apropiado intervalo de confianza. En general, 30 muestras de orina de una población determinada son suficientes.

La mejor manera de determinar la ingesta de yodo es en orina de 24 horas, pero es poco práctico para estudios epidemiológicos. Las diferencias en la yoduria de una micción a otra, cuando se realiza la determinación en muestras de orina aisladas, puede compensarse expresando los resultados corregidos por creatinina urinaria, es decir, como μg de yodo excretado/ gramo de creatinina (Vought RL, 1963). Para evitar errores introducidos con los diferentes ensayos de creatinina, la Organización Mundial de la Salud ha recomendado que para estudios epidemiológicos, la excreción de IU se exprese como μg de yodo por unidad de volumen (pg/dL o $\mu\text{g/dL}$) de orina. Las diferencias inherentes a las variaciones de la yoduria de una micción a otra pueden compensarse, en parte incluyendo un gran número de sujetos (~50) en cada estudio de población. Algunos estudios sugieren que el uso de la relación (IU/Cr) ajustadas por edad y sexo en una muestra matinal en ayunas se asemeja a la IU de 24 horas (Knudsen N, 2000)(Thomson CD, 1996). Se recomienda expresar la yoduria en forma de mediana junto con los cuartiles superior e inferior (P25 y P75), ya que la excreción urinaria de yodo en las poblaciones no sigue una distribución normal. Más recientemente se ha sugerido que la IU tiene una variación diurna, con valores que alcanzan un nadir a la mañana temprano o tras 8-12 horas desde la última comida, sugiriendo que las muestras deberían ser recolectadas en esos horarios.

Existen diferentes métodos para determinar la excreción de yodo en orina (Espada M, 2008). En general, se requieren pequeñas cantidades de orina (0,5-1,0 ml), excepto para el método de cromatografía líquida de alta resolución, para el que son necesarios 5 ml de orina

de los cuales se filtran 3 ml en los cartuchos de extracción (Espada M,2000). Para la mayoría de los métodos no es necesario adicionar ningún tipo de conservante. Para la determinación por cromatografía líquida de alta resolución, se recomienda refrigerar los tubos durante 24 h y congelarlos para períodos de almacenamiento más largos. Las muestras, pueden congelarse y descongelarse varias veces, pero es necesario que la alícuota que se vaya a procesar esté totalmente descongelada antes de realizar el análisis (Benoist B, 2001).

En la actualidad se disponen de numerosos métodos analíticos que oscilan entre el método colorimétrico del ácido clórico de Zak modificado por Benotti et al. (Benotti J, 1963), la técnica colorimétrica de Dunn, el método semicuantitativo descrito por Gnat et al. y la cromatografía líquida de Rendl (Rendl J, 1994). La mayoría de los métodos (excepto la cromatografía líquida de alta resolución) están basados en el papel que tiene el yodo como catalizador en la reducción del sulfato cérico de amonio (de color amarillo) hasta sulfato ceroso de amonio (disminuye el color amarillo), todo en presencia de ácido arsenioso (reacción de Sandell-Kolthoff). Es necesario una etapa de digestión previa utilizando persulfato amónico o ácido clórico antes de comenzar la técnica para liberar en la orina las posibles interferencias de contaminantes.

Por sistema todos los métodos miden yodo en orina en una rango de 50-200 $\mu\text{g/l}$ pero con las diluciones adecuadas se puede ampliar el rango de trabajo hasta las concentraciones deseadas. El coeficiente de variación suele ser $< 10\%$ para todos los métodos.

Se propone un método automatizado para el análisis sistemático del yodo en orina por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase inversa por par iónico con detección electroquímica (Espada M, 2000).

Este método se basa en una extracción previa del yodo de la orina con cartuchos polares y posterior separación en el cromatógrafo de los iones yoduro para formar un par iónico entre

el compuesto iónico (yoduro de la orina) y el reactivo de par iónico que se añade a la fase móvil. Se forma una especie electrónicamente neutra que se puede separar en columnas de fase inversa y se detecta con detector electroquímico (Rendl J, 1998).

Se recoge un vaso de orina correspondiente a la mitad de la micción despreciando tanto el principio como el final. En caso de no procesar la orina al momento, los tubos permanecerán en nevera a 4 °C hasta el momento del análisis si se va a realizar en las siguientes 24h, o a -20 °C en tubos para guardar alícuotas de 10ml para períodos de conservación más largos. Antes de inyectar en el cromatógrafo, las muestras de orina se pasan a través de columnas polares de extracción sólida C18 Sep Pak Plus. Previamente, se ha de acondicionar las columnas con 10ml de metanol y 10ml de agua grado HPLC. Una vez acondicionadas las columnas, se pasan por ellas 3 ml de orina. Los primeros 2 ml del eluido se desechan y el tercero se recoge. Estas operaciones de acondicionamiento y elución se automatizan usando un Vacuum Manifold. Se inyecta en el cromatógrafo 50 µl de la fracción recogida y 50 µl de los calibradores para determinación de las concentraciones de yodo en orina. El análisis cromatográfico se lleva a cabo mediante elución isocrática en columna de fase inversa integrada en horno a 35 °C a un flujo de 1 ml/min. La detección electroquímica se realiza a una diferencia de potencial de 0,10 V respecto al electrodo de referencia. La sensibilidad del detector es de 50 nA (100mV). Para la calibración se prepara una curva acuosa partiendo de una solución madre de IK 100 µg/ml (equivalente a 0,010 g de yoduro). Se conserva en refrigeración durante un máximo de 15 días. Se prepara una solución hija de 1 µg/ml, a partir de la cual se obtienen los estándares de 0,16, 0,4, 0,8, 1,2 y 1,6 µmol/l.

Los resultados demuestran claramente que el método por cromatografía líquida por par iónico es preciso y exacto y una buena alternativa a los métodos colorimétricos por digestión ácida utilizados clásicamente para determinar concentraciones de yodo urinario. Es de fácil

realización y para su puesta en marcha sólo es necesario un equipo de cromatografía líquida convencional, disponible en muchos laboratorios (Espada M, 2008).

La cromatografía líquida permite procesar amplias series de muestras sin que el coste sea excesivamente elevado y caracterizar la distribución según los diferentes intervalos y puntos de corte.

6. FISIOLÓGÍA TIROIDEA EN EL EMBARAZO

Desde el momento que se produce la gestación se inician una serie de cambios fisiológicos importantes en la economía de las hormonas tiroideas cuya finalidad es posibilitar un adecuado desarrollo de la gestación. Estos cambios los podíamos englobar en: estimulación del tejido tiroideo por la gonadotropina coriónica humana (hCG), incremento de la TBG mediado por los estrógenos, expresión placentaria de D3 y D2 y el incremento del aclaramiento renal de yodo (Moleti M, 2014).

6.1 Efecto de la gonadotropina coriónica humana (hCG)

La hCG es una glucoproteína de 37kDA que presenta una estructura muy similar a la TSH y es por esta homología que es capaz de fijarse a su receptor y simular sus efectos (Yoshimura M, 2004). La hCG es secretada por las células del sincitiotrofoblasto de la placenta tanto a la circulación materna como la fetal. Los niveles de hCG ascienden rápidamente durante las primeras semanas de la gestación alcanzando un pico hacia la

semana 8-11 para descender posteriormente de forma progresiva hasta alcanzar una meseta que se mantiene hasta el final de la gestación (Glinoe D, 1993) (Hershman JM, 2004).

El efecto estimulante de la hCG sobre la glándula tiroidea es responsable de un incremento en la producción de hormonas tiroideas y, debido a la retroalimentación negativa del eje hipófiso-tiroideo, un descenso en los niveles de TSH. Este efecto es sólo transitorio mientras se mantienen los niveles más elevados de hCG durante las primeras semanas de la gestación apreciándose en el segundo trimestre de la gestación un incremento progresivo en los niveles de TSH (Glinoe D, 1990) (De Groot L, 2012).

6.2 Cambios en las proteínas de transporte de las hormonas tiroideas

Durante el embarazo se produce un incremento fisiológico en los niveles de TBG y un descenso de los niveles de albúmina. La TBG es una glucoproteína de 54kDA sintetizada en el hígado y que, como hemos visto previamente, se encarga del transporte de las hormonas tiroideas. En el embarazo y bajo el efecto de los niveles crecientes de estrógenos se produce un significativo incremento de los niveles e TBG por dos mecanismos: un incremento en la síntesis hepática y un descenso en el aclaramiento de la proteína del plasma (Glinoe D, 1977) (Ain KB, 1987).

Se ha estimado un incremento de 2.5 a 3 veces del nivel basal de TBG (Glinoe D, 1990) lo que condiciona un incremento en los niveles de hormonas tiroideas totales y una tendencia hacia niveles menores de las fracciones libres, contribuyendo junto con el descenso a partir del segundo trimestre de los niveles de hCG, al incremento progresivo de los niveles de TSH

a lo largo del embarazo cuyo objetivo es estimular la producción de las hormonas tiroideas y mantener un correcto equilibrio durante la gestación. En condiciones fisiológicas el incremento de la TBG es el doble del incremento en la T4 lo que produce un descenso del cociente T4/TBG que resulta en unos niveles de T4L y T3L un 10-15% más bajos durante la gestación (Glinoe D, 1990) (Vermiglio F, 1999).

6.3 Cambios en el metabolismo periférico de las hormonas tiroideas en el embarazo

Uno de los principales órganos específicos del embarazo y para cuyo desarrollo resulta fundamental es la placenta. Es importante destacar como la placenta presenta una elevada actividad desyodasa expresando fundamentalmente la desyodasa tipo 3 (D3) y la desyodasa tipo 2 (D2) (Chan SY, 2009).

La D3, cuya función de remover un átomo de yodo del anillo tirosilo (interno) de la T4 para generar rT3 o de la T3 para generar T2 es la principal vía de inactivación de las hormonas tiroideas, es la desyodasa más expresada en el tejido placentario y su principal función parece ser proteger al feto de una exposición excesiva a las hormonas tiroideas maternas al mismo tiempo de suponer una fuente de yodo al feto procedente de la desyodación de las hormonas maternas para iniciar la síntesis de sus propias hormonas.

La D2, que remueve un átomo de yodo del anillo fenólico (externo) de la T4 para generar T3 representando la principal vía de activación de las hormonas tiroideas, también esta expresada en la placenta donde se cree que resulta fundamental en las primeras etapas de

la gestación para mantener unos adecuados niveles intraplacentarios de T3 que resultan fundamentales para un correcto desarrollo y diferenciación del trofoblasto (Chan SY, 2009).

6.4 Cambios en el depósito materno de yodo

Durante el embarazo se produce una reducción en el depósito materno de yodo debido fundamentalmente a tres factores: un incremento en el uso de yodo para incorporarlo a la síntesis aumentada de hormonas tiroideas, un incremento en el aclaramiento renal de yodo y una transferencia de parte del depósito de yodo materno al feto (Delangue F, 2007). Se estima que en la mujer gestante se produce un incremento en la síntesis de hormonas tiroideas que excede el 50% de la producción hormonal en la no gestante (Glinoe D, 1990) haciendo necesario un incremento diario de entre 50-100 µg de yodo al día en la dieta para asegurar un aporte suficiente para hacer frente a este incremento en la producción de hormonas tiroideas.

Desde fases muy tempranas de la gestación, se produce un incremento significativo en el aclaramiento renal de yodo dado el incremento del flujo y la filtración glomerular que se produce durante el embarazo. Sin embargo, no se ha probado que esto signifique un incremento en la excreción urinaria de yodo (EUI) dada la divergencia en los resultados de los diferentes estudios dado que en algunos no se han encontrados diferencias (Lieberman CS, 1998) (Dworkin HJ, 1966), en otros se ha encontrado un incremento (Smyth PP, 1997) (Hess SY, 2001) y en otros incluso un descenso (Glinoe D, 1990) (Vermiglio F, 1992) (Caron P, 1997) en la excreción urinaria de yodo en las mujeres embarazadas comparado con mujeres no gestantes. Esto puede deberse a diferentes factores como el momento en que se determinó la yoduria (primer, segundo o tercer trimestre de la gestación), las

diferencias en los ensayos utilizados para determinarla y, por supuesto, el estado de yodo suficiencia o yodo deficiencia de la población estudiada.

El tiroides fetal es capaz de acumular yodo desde fases muy tempranas de la gestación (Burrow GN, 1994). El yodo necesario para la función tiroidea fetal procede de la desyodación de las hormonas tiroideas en la placenta y del paso transplacentario de yodo desde la circulación materna (Glinoer D, 1990). Esta transferencia es regulada por la hCG que estimula tanto la expresión del mRNA del cotransportador Na/I (NIS) como su transferencia a la membrana de las células del citotrofoblasto (Bidart JM, 2000) (Arturi F, 2002). Esta transferencia de yodo se estima en aproximadamente 50-75 μ g de yodo al día al final de la gestación siendo muy inferior en las etapas iniciales donde el feto presenta una mayor dependencia de las hormonas maternas.

7. PRINCIPALES ACCIONES DE LAS HORMONAS TIROIDEAS EN LA UNIDAD MATERNO-FETAL

Las hormonas tiroideas son necesarias para el crecimiento y desarrollo somático, para la correcta osificación, para la maduración pulmonar y para numerosas funciones vitales en la edad adulta. Además juegan un papel clave durante la gestación tanto en la fisiología placentaria como en el desarrollo del sistema nervioso central del feto.

7.1 Acciones sobre la placenta

La placenta es el órgano que durante la gestación permite la comunicación entre la madre y el feto mediante una interacción muy cercana de la circulación materna y fetal y es el vínculo de comunicación materno-fetal para las hormonas tiroideas.

La placenta actúa como una barrera:

- 1- Permeable a la TRH. Gran parte de ésta es degradada en su interior y dado que existe poca TRH en la sangre materna, ejerce poca influencia en el eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo fetal. Sin embargo, la placenta y tejidos del intestino fetal, en particular el páncreas, generan TRH extrahipotalámica. La TRH se produce en la placenta humana a las 7 semanas de gestación y disminuye con la edad gestacional (Bajoria R, 1998).
- 2- Impermeable a la TSH.
- 3- Permeable a la T4 y a la T3 (Calvo RM, 2002). En las primeras semanas de la gestación la única fuente de hormonas tiroideas para el feto son las de procedencia materna (Pop VJ, 1999).
- 4- Permeable a los yoduros. Varias hormonas asociadas con la gestación como la gonadotropina coriónica humana (hCG) y la oxitocina promueven el paso transplacentario de yodo, lo que pone de relevancia la importancia de este elemento durante la gestación no solo en la síntesis de las hormonas tiroideas maternas sino también en la síntesis de las hormonas tiroideas y desarrollo cerebral fetal (Burns R, 2013). El yodo administrado a la madre puede bloquear la función tiroidea fetal, debido a que la autorregulación intrínseca del tiroides fetal es inmadura. De modo inverso, en las regiones con bocio endémico el déficit de yodo puede originar bocio

neonatal (Vicens-Calvet E, 1998). Incluso, recientemente se ha sugerido que la placenta puede jugar un papel como depósito de yodo para proteger al feto ante un posible déficit de yodo en la madre (Burns R, 2011).

Mediante técnicas de PCR se ha demostrado como desde la semana 6 de la gestación en adelante se expresan en la placenta todos los mRNAs de los transportadores de las hormonas tiroideas. MCT8, MCT10, OATP1A2 y LAT1 aumentan su expresión a lo largo de toda la gestación, OATP4A1 alcanza un nadir hacia mitad de la gestación y LAT2 no modifica su expresión durante la misma (Lobiére LS, 2010). Por tanto nos encontramos con una importante variedad de transportadores a nivel placentario cuyas principales misiones son dos: permitir el paso de las hormonas tiroideas maternas hacia el feto y suplir de hormonas al propio tejido placentario donde su acción resulta fundamental para la diferenciación y proliferación del trofoblasto (Kilby MD, 2005), y en cuyas células, mediante técnicas de inmunohistoquímica se han identificado los receptores nucleares de las hormonas tiroideas TR α 1, TR α 2 y TR β 1 (Kilby MD, 1998).

La placenta es muy rica en la desyodasa de tipo III (D3) (Santini F, 1999) suponiendo este aspecto otro importante punto de control en el transporte de hormonas tiroideas desde la sangre materna al feto limitando la transferencia de hormona tiroidea activa de la madre al feto y aumentando la disponibilidad de yodo al feto a través de la desyodación de las hormonas tiroideas maternas (Ahlgren SC 1997). La desyodasa de tipo II también es activa en la placenta y localmente proporciona T3 activa de la T4 materna para las funciones metabólicas de la placenta. La actividad de la desyodasa tipo II es mayor en las membranas coriónicas y deciduales de la placenta que en las membranas amnióticas, mientras que el tipo III se encuentra sobre todo en el trofoblasto.

Por tanto hay una evidencia clara de cómo la placenta juega un papel fundamental en el paso de hormonas tiroideas y yodo hacia el feto tanto por la acción de los transportadores y de las desyodasas. Además las hormonas tiroideas actúan directamente sobre la placenta influyendo sobre la proliferación y diferenciación del trofoblasto lo que indirectamente influye en el desarrollo y crecimiento fetal (Chan SY, 2009).

7.2 Acciones sobre el sistema nervioso central

Aunque las hormonas tiroideas ejercen múltiples efectos para un adecuado desarrollo fetal es sin duda sus acciones sobre el desarrollo del sistema nervioso central una de las más destacadas ya que intervienen de forma crítica en su desarrollo (Bernal J, 2001).

En las 10-12 primeras semanas de gestación se desarrolla el tallo cerebral y se produce la migración neuronal, y a partir de ese momento se inicia la formación neurítica y la proliferación y maduración neuronal.

Actualmente se sabe que las hormonas tiroideas son imprescindibles para que tenga lugar la diferenciación celular de las células cerebrales. Los receptores de T3 están ya presentes en el cerebro fetal de rata, en el ARNm, a partir del día once después de la concepción (Bradley DJ, 1992). En el cerebro humano, el receptor de T3 está ya presente en el feto en la semana 10 de gestación (Bernal J, 1984). Las concentraciones de receptor aumentan progresivamente y alcanzan un máximo a las 16-18 semanas, en coincidencia con el período de proliferación de neuroblastos (Dobbing J, 1970). En estos estadios del desarrollo llega suficiente T3 como para saturar un 25% de los receptores en el cerebro (Ferreiro B, 1988), mientras que en otros órganos la expresión del receptor no se acompaña de un incremento

de la ocupación de T3. Sin embargo la producción hormonal por parte del tiroides fetal sólo comienza a partir de la semana 14 por lo que durante las primeras etapas de la gestación, las hormonas maternas, a través de su paso transplacentario son la única fuente hormonal de la que dispone el feto (Pop VJ, 1999).

A partir de la semana 18-22 de gestación se produce una elevación de TSH rápida e intensa que coincide con el desarrollo del sistema vascular portal entre hipotálamo e hipófisis (que facilita el control de la secreción de TSH hipofisaria por parte de la TRH hipotalámica) y con el desarrollo de las células tirotropas de la hipófisis fetal. Esa TSH es biológicamente activa ya que se acompaña de un aumento paralelo de la T4 y T3 séricas. Por tanto, a medida que avanza la gestación adquieren mayor importancia las hormonas sintetizadas por el propio tiroides fetal aunque la transferencia de hormonas tiroideas maternas no se interrumpe y puede jugar un papel protector decisivo en el caso de que el feto sea hipotiroideo representando entre el 30-40% de la T4 presente en la sangre de los neonatos a término (Vulsma T, 1989).

Durante el período fetal la T3 se origina en cerebro a partir de la T4, en etapas en las que hay muy poca T3 circulante en el feto. El origen de esta T3 es la desyodasa II (D2), que experimenta un notable incremento en el cerebro fetal durante el segundo trimestre (Kester MH, 2004). Hay que destacar que este incremento ocurre en algunas regiones como la corteza cerebral, mientras que el cerebelo se mantiene libre de T3 debido a la falta de expresión de D2 y a la presencia de D3. Es decir, en las mismas etapas del desarrollo, la expresión de las desyodasas está encaminada a facilitar la acción de las hormonas tiroideas en unas regiones como la corteza cerebral, y a impedirlo en otra como el cerebelo. El hecho de que el sustrato de D2 en la corteza fetal sea la T4, explica la importancia que tiene esta hormona, que procede de la madre de forma exclusiva en las primeras etapas de la gestación como hemos resaltado previamente.

La mayor expresión de D2 ocurre en el hipotálamo, en células gliales especializadas llamadas tanicitos, localizadas en la pared del tercer ventrículo (Rishind PM, 1987). La T4 captada por los tanicitos daría lugar a T3 por la acción de la D2. Esta T3 formada en los tanicitos, podría ser liberada al líquido cefalorraquídeo y desde allí alcanzar otras regiones. La D2 también se expresa en astrocitos por todo el cerebro. Análisis genómicos han demostrado que el gen que codifica la D2 es uno de los 50 genes más específicos de los astrocitos (Cahoy JD, 2008). Esta expresión de D2 en los astrocitos contrasta con la expresión del receptor de la T3, que es principalmente neuronal (Mellström B, 1991). Basándose en esto se ha establecido un modelo por el que los astrocitos captan la T4 de la sangre, la convierten en T3 y la liberan en el espacio extracelular donde es captada por las neuronas. En la cóclea, también la D2 se localiza en el tejido conectivo mientras que el receptor de la T3 se expresa en el epitelio sensorial y el ganglio espiral (Campos-Barros A, 2000).

Otro de los aspectos claves en la acción de las hormonas tiroideas es el papel de los transportadores ya que, como se ha mencionado anteriormente, las hormonas tiroideas deben atravesar la membrana celular para unirse a su receptor intranuclear. Datos recientes han demostrado que la expresión de MCT8 en la barrera hematoencefálica tiene mucha importancia funcional. El modelo prevalente es que la T4 se transporta a través de la barrera hematoencefálica mediante MCT8 y OATP, es captada por los astrocitos y desyodada a T3 por la acción de la D2. La T3 formada pasa a las neuronas a través de MCT8 u otros transportadores que también se expresen en la membrana neural. La T3 circulante pasa la barrera hematoencefálica exclusivamente a través de MCT8. En ausencia de MCT8, la T3 no puede pasar al cerebro, mientras que la T4 si puede hacerlo a través de OATP. Se piensa que en la barrera hematoencefálica humana sólo expresa MCT8, por lo que

en las mutaciones de este transportador, estaría restringido el paso de T4 y de T3 (Bernal J, 2010).

La T3 ejerce la mayor parte de sus acciones mediante la regulación de la expresión génica. Se han identificado muchos genes regulados por las hormonas tiroideas en cerebro. Sin embargo la mayoría de estos hallazgos se han realizado en modelos de rata y ratones en el período postnatal, con las limitaciones que eso puede suponer a la hora de transferir los hallazgos al ser humano. La mayoría de estos genes son sensibles a la hormona tiroidea sólo durante ventanas específicas del desarrollo, y no son sensibles a la hormona en la edad adulta. Por supuesto, existen también genes regulados por la hormona tiroidea en la edad adulta.

Los principales genes regulados por la hormona tiroidea en el periodo fetal son los siguientes:

Genes de mielinización: la hormona tiroidea actúan sobre la diferenciación de los oligodendrocitos, por lo que prácticamente todos los genes de estas células se alteran en la deficiencia de hormona. Algunos como la proteína básica de mielina son dianas directas de la hormona, pues poseen elementos de respuesta en el promotor, pero la regulación principal es a través de la diferenciación de oligodendrocitos (Ibarrola N, 1997) (Schoonover C.M, 2004). El efecto de la hormona se media a través de TR α 1 y del factor de transcripción E2F1 (Nygard M, 2003) (Billon N, 2002).

Genes mitocondriales: la hormonas tiroideas ejercen importantes acciones sobre las mitocondrias e influencia la transcripción del DNA mitocondrial (Wrutniak-Cabello C, 2001) (Casas F, 2003). Se han descrito genes mitocondriales regulados por la hormona tiroidea in vivo como RNAs 12S y 16S, citocromo C oxidasa (Vega-Núñez E, 1995), subunidad 3 de

NADH deshidrogenasa (Iglesias T, 1995) y un receptor importador de proteína (Álvarez-Dolado M, 1999).

Genes de migración celular: este efecto se ejerce mediante el control de genes como Rln o Dab1 (Del Rio J.A, 1997) (Álvarez-Dolado M, 1999) Las hormonas tiroideas también ejercen un control negativo en la expresión de proteínas de matriz extracelular. Estas proteínas poseen múltiples funciones, entre ellas la migración y además crecimiento de axones, morfología del cono axonal o la fasciculación. Entre estas proteínas destacaríamos la tenascina C, laminina, L1 y NCAM (Álvarez-Dolado M, 2000) (Farwell A.P, 1999) (Iñiguez M.A, 1996).

Genes de diferenciación neuronal: las hormonas tiroideas controlan genes implicados en diferenciación terminal, como reguladores del ciclo celular, proteínas de citoesqueleto, neurotrofinas y proteínas de la matriz. Entre los reguladores del ciclo celular, E2F1, p53, ciclinas, e inhibidores de kinasa dependientes de ciclinas (Pérez-Juste G, 1999) (Wood W.M, 2002).

Genes señalización celular: las hormonas tiroideas controlan la expresión de Neurogranin (Nrgn, RC3) (Iñiguez M.A, 1996). Esta proteína es un sustrato de kinasa C que une calmodulina en ausencia de Ca²⁺ y regula la disponibilidad de calmodulina libre, en relación con la señalización por iones Ca²⁺. Participa en la señalización a través de receptores de glutamato. El gen de Nrgn se regula de forma directa por T3 a través de un elemento de respuesta situado en el primer intrón (Martínez de Arrieta C, 1999).

La T3 también regula la expresión de Tubby, un gen del hipotálamo que actúa a través de proteínas G (Koritschoner N.P, 2001). Otros genes implicados en señalización a través de proteínas G son regulados por T3 en el núcleo estriado (Diez D, 2008).

Por tanto y resumiendo queda de manifiesto el papel crucial de las hormonas tiroideas en el desarrollo cerebral fetal modulando la transcripción de múltiples genes de una forma dinámica a través de la gestación, demostrado claramente en modelos animales y confirmado en humanos por el hecho de que el cerebro fetal humano es capaz de responder a las hormonas tiroideas ya en el primer trimestre de la gestación estando expuesto ya en la semana cinco a concentraciones fisiológicas relevantes de hormonas tiroideas de origen materno. En modelos animales también se ha demostrado como las hormonas tiroideas juegan un papel crucial en la regulación del tamaño fetal y en la maduración de múltiples tejidos (Bernal J, 2010).

8. TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN EL EMBARAZO

La disfunción tiroidea es relativamente común en el embarazo y podemos definir cinco situaciones que pueden catalogarse como alteraciones de la función tiroidea: Hipotiroidismo clínico, hipotiroidismo subclínico, hipertiroidismo clínico, hipertiroidismo subclínico, hipotiroxinemia aislada e inmunidad tiroidea positiva con función tiroidea normal.

8.1 Hipotiroidismo clínico

Es esa situación que se define en el embarazo por una elevación en los niveles séricos de TSH y un descenso en los niveles de T4L o un nivel de TSH ≥ 10 μ UI/ml independientemente de la cifra de T4L (Stagnaro-Green A, 2011). En áreas yodo-suficientes la causa más

frecuente de hipotiroidismo es la tiroiditis crónica autoinmune o tiroiditis de Hashimoto pero a nivel mundial la causa más frecuente de hipotiroidismo es el déficit de yodo. También puede ser secundario a una tiroidectomía, al tratamiento con radio-yodo o a otras causas mucho menos frecuentes.

En áreas yodo-suficientes la prevalencia del hipotiroidismo en las embarazadas se sitúa entre el 0,2-1% (Casey BM, 2005) (Mannisto T, 2009). El hipotiroidismo no tratado adecuadamente se ha asociado con aborto espontáneo, muerte perinatal, preclampsia, parto pretérmino, bajo peso al nacimiento, anemia y hemorragia postparto (Krassas GE, 2010) (LaFranchi SH, 2005). Generalmente el riesgo de estas complicaciones obstétricas es dos o tres veces mayor comparado con controles eutiroideos. También se ha observado un aumento en la incidencia de trastornos en el desarrollo del sistema nervioso central y déficits neurocognitivos de intensidad variable entre los descendientes de madres hipotiroideas (Haddow JE, 1999) (Man EB, 1991).

El tratamiento en estos casos de hipotiroidismo consiste en la toma de levotiroxina (T4). Tres estudios de cohortes han demostrado como las mujeres hipotiroideas inadecuadamente tratadas al inicio de la gestación presentaban un mayor riesgo de abortos comparado con aquellas correctamente tratadas (Hallengren B, 2009) (Abalovich M, 2002) (Taylor PN, 2014). Los resultados obstétricos son iguales entre las mujeres hipotiroideas correctamente tratadas que entre las mujeres con función tiroidea normal (eutiroideas) según algunos estudios (Tan TO, 2006), aunque otros han puesto de manifiesto la persistencia de un riesgo residual (Wolfberg AJ, 2005). Un aspecto importante que puede explicar las diferencias entre los estudios es el momento de corrección de la disfunción tiroidea ya que, como hemos visto anteriormente, las acciones de las hormonas se inician muy precozmente en las primeras semanas de la gestación y por tanto podemos concluir que una corrección

temprana de las alteraciones tiroideas puede suponer una disminución del riesgo de las complicaciones obstétricas (LaFranchi SH, 2005) (Abalovich M, 2002).

El hipotiroidismo secundario debido a un defecto hipofisario en la producción de TSH es una situación extraordinariamente infrecuente dado que si se encuentra afectado el eje hipófiso-tiroideo habitualmente también se encuentran afectados otros ejes hormonales, incluyendo el gonadal, haciendo altamente infrecuente la gestación. En caso de darse esta situación el tratamiento se realizaría igualmente con levotiroxina pero en este caso utilizando los niveles plasmáticos de T4L como referencia para el ajuste de la medicación en lugar de los de TSH (Stagnaro-Green A, 2011).

8.2 Hipotiroidismo subclínico

Esta situación se define por una elevación en las concentraciones plasmáticas de TSH con unas cifras de T4 dentro del rango de la normalidad. Su prevalencia varía ampliamente desde el 1,7% al 30% (Stagnaro-Green A, 2011) en función del estatus en yodo de la población y de los límites de referencia que usemos. Excluyendo a las mujeres hipotiroideas insuficientemente tratadas, el hipotiroidismo subclínico puede significar una insuficiencia tiroidea leve que sólo sale a la luz ante una situación de aumento de la demanda de las hormonas tiroideas como es el embarazo. Así sólo el 5% de las gestantes con hipotiroidismo subclínico mantienen el tratamiento con levotiroxina 5 años después del parto, el 20% se mantienen en situación de hipotiroidismo subclínico y el 75% permanecen eutiroideas, unas cifras similares a la evolución del hipotiroidismo subclínico en la población general (Shields BM, 2013). Tanto la presencia de anticuerpos antimicrosomales tiroideos como unos niveles de TSH superiores a 5 mU/L son factores predictores de la persistencia del hipotiroidismo.

El hipotiroidismo subclínico en la gestación se ha asociado con un incremento en el riesgo de abortos (Benhadi N, 2009) (Ashoor G, 2010), parto pretérmino, desprendimiento de placenta y presentación de nalgas (Chan S, 2014). La preclampsia es una complicación del embarazo que se ha asociado con el hipotiroidismo subclínico en unos estudios (van den Boogaard E, 2011) pero no en otros (Chan S, 2014). Es importante recordar cómo las hormonas tiroideas comienzan a jugar un papel fundamental para el correcto desarrollo de la gestación desde fases muy iniciales de la misma. En un estudio retrospectivo en el que el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico se realizó antes de la gestación hubo un alto porcentaje de abortos, por encima del 70%, entre las gestantes no tratadas (Abalovich M, 2002). Sin embargo la mayoría de los abortos se producen en las primeras semanas de la gestación lo que supone una importante limitación en los estudios que buscan encontrar el grado de asociación entre hipotiroidismo subclínico y aborto ya que la mayoría de estas pacientes no serán incluidas en el estudio y la magnitud de la asociación encontrada será mucho menor.

También se ha asociado el hipotiroidismo subclínico en la madre con un incremento en la incidencia de alteraciones en el desarrollo neurocognitivo de la descendencia.

En un estudio el aumento de los niveles de TSH (hipotiroidismo o hipotiroidismo subclínico) durante la gestación se asoció con un descenso medio de 7 puntos en los test de inteligencia de la descendencia a los 7-9 años en comparación con los controles (Haddow JE, 1999). En los Estados Unidos se ha estimado que el hipotiroidismo subclínico a las 16 semanas de gestación se asocia con un riesgo tres veces superior para la descendencia de presentar problemas de aprendizaje y aparece como antecedente en el 1,5% de los niños con un coeficiente intelectual más de dos desviaciones estándar por debajo de la media (LaFranchi SH, 2005).

Es cierto que la gran limitación a la hora de interpretar estos resultados es los diferentes criterios utilizados en los estudios para definir los rangos de normalidad de la función tiroidea durante el embarazo lo que puede provocar errores a la hora de clasificar a las pacientes en un determinado grupo.

La eficacia del tratamiento con levotiroxina para reducir el riesgo de complicaciones en el hipotiroidismo subclínico es menos robusta (Chan S, 2014).

8.3 Hipotiroxinemia aislada

Se define esta situación como unas concentraciones normales de TSH con unos niveles de T4 por debajo del percentil 5 ó 10 de su distribución lo que puede indicar fundamentalmente una situación de deficiencia de yodo (Stagnaro-Green A, 2011).

Cuando la ingesta de yodo no es suficiente para mantener unas adecuadas reservas intratiroideas, el primer fenómeno adaptativo consiste en la disminución de la producción de T4. Esta acción conlleva una progresiva desaturación de la TBG y finalmente en los casos más extremos a un descenso en los niveles de T4 libre. Por contrapartida los niveles de T3 se mantienen estables debido a una serie de mecanismos de adaptación dirigidos a ahorrar en el consumo de yodo y que potencian la síntesis y secreción de T3, que necesita sólo tres moléculas de yodo, frente a la T4 que precisa de cuatro. Los niveles de TSH se mantienen dentro de los rangos normales dando como resultado que la mujer se encuentra clínicamente eutiroides aunque bioquímicamente padezca una hipotiroxinemia (Glinoe D, 1997). Aunque este mecanismo puede ser beneficioso para la madre, no protege al feto ya que fundamentalmente es la T4 la hormona que atraviesa la placenta y la barrera

hematoencefálica (Bernal J, 2010) y ejerce sus efectos a nivel fetal tras su transformación en T3. Como hemos resaltado anteriormente el desarrollo del tiroides fetal se produce alrededor de la semana 13, estando la glándula completamente funcionante hacia la semana 16 (Fisher DA, 1981). Por tanto el desarrollo del sistema nervioso central del feto durante el primer trimestre y parte del segundo depende exclusivamente del aporte materno de T4 (Pop VJ, 1999). Si el aporte de yodo continúa siendo insuficiente a lo largo de la gestación incluso pueden descender los niveles de T3 y finalmente incrementarse los niveles de TSH (Moleti M, 2009). El feto carece del mecanismo autoregulador en situaciones de yodo deficiencia de preferenciar la síntesis de T3 frente a la T4, que sólo se adquiere tras el nacimiento, por lo que un insuficiente aporte de yodo en el feto causa una reducción tanto de la T4 como de la T3 por lo que en estas situaciones la transferencia de T4 materna es el único sistema compensador para mitigar las consecuencias de un posible hipotiroidismo fetal (Glinoeer D, 2003).

Como sucedía con el hipotiroidismo subclínico la prevalencia de hipotiroxinemia varía ampliamente en función de los puntos de corte considerados y siendo el déficit de yodo el factor que se asocia con las mayores prevalencias que pueden incluso superar el 25% (Moleti M, 2009).

Existen menos estudios sobre las consecuencias de la hipotiroxinemia aislada sobre los resultados obstétricos con resultados dispares. En un metaanálisis se encontró una asociación significativa entre la hipotiroxinemia y el desprendimiento de placenta (OR 2.3; 95% IC 1.10-4.80) (Chan S, 2014). En un estudio se asoció la presencia de hipotiroxinemia con el riesgo de parto distócico (Wijnen HA, 2009) y en otro con la presentación de nalgas (Pop VJ, 2004).

Sin embargo el aspecto más conflictivo de la hipotiroxinemia materna es sus posibles consecuencias sobre el desarrollo neurocognitivo de la descendencia. Como hemos visto la T3 procedente de la conversión periférica de la T4 es fundamental para el desarrollo del sistema nervioso central del feto desde fases muy iniciales de la gestación. En esas primeras semanas la única fuente de hormonas tiroideas del feto es la madre y conocemos las consecuencias de un déficit severo de yodo cuya máxima expresión es el cretinismo en sus dos formas neurológica y mixedematoso caracterizadas por la presencia de un retraso mental que puede ser profundo y que ha sido endémico en muchas regiones del mundo incluido en nuestro país como puede verse reflejado en la magnífica película de Luis Buñuel "Tierra sin pan" sobre la Hurdes, en 1932. El cretinismo neurológico es un síndrome caracterizado por alteraciones neurológicas, pero no necesariamente acompañado de hipotiroidismo, y que ocurre tras deficiencias graves de yodo durante los primeros meses de la gestación lo que compromete la síntesis de hormonas tiroideas maternas que en condiciones e ingesta normal de yodo se producen en la suficiente cantidad como para proporcionar protección al cerebro fetal, a través de su paso transplacentario, incluso en los casos de hipotiroidismo congénito. Pero, ¿pueden descensos moderados de los niveles de T4 maternos tener consecuencias en el desarrollo del sistema nervioso central del feto?

Varios estudios, incluidos algunos realizados en zonas yodo suficientes, han encontrado una asociación entre la hipotiroxinemia en el primer y segundo trimestre de la gestación y retrasos en el desarrollo cognitivo, del lenguaje y motor de la descendencia al compararlos con controles a los dos años de edad (Berbel P, 2009) (Velasco I, 2009), existiendo una relación inversa entre los niveles de T4 y el grado de las alteraciones (Henrichs J, 2010). Por el contrario otros estudios no han encontrado esta asociación entre hipotiroxinemia materna y alteraciones en el desarrollo cognitivo de la descendencia (Oken E, 2009) (Craig WY, 2012) (Chevrier J, 2011), lo que puede poner de manifiesto la presencia de otros factores

diferenciales entre las diferentes poblaciones que pueden ser incluso más importantes para el desarrollo cognitivo que la propia T4. En un estudio holandés en el que la hipotiroxinemia en el primer trimestre se asoció con peores puntuaciones en las escalas cognitivas en la descendencia, se observó cómo los hijos cuyas madres habían tenido la hipotiroxinemia en el primer trimestre pero que se había recuperado espontáneamente en el tercer trimestre no presentaban peores puntuaciones en los test de inteligencia que los controles, sugiriendo que la normalización de los niveles de T4 puede tener un efecto protector sobre el desarrollo neurocognitivo (Pop VJ, 2003).

Sólo el estudio CATS ha evaluado el tratamiento con levotiroxina en mujeres embarazadas con hpotiroxinemia aislada sin observarse diferencias en el desarrollo neurocognitivo de la descendencia a los tres años de edad (Lazarus JH, 2012).

8.4 Inmunidad tiroidea positiva con función tiroidea normal

La prevalencia de anticuerpos antimicrosomales (TPO) en mujeres varía del 5,4-20%, mientras que si hablamos de mujeres con abortos de repetición la prevalencia se sitúa entre el 14-33% (Poppe K, 2008).

Aunque estos anticuerpos son un marcador de enfermedad tiroidea autoinmune la mayoría de estas mujeres son eutiroideas lo que significa que tienen tanto los niveles e TSH como de T4 dentro de los rangos de normalidad. Aproximadamente del 15-25% de las mujeres con anticuerpos positivos y función tiroidea normal fuera del embarazo, presentarán una elevación de los niveles de TSH en el tercer trimestre de la gestación. La presencia de

inmunidad positiva puede suponer una merma en la reserva funcional tiroidea, que puede desenmascarse ante una situación de aumento de las necesidades de hormonas tiroideas, como es el embarazo (Negro R, 2006).

En cuanto a las complicaciones obstétricas, la presencia de inmunidad tiroidea aumenta la posibilidad de aborto y parto pretérmino de forma significativa 3.9 (95% IC: 2.48-6.12) y 2.07 (95% IC: 1.17-3.68) respectivamente (Thangaratinam S, 2011). También se ha asociado la presencia de anticuerpos microsomales con infertilidad (OR 1.5, 95% IC 1.1-2.0) (van den Boogaard E, 2001), bajo peso para la edad gestacional (Mannisto T, 2009) y tiroiditis postparto (OR 12; 95% IC 5.6-24) (van den Boogaard E, 2001).

La presencia de TPO en la madre también se ha asociado con retrasos psicomotor en la descendencia independientemente de la función tiroidea en áreas yodo suficientes (Li Y, 2010) (Pop VJ, 1995) lo que sugiere que existe algún otro mecanismo que interviene en el desarrollo neurocognitivo independiente de la función tiroidea y del yodo.

Existen muy pocos datos sobre el efecto del tratamiento con levotiroxina en embarazadas con los anticuerpos TPO positivos. Un metaanálisis mostró una reducción significativa del riesgo de abortos entre las mujeres que recibieron el tratamiento frente a las que no lo tomaron (Thangaratinam S, 2011)

8.5 Hipertiroidismo clínico y subclínico

Se define esta situación por un descenso en los niveles de TSH con una elevación de los niveles plasmáticos de T4L y T3L en el caso del hipertiroidismo clínico, manteniéndose las hormonas tiroideas dentro de los rangos normales en el caso del hipertiroidismo subclínico.

Sin embargo, durante el embarazo normal se producen una serie de cambios fisiológicos, como hemos visto anteriormente, que llevan a un descenso tanto del límite superior como inferior de TSH establecido para la población no gestante. Este descenso es especialmente significativo en el primer trimestre, coincidiendo con los niveles más elevados de hCG para elevarse paulatinamente a lo largo de la gestación pero permaneciendo siempre en niveles más bajos en relación con las mujeres no gestantes.

El hipertiroidismo subclínico no se ha asociado con un incremento en el riesgo de complicaciones en el embarazo y por tanto un descenso en los niveles de TSH es poco probable que tenga una relevancia clínica significativa y suponga una situación fisiológica de la propia gestación (Casey BM, 2006). En los casos más extremos como sucede en los cuadros de hiperémesis gravídica es posible que incluso se produzca una elevación de los niveles de T4L y T3L lo que se define como hipertiroidismo gestacional cuya resolución suele producirse de forma natural en la propia evolución de la gestación sin precisar tratamiento específico.

En cuanto al hipertiroidismo clínico la causa más frecuente durante la gestación es la enfermedad de Graves-Basedow y condiciona una situación de hipermetabolismo e hiperactividad que sí puede incrementar el riesgo de complicaciones durante la gestación y que requiere por tanto un seguimiento y tratamiento específico. Sin embargo la prevalencia de hipertiroidismo durante la gestación es baja situándose entre el 0,1 y el 1% en comparación con el 1 a 3% de síndromes de hipertiroidismo gestacional (Stagnaro-Green A, 2011).

9. RANGOS DE REFERENCIA DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN LA MUJER GESTANTE

Debido a los cambios en la fisiología tiroidea durante la gestación, los valores de referencia de los parámetros tiroideos usados en la población general no son válidos en la mujer embarazada (De Groot L, 2012) (Stagnaro-Green A, 2011) de hecho, la utilización de estos valores podría conllevar un alto riesgo de errores diagnósticos (Glinoe D, 2010). Así, los valores normales de TSH durante las primeras fases de la gestación son inferiores a los de la población no gestante, encontrándose hasta en un 20% de las embarazadas eutiroideas valores suprimidos. Por otro lado, el límite superior del rango normal de la TSH es significativamente inferior al de la población no gestante por lo que, según las recomendaciones de la guía para el diagnóstico y manejo de la enfermedad tiroidea durante el embarazo y el postparto de la Asociación Americana del Tiroides (ATA), valores de TSH superiores a 2,5 mU/L en el primer trimestre o de 3,0 mU/L en el segundo o tercer trimestre deben considerarse un indicador de insuficiencia tiroidea en la gestación. Estos valores se establecieron utilizando la mediana como medida de tendencia central y los percentiles 5 y 95 ó 2,5 y 97,5 según los diferentes estudios, como medidas de dispersión (Stagnaro-Green A, 2011). Sin embargo, la universalización de estos umbrales ha sido puesta en entredicho ya que se ven influenciados tanto por el estado de yodación de las gestantes como por el ensayo de laboratorio empleado (Moncayo H, 2014) (Vila L, 2014).

En nuestro país solo se han publicado valores de normalidad de la TSH adecuados para la población gestante, en 7 poblaciones con resultados significativamente diferentes tanto entre ellos como con las recomendaciones internacionales. Los valores de referencia de TSH en mU/L para esas poblaciones teniendo en cuenta los percentiles 2,5 y 97,5 de la distribución normal, se situaron respectivamente en: Aragón (0,41-2,63) (Bocos-Terraz JP, 2009), Cataluña (0,12-4,75) (Vila L, 2010), Cartagena (0,13-3,71) (García de Guadiana Romualdo L, 2010), Jaén (0,23-4,18) (Santiago P, 2011), Oviedo (0,17-4,15) (Aller Granda J, 2013), el Bierzo (0,49-3,59) (Lombardo Grifol M, 2013), Valladolid (0,27-4,05) (Díaz-Soto

G, 2014) y Toledo (Sastre-Marcos J, 2015) poniendo de relieve que estos valores de referencia en una población, no sólo dependen de los cambios que se producen en la fisiología tiroidea durante el embarazo sino también de otros factores dependientes de las características de las propias técnicas de laboratorio utilizadas para su determinación, ya que las actuales técnicas para la determinación de TSH, T4L y T3L están sometidas a varias posibilidades de error durante el embarazo, especialmente los relacionados con los cambios que se producen en la gestación en los niveles de TBG y albúmina. En realidad, el análisis de la misma muestra mediante diferente inmunoensayos puede dar resultados con diferencias significativas (Bliddal S, 2013).

Es por este motivo que actualmente, las principales guías de diagnóstico y tratamiento de la patología tiroidea recomiendan el establecimiento de valores específicos no sólo para la población gestante y para cada trimestre de la gestación sino también, para la técnica empleada para su determinación ya que esto podría mejorar la eficiencia diagnóstica de los ensayos de hormonas tiroideas durante el embarazo.

B) OBJETIVOS

Objetivo general:

1. Nuestro objetivo principal es definir los valores específicos de referencia de la función tiroidea en nuestra población en el primer, segundo y tercer trimestre de la gestación. Para este fin se expresarán los valores de TSH como media y mediana como medidas de tendencia central y los percentiles 2,5 y 97,5 como las medidas de dispersión y que definirán el umbral inferior y superior respectivamente de nuestro rango. Estos umbrales resultan fundamentales para establecer la prevalencia de las alteraciones funcionales tiroideas durante la gestación. A su vez, determinaremos el estado de yodación a lo largo de la gestación de nuestra población a estudio, que vendrá definido por la mediana de la yoduria expresada en $\mu\text{g/l}$ en una muestra única de la primera orina de la mañana, tanto en el primer como en el tercer trimestre.

Objetivos específicos:

2. Definir el límite de la hipotiroxinemia aislada en nuestra población gestante. Este límite vendrá determinado por el percentil 5 de la distribución de los niveles de la T4L.
3. Analizar la prevalencia de las alteraciones funcionales tiroideas clínicas (hipotiroidismo clínico, hipertiroidismo clínico) entre la población gestante de las

- áreas de salud 3 y 4 de Cantabria y si dicha prevalencia, se ve influenciada en función de los diferentes puntos de corte propuestos para su diagnóstico.
4. Determinar la prevalencia del hipotiroidismo subclínico entre la población gestante de las áreas de salud 3 y 4 de Cantabria y analizar si se ve influenciada por los diferentes umbrales diagnósticos empleados.
 5. Determinar la prevalencia del hipertiroidismo subclínico entre la población gestante de las áreas de salud 3 y 4 de Cantabria y analizar si se ve influenciada en función de los diferentes umbrales diagnósticos empleados.
 6. Establecer la prevalencia de la hipotiroxinemia aislada entre nuestra población gestante en función al nuevo punto de corte establecido en este estudio.
 7. Analizar la prevalencia de gestantes con autoinmunidad tiroidea positiva (Ac. antiperoxidasa o Ac. antioglobulina) y niveles de TSH, T4L y T3L dentro de los umbrales de normalidad. A su vez, determinar la influencia de estos anticuerpos sobre cada uno de los parámetros de función tiroidea durante la gestación.
 8. Analizar la evolución de los parámetros de función tiroidea (TSH, T4L y T3L) a lo largo de la gestación.
 9. Analizar la prevalencia de consumo de cigarrillos entre la población gestante y su influencia sobre los parámetros de función tiroidea (TSH, T4L y T3L).
 10. Analizar la frecuencia de consumo de sal yodada a lo largo de la gestación entre las gestantes de las áreas de salud 3 y 4 de Cantabria.

11. Analizar la influencia del consumo de sal yodada sobre los parámetros de función tiroidea durante la gestación.
12. Analizar la frecuencia de consumo de suplementos yodados a lo largo de la gestación entre las gestantes de las áreas de Salud 3 y 4 de Cantabria.
13. Analizar la influencia del consumo de suplementos yodados sobre cada uno de los parámetros de función tiroidea en cada trimestre de la gestación.
14. Analizar la evolución del estado de yodación a lo largo de la gestación en la población gestante de las áreas de Salud 3 y 4 de Cantabria.
15. Analizar la relación entre el estado de yodación y los parámetros de función tiroidea (TSH, T4L y T3L) en el primer y tercer trimestre de la gestación.
16. Analizar la relación entre el consumo de alimentos ricos en yodo (sal yodada, leche y pescado) y el nivel de yoduria en el tercer trimestre de la gestación.
17. Analizar la relación entre el consumo de suplementos yodados y el nivel de yoduria en el tercer trimestre de la gestación.

[OBJETIVOS]

C) MATERIAL Y MÉTODOS

10. Diseño y Plan metodológico

Se llevó a cabo un estudio prospectivo, observacional, longitudinal de no-intervención durante el tiempo necesario para alcanzar la n preestablecida.

Todas las mujeres fueron reclutadas en la consulta de la matrona de atención primaria en el primer trimestre de la gestación. En ese momento si la mujer embarazada decidía participar en el estudio se rellenaba un cuestionario donde quedaban registrados datos antropométricos (peso, talla e IMC), historia obstétrica, lugar de residencia (por número de habitantes), nivel de estudios, lugar de origen, hábito tabáquico, consumo de sal yodada, consumo o no de algún tipo de suplemento yodado y, en caso de respuesta afirmativa, tiempo desde que se inició la toma de dicho suplemento y consumo de pescado y leche estimados mediante una escala cuantitativa.

En esa primera visita (semana 6-8) se recomendó de forma universal, siguiendo las recomendaciones de la OMS, el uso de sal yodada, salvo contraindicación, mientras que la recomendación del suplemento yodado se individualizó en función del criterio del médico responsable. En ese mismo momento se solicitó la analítica del primer trimestre que se realizaba entre las semanas 9-12 y que incluyó la determinación de TSH, T4L, T3L y anticuerpos anti-peroxidasa y anti-tiroglobulina y una muestra de la primera orina de la mañana que fue remitida al laboratorio de referencia donde se congeló a -20°C y se almacenó para posterior determinación de la yoduria.

En el segundo trimestre (semana 24-28) se volvió a registrar por escrito el consumo de sal yodada y suplemento yodado, realizándose una nueva determinación de TSH, T4L y T3L.

En el tercer trimestre (semana 35-38) se registró por última vez el consumo de sal yodada y suplemento yodado junto con una nueva determinación de TSH, T4L y T3L. Asimismo se recogió una nueva muestra de la primera orina de la mañana para su congelación, almacenaje y posterior determinación de la yoduria en este tercer trimestre (Figura 1).

Se consideraron alteraciones de la función tiroidea cualquier valor de TSH mayor al límite superior de normalidad establecido por nuestro laboratorio ($TSH > 4,67$ mUI/ml) o suprimido ($TSH < 0,1$ mUI/ml). En estos caso la gestante era excluida del estudio iniciándose un seguimiento y tratamiento según las guías de práctica habitual, no considerándose para el análisis posterior en el establecimiento de los valores de referencia.

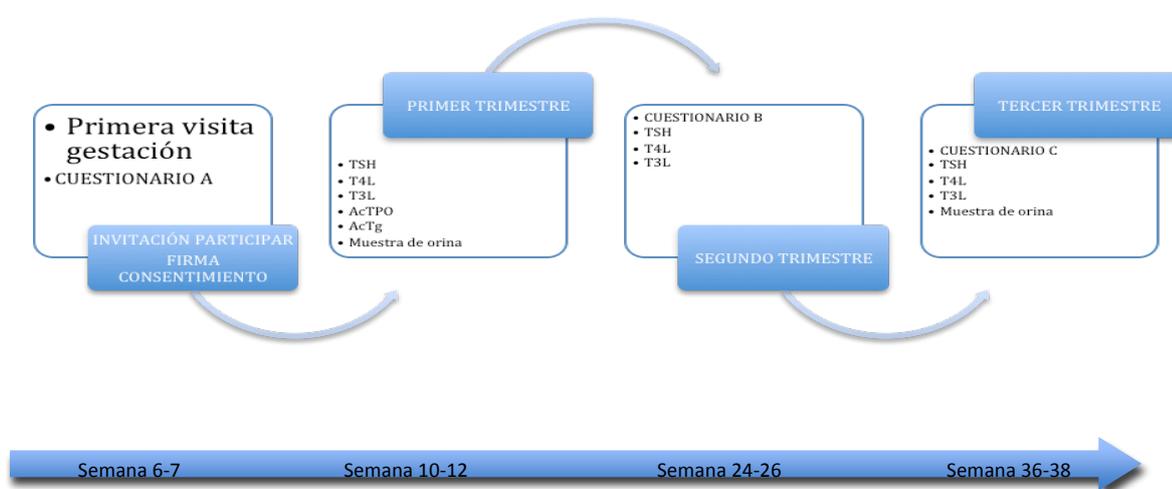
En este momento definimos el hipotiroidismo clínico como una TSH mayor de 4,67 mUI/ml y una T4L menor de 0,7 ng/dl o una TSH mayor de 10 mUI/ml, el hipotiroidismo subclínico como unos niveles de TSH mayores de 4,67 mUI/ml e inferiores o iguales a 10 mUI/ml con unos niveles de T4L dentro del rango de normalidad de nuestro laboratorio, el hipertiroidismo clínico como unos niveles de TSH inferiores a 0,1 mUI/ml y unos niveles de T4L superiores a 1,59 ng/dl y el hipertiroidismo subclínico como unos niveles de TSH inferiores a 0,1 mUI/ml y unos de T4L dentro del rango de normalidad de nuestro laboratorio.

A todas las gestantes se les informó del objetivo del estudio tanto verbalmente como por escrito y firmaron un consentimiento informado normalizado para participar en el mismo. El estudio ha obtenido la autorización del Comité de Ética de Investigación de Cantabria (CEIC).

11. Ámbito

El estudio se llevó a cabo en las consultas del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Comarcal Sierrallana (Cantabria) y en las consultas de las matronas de Atención Primaria del área de Torrelavega.

Figura 1. Fases de desarrollo del estudio



Teniendo en cuenta que el número de embarazos anuales en la comunidad de Cantabria es de aproximadamente 5500, el número de mujeres embarazadas a incluir en la muestra para tener una información adecuada con un error estándar menor de 0,01 al 95% de confiabilidad es de 438. Si consideramos un 20% de pérdidas en el seguimiento, el número total estimado para incluir en el estudio fue de 526 mujeres gestantes.

Entre Enero y Septiembre de 2014 se contactó con un total de 759 mujeres embarazadas sanas que acudieron por primera vez al seguimiento del embarazo en las consultas de las matronas de Atención Primaria de nuestra área de salud.

Los criterios de exclusión fueron:

- Edad menor de 18 años
- Alteración de la función tiroidea ya conocida
- Pacientes que acudieron a la consulta por primera vez fuera del primer trimestre de la gestación
- Enfermedad crónica intercurrente
- Pacientes que rechazaron firmar el consentimiento informado

De la cifra inicial fueron excluidas 95 mujeres: 50 tenían alguna alteración en la función tiroidea ya conocida (6,58%), 26 no firmaron el consentimiento informado (3,42%), 14 acudieron a la primera visita fuera del primer trimestre de la gestación (1,84%), 3 tenían menos de dieciocho años (0,39%) y 2 por otros motivos (0,26%). Por tanto el número total de embarazadas que se incluyó finalmente en el estudio fue de 664 (Figura 2).

12. Determinaciones analíticas

En la gestante, que no había ingerido ningún alimento en las 10 horas previas, se extrajeron muestras de sangre en tubos de vacío siliconados con filtro de gel de sílice sin anticoagulante para la obtención de suero y una muestra de 5 mL. en tubo con EDTA (1mg/mL), en ambos casos para la obtención de plasma de manera adecuada para determinaciones específicas. Además se obtuvo orina en micción aislada para la cuantificación de la yoduria y creatinina en orina. Tanto las muestras de sangre como las de orina se obtuvieron secuencialmente (tiempos según la figura 1). Los tubos fueron

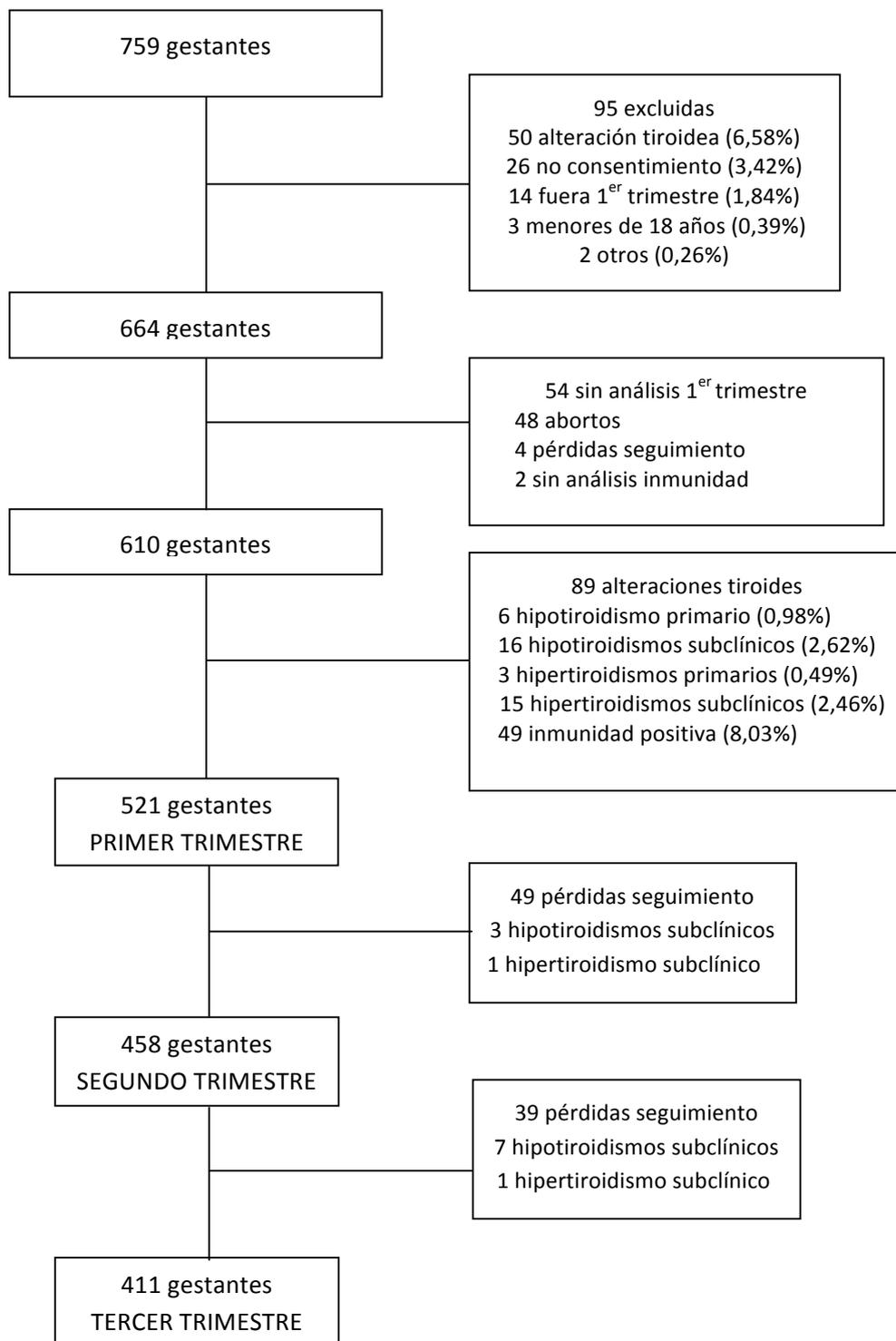
mantenidos antes, durante y tras la extracción, a una temperatura de 0-12°C. Todas las muestras se procesaron antes de que transcurriera una hora desde la extracción. Los tubos para la obtención de suero se dejaron coagular durante 20-30 minutos y posteriormente se centrifugaron a 2000 g a temperatura ambiente. Las determinaciones bioquímicas generales se realizaron en el mismo día de la extracción. El suero que se iba a utilizar para la realización de las determinaciones de parámetros hormonales así como otros parámetros específicos, se repartió en tubos Eppendorf debidamente identificados y se congeló a -80°C hasta su posterior procesamiento.

Determinaciones rutinarias:

Las determinaciones analíticas rutinarias de hormonas tiroideas: TSH, T4L y T3L se realizaron de forma automatizada en el analizador ARCHITECT (Abbott Ireland Diagnostic Division. Linamuck, Longford, Ireland) mediante las siguientes técnicas:

TSH: Se analizaron sus niveles mediante un Inmunoensayo de Micropartículas Quimioluminiscentes de (CMIA) en dos pasos, que reduce las interferencias especialmente con otros péptidos, como las gonadotropinas, que comparten una cadena α similar. En el primer paso, se ponen en contacto anticuerpos anti-fracción β de la TSH ligados a un soporte físico con micropartículas paramagnéticas y el suero a analizar, quedando unida la TSH presente en el mismo a los anticuerpos. Tras el lavado, se añaden anticuerpos anti-fracción α de la TSH conjugados con acridina. Se añaden entonces soluciones activadoras (oxidantes fuertes) y la reacción quimioluminiscente resultante se mide como unidades relativas de luz (RLU), de manera directamente proporcional a la concentración de TSH en el suero problema. La sensibilidad del ensayo es $\leq 0,01 \mu\text{UI/mL}$, como corresponde a un

Figura 2: Diagrama del proceso del estudio:



ensayo de tercera generación. Los valores de normalidad del laboratorio de nuestro hospital abarcan el rango 0,49 – 4,67 μ UI/mL. Especificidad analítica < 10% de reactividad cruzada con TSH, FSH y hCG.

T3L y T4L: De la misma manera, se analizaron sus niveles mediante un Inmunoensayo de Micropartículas Quimioluminiscentes (CMIA) competitivo, en dos pasos. En el primer paso, se ponen en contacto anticuerpos anti-T4 o anti-T3 marcados ligados con micropartículas paramagnéticas y el suero a analizar, quedando unida la T4 libre o la T3 libre (dependiendo del ensayo que realicemos) presente en el mismo a los anticuerpos. Tras el lavado, se añade T3 o T4 marcada con acridina. Se añaden entonces soluciones activadoras y la reacción quimioluminiscente resultante se mide como unidades relativas de luz, de manera inversamente proporcional a la concentración. Especificaciones analíticas T3L: Límite de detección <1 pg/ml. Intervalo de referencia de 1,71 pg/ml a 3,71 pg/ml. Especificidad analítica: <0,001% de reactividad cruzada con tiroxina (T4). Especificaciones analíticas T4L: Límite de detección \leq 0,4 ng/dl. Intervalo de referencia de 0,70 ng/dl a 1,59 ng/dl. Especificidad analítica \leq 0,0035% en la reactividad cruzada con triyodotironina (T3).

Anticuerpos antiperoxidasa y Anticuerpos anti-tiroglobulina: Se determinaron mediante inmunoensayo específico con un kit comercial (ELISA, Orgentec Diagnostika GmbH, Germany). Especificaciones analíticas de la determinación de Anticuerpos anti-peroxidasa: Sensibilidad funcional: 75 IU/ml; Reproducibilidad intra e interensayo <2 y <5,4% respectivamente. Especificaciones analíticas de la determinación de Anticuerpos anti-tiroglobulina: Sensibilidad funcional: 10 IU/ml; Reproducibilidad intra e interensayo <3,3 y <4% respectivamente.

YODURIA: Las muestras de orina remitidas para la determinación de concentración de yoduros, fueron analizadas mediante Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) en un equipo Hewlett Packard Series 1100 utilizando una columna (IC3100rp) y un kit para determinación específica de Yoduria - Iodide Test kit IC3100- de Immunochrom (Immunochrom GmbH, Heppenheim, Deutschland) suministrado por Concile Diagnostics (Barcelona, Spain) previa extracción de la muestra en SPE columnas (Chromabond C₁₈ec) suministradas igualmente por Concile Diagnostics. La detección del metabolito es electroquímica con electrodo de plata. La reproductibilidad intra e interensayo es de <3,5% y <4,8% respectivamente. Sensibilidad: 0,02 µmol/l.

13. Análisis estadístico

Para comprobar la normalidad de la distribución de las distintas variables se empleó el test de Kolmogorov-Smirnov.

Las variables continuas: Edad, Peso, Talla, IMC, gestaciones previas, abortos, niveles de hormonas tiroideas y yoduria se describieron con la media y desviación estándar en el caso de variables que siguieron una distribución normal y mediante la mediana y la amplitud intercuartílica en el caso de variables no siguieron una distribución normal.

Las variables categóricas: Hábito tabáquico, nivel de estudios, lugar de residencia, lugar de origen, ingesta de sal yodada, ingesta de suplemento yodado, ingesta de pescado e ingesta de leche y anticuerpos antitiroideos se describieron mediante distribución de frecuencias.

Para la comparación de las variables cuantitativas entre cada uno de los trimestres de la gestación se utilizó el test de la t de Student si seguían una distribución normal o la U de Mann-Whitney si no la siguieron. En caso de que los datos sean emparejados utilizamos la t de Student para datos emparejados si la distribución era normal y el test de Wilcoxon si no lo era. Si existían más de dos categorías utilizamos el test de ANOVA si la distribución era normal o el test de Kruskal-Wallis si no lo era. Para la comparación de variables cualitativas utilizamos el test de χ^2 o el test de McNemar si los datos eran emparejados. En el caso de las variables de más de dos categorías no normales utilizamos el coeficiente de correlación de Spearman y para variables normales el coeficiente de determinación (r^2) para reflejar la proporción de cambio de una variable que se explica por los cambios en otra. Se consideró como estadísticamente significativa una $p < 0.05$. Se definió el intervalo de referencia para la TSH y en cada trimestre de la gestación como el intervalo comprendido entre los percentiles 2,5-97,5.

Todos los datos fueron almacenados y analizados en el programa estadístico SPSS v. 20.0 IBM.

D) RESULTADOS

RESULTADOS

Inicialmente fueron incluidas en el estudio 664 gestantes, obteniéndose muestra para la determinación de TSH y hormonas tiroideas en el primer trimestre en 610. Fueron excluidas 6 mujeres por presentar un hipotiroidismo primario (0,98%), 16 un hipotiroidismo subclínico (2,62%), 3 un hipertiroidismo primario (0,49%), 15 un hipertiroidismo subclínico (2,43%) y 49 mujeres (8,03%) por presentar inmunidad tiroidea positiva (Ac-TPO y/o Ac-Tg) a pesar de que los parámetros de función tiroidea se situaron dentro de la normalidad. Finalmente de esas 521 gestantes con función tiroidea normal e inmunidad negativa en el primer trimestre, se obtuvieron también muestras en el segundo y tercer trimestre en 411 configurando nuestra población de estudio (figura 2).

14. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN GESTANTE A ESTUDIO

Las características basales de las gestantes en lo referente a la edad, el IMC, los antecedentes obstétricos y el hábito tabáquico pueden verse en la tabla 1. La edad media fue de $31,7 \pm 4,7$ años, aproximadamente la mitad (41,6%) eran primigestas, la mayoría no tenía ningún antecedente de aborto (73,72%) y aproximadamente una de cada cinco reconocía consumir de forma habitual tabaco en el primer trimestre.

La inmensa mayoría de las gestantes incluidas en nuestro estudio eran de nacionalidad española representando este origen el 93,66% de la muestra. Las segundas zonas geográficas por porcentaje de representación fueron América del Sur y Europa del Este con

un 2,19% de gestantes respectivamente. El resto de zonas no alcanzó el 1% de representación (Tabla 2).

En cuanto al lugar de residencia y en concordancia con las características demográficas de nuestra área sanitaria la mayoría de las gestantes residían en poblaciones pequeñas como puede verse en la tabla 3.

Tabla 1. Características basales población a estudio (n = 411)

Edad (años)	31,74±4,70 32,00 (6)
IMC (Kg/m ²)	24,57±4,79 23,40 (5,4)
Primigestas	171 (41,6%)
Abortos previos	
No	303 (73,72%)
Sí	108 (26,28%)
Tabaco	
No	327 (79,56%)
Sí	84 (20,44%)

Edad e IMC expresados como media ± DE y mediana (RIC). Resto de parámetros como número absoluto y porcentaje.

Tabla 2. Lugar de origen de las gestantes

España	385 (93,66%)
América del Sur	9 (2,19%)
Europa del Este	9 (2,19%)
Europa Occidental	3 (0,73%)
Norte de África	3 (0,73%)
África Subsahariana	1 (0,24%)
América Central	1 (0,24%)

Los datos se muestran como número de mujeres y porcentaje (%)

Tabla 3. Lugar de residencia de las gestantes

Gran ciudad (> 200.000 habitantes)	2 (0,49%)
Ciudad mediana (20.000-200.000 habitantes)	88 (21,41%)
Ciudad pequeña (1000-20.000 habitantes)	198 (48,18%)
Rural (< 1000 habitantes)	123 (29,93%)

Los datos se muestran como número de mujeres y porcentaje (%)

El nivel de estudios de las gestantes viene reflejado en la tabla 4. Cerca de la mitad de las mujeres incluidas tenían los estudios de bachillerato, formación profesional o equivalente. Aproximadamente el 34% referían tener estudios universitarios mientras que el resto de las gestantes tenían estudios primarios completos o incompletos.

Tabla 4. Nivel educativo de las gestantes

Universitarios superiores	82 (19,95%)
Universitarios medios	57 (13,87%)
Bachillerato/Formación profesional	193 (46,96%)
Primarios completos	63 (15,33%)
Primarios incompletos	15 (3,65%)
Sin estudios	1 (0,24%)

Los datos se muestran como número de mujeres y porcentaje (%)

15. DESCRIPCIÓN DEL CONSUMO DE LAS PRINCIPALES FUENTES DIETÉTICAS DE YODO

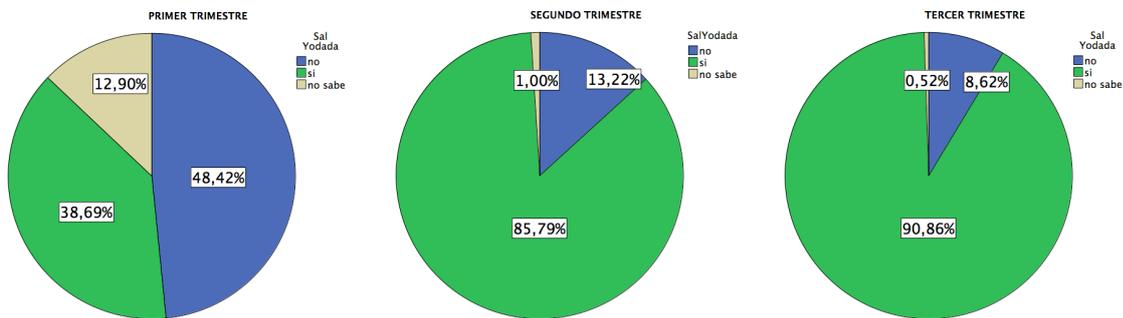
Actualmente las fuentes dietéticas de yodo más usuales están representadas por el consumo de sal yodada, leche y el pescado. Analizamos el consumo de cada uno de estos elementos entre la población gestante y si se ve influenciado por alguno de los siguientes factores: edad, IMC, lugar de residencia, nivel de estudios, antecedentes de gestaciones previas y antecedentes de abortos.

15.1 Sal yodada

Un porcentaje importante de las gestantes (48,42%) no consumían sal yodada cuando acudían a la primera visita gestacional, aunque se produjo un incremento importante en su uso tanto en el segundo como el tercer trimestre. Las diferencias fueron estadísticamente

significativas entre el primer y segundo trimestre ($p < 0,01$); entre el primer y tercer trimestre ($p = 0,022$) y entre el segundo y el tercer trimestre ($p < 0,01$) (gráfico 1).

Gráfico 1. Consumo de sal yodada en cada uno de los trimestres de la gestación



De los diferentes factores analizados sólo dos se asociaron con el consumo de sal yodada; por un lado el antecedente de haber tenido algún embarazo previo. Un 41,6% de las gestantes incluidas en el estudio eran primigestas. Las gestantes primigestas consumían significativamente menos sal yodada en el primer trimestre que el resto de gestantes como puede verse en la tabla 5.

Tabla 5. Consumo de sal yodada en función de las gestaciones previas

	Gestaciones Previas	
	No	Sí
No	101 (59,1%)	98 (40,8%)
Sí	46 (26,9%)	113 (47,1%)
No sabe	24 (14,0%)	29 (12,1%)

Los datos se expresan como número de mujeres y porcentaje (%) χ^2 $p < 0,01$

No se apreciaron diferencias entre las gestantes primigestas y el resto de las gestantes en el consumo de leche, pescado o suplemento yodado ni en ninguno de los parámetros de función tiroidea.

El segundo factor asociado al consumo de sal yodada fue el antecedente de haber tenido algún aborto previo. Del total de la población incluida en el estudio 108 (26,28%) gestantes tenían algún antecedente de aborto. Estas gestantes tenían más años (32,9 años vs 31,30 años; $p < 0,01$) y presentaron un mayor consumo de sal yodada frente a las gestantes sin antecedentes de abortos (tabla 6). Sin embargo, no se apreciaron diferencias ni en el consumo de pescado, leche, suplemento yodado ni en ninguno de los parámetros de función tiroidea.

Del resto de parámetros analizados ni la edad, ni el índice de masa corporal, ni el nivel de estudios, ni el lugar de residencia se relacionaron con el consumo de sal yodada entre las gestantes de nuestro estudio.

Tabla 6. Consumo de sal yodada en función de antecedente de aborto previo

	Antecedente Aborto	
	No	Sí
No	159 (52,5%)	40 (37,0%)
Sí	104 (34,3%)	55 (50,9%)
No sabe	40 (13,2%)	13 (12,0%)

Los datos se expresan como número de mujeres y porcentaje (%) Chi^2 $p < 0,01$

15.2 Leche y Pescado

Excluyendo la sal yodada, los consumos de leche y de pescado representan la principal fuente dietética de yodo. En la tabla 7 aparecen respectivamente los consumos de leche y pescado referidos en la primera visita gestacional en nuestra población de estudio. Cerca del 80% de las encuestadas consumían pescado con una frecuencia inferior a las tres veces semanales mientras que aproximadamente el 90% tomaban al menos una ración diaria de leche.

Tabla 7. Frecuencia de consumo de pescado y leche en la población a estudio

Pescado	n (%)	Leche	n (%)
6 o más veces semana	3 (0,73%)	Más de 2 raciones* diarias	72 (17,52%)
3-5 veces semana	84 (20,49%)	2 raciones diarias	113 (27,49%)
1-2 veces semana	244 (59,27%)	1 ración diaria	174 (42,34%)
Menos de una vez semana	58 (14,15%)	Menos de una ración diaria	24 (5,84%)
Rara vez/Nunca	22 (5,36%)	Rara vez/Nunca	28 (6,81%)

Los datos se expresan como número de mujeres y porcentaje (%)

*1 ración de leche= 200cc

Al categorizar a las gestantes en función del nivel de estudios en un grupo 1 (estudios primarios) un grupo 2 (bachillerato, FP o equivalente) y un grupo 3 (estudios universitarios) se observó cómo el consumo de pescado se asoció de forma lineal con el nivel de estudios, aumentando la ingesta semanal de pescado a medida que se incrementa el nivel educativo (tabla 8).

Tabla 8. Consumo de pescado en función de nivel educativo (categorizado)

	Estudios		
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Rara vez o nunca	10 (12,7%)	10 (5,2%)	2 (1,4%)
Menos de una vez a la semana	16 (20,3%)	33 (17,2%)	9 (6,5%)
1 o 2 veces a la semana	44 (55,7%)	114 (59,4%)	85 (61,2%)
3 o 5 veces a la semana	9 (11,4%)	34 (17,7%)	41 (29,5%)
6 o más veces a la semana	0 (0%)	1 (0,5%)	2 (1,4%)

Los datos se expresan como número de mujeres y porcentaje (%). Correlación de Spearman $r=0,263$; $p<0,01$. Grupo 1: estudios primarios; Grupo 2: bachillerato, FP o equivalente; Grupo 3: estudios universitarios

Cuando categorizamos las gestantes en función de la edad en un grupo 1 (≤ 25 años), un grupo 2 (26-35 años) y un grupo 3 (≥ 36 años) se encontró una relación lineal y positiva entre el consumo de pescado y la edad como puede verse en la tabla 9.

Tabla 9. Consumo de pescado en función de la edad (categorizado)

	Edad		
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Rara vez o nunca	3 (7,3%)	15 (5,2%)	4 (5,0%)
Menos de una vez a la semana	9 (22,0%)	39 (13,5%)	10 (12,5%)
1 o 2 veces a la semana	24 (58,5%)	177 (61,2%)	42 (52,5%)
3 o 5 veces a la semana	5 (12,2%)	55 (19,0%)	24 (30,0%)
6 o más veces a la semana	0 (0%)	3 (1,0%)	0 (0%)

Los datos se expresan como número de mujeres y porcentaje (%). Correlación de Spearman $r=0,113$; $p=0,022$. Grupo 1: ≤ 25 años; Grupo 2: 26-35 años; Grupo 3: ≥ 36 años

No se encontró ninguna asociación entre el consumo de pescado y el IMC, los antecedentes de gestaciones o de aborto ni en relación con el lugar de residencia.

En lo que se refiere al consumo de leche sólo se asoció con el lugar de residencia, presentando el mayor consumo de leche las gestantes residentes en zonas rurales y el menor las gestantes residente en las ciudades de mayor densidad demográfica (tabla 10).

Tabla 10. Consumo de leche en función de lugar de residencia

	Residencia			
	<1000 hab.	1000-20000 hab.	20000-200000 hab.	>200000 hab.
Rara vez o nunca	9 (7,3%)	12 (6,1%)	7 (8,0%)	0 (0%)
Menos de una ración diaria	6 (4,9%)	8 (4,0%)	10 (11,4%)	0 (0%)
1 ración diaria	41 (33,3%)	96 (48,5%)	36 (40,9%)	1 (50%)
2 raciones diarias	32 (26,0%)	53 (26,8%)	28 (31,8%)	0 (0%)
Más de 2 raciones diarias	35 (28,5%)	29 (14,6%)	7 (8,0%)	1 (50%)

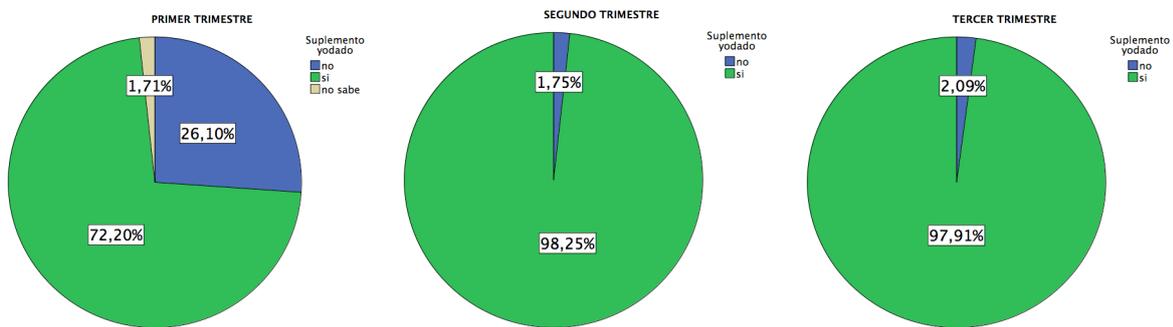
Los datos se expresan como número de mujeres y porcentaje (%). Correlación de Spearman $r=-0,148$; $p<0,01$

16. DESCRIPCIÓN DEL CONSUMO DE SUPLEMENTO YODADO

La mayoría de las gestantes tomaban algún tipo de suplemento farmacológico yodado cuando acudían a la primera visita gestacional y el porcentaje se acercaba al 100% en el último trimestre de la gestación. A pesar de existir un incremento progresivo en el número de mujeres que consumen suplementos yodados en el segundo y tercer trimestre, no

encontramos diferencias significativas entre cada uno de los trimestres (gráfico 2).

Gráfico 2. Consumo de suplemento yodado en cada uno de los trimestre de la gestación



No se encontró ninguna asociación entre la toma del suplemento yodado y el nivel educativo, el lugar de residencia, o el antecedente de gestaciones previas o abortos previos. Sin embargo se encontró una asociación lineal inversa entre la edad y la toma de algún tipo de suplemento yodado en el primer trimestre de la gestación, de manera que la frecuencia de uso de algún suplemento yodado en el primer trimestre es inferior a medida que se incrementa la edad de las gestantes (tabla 11).

Por tanto, en relación al consumo de productos ricos en yodo durante la gestación, el consumo de sal yodada en el primer trimestre se ve influenciado tanto por el antecedente de gestaciones previas como de abortos con un menor consumo de esta sal entre las gestantes primigestas. El consumo de suplemento yodado se relacionó con la edad con un

mayor consumo en el primer trimestre entre las gestantes del grupo de menor edad. El consumo de pescado fue menor entre las gestantes con un menor nivel de estudios y las de menor edad, mientras que el consumo de leche sólo se asoció al lugar de residencia con un mayor consumo entre las gestantes que residen en poblaciones de menor densidad demográfica.

Tabla 11. Consumo de suplemento yodado en primer trimestre en función de la edad

	Edad		
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
No	6 (14,6%)	71 (24,7%)	30 (37,0%)
Sí	34 (82,9%)	213 (74%)	49 (60,5%)
No sabe	1 (2,4%)	4 (1,4%)	2 (2,5%)

Los datos se expresan como número de mujeres y porcentaje (%). Correlación Spearman $r=-0,132$; $p < 0,01$. Grupo 1: ≤ 25 años; Grupo 2: 26-35 años; Grupo 3: ≥ 36 años

17. DESCRIPCIÓN DEL HÁBITO TABÁQUICO EN EL PRIMER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN

Un 20,44% de las gestantes eran consumidoras habituales de cigarrillos en el primer trimestre de la gestación. Se encontró una relación inversa y lineal entre el hábito tabáquico referido en el primer trimestre y el nivel educativo con un mayor porcentaje de gestantes fumadoras en el grupo con un menor nivel de estudios (Tabla 12).

No encontramos ninguna asociación entre el hábito tabáquico y la edad, el IMC o el lugar de residencia de las gestantes.

Tabla 12. Hábito tabáquico en función del nivel de estudios (categorizada)

	Estudios		
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
No	53 (67,1%)	150 (77,7%)	124 (89,2%)
Sí	26 (32,9%)	43 (22,3%)	15 (10,8%)

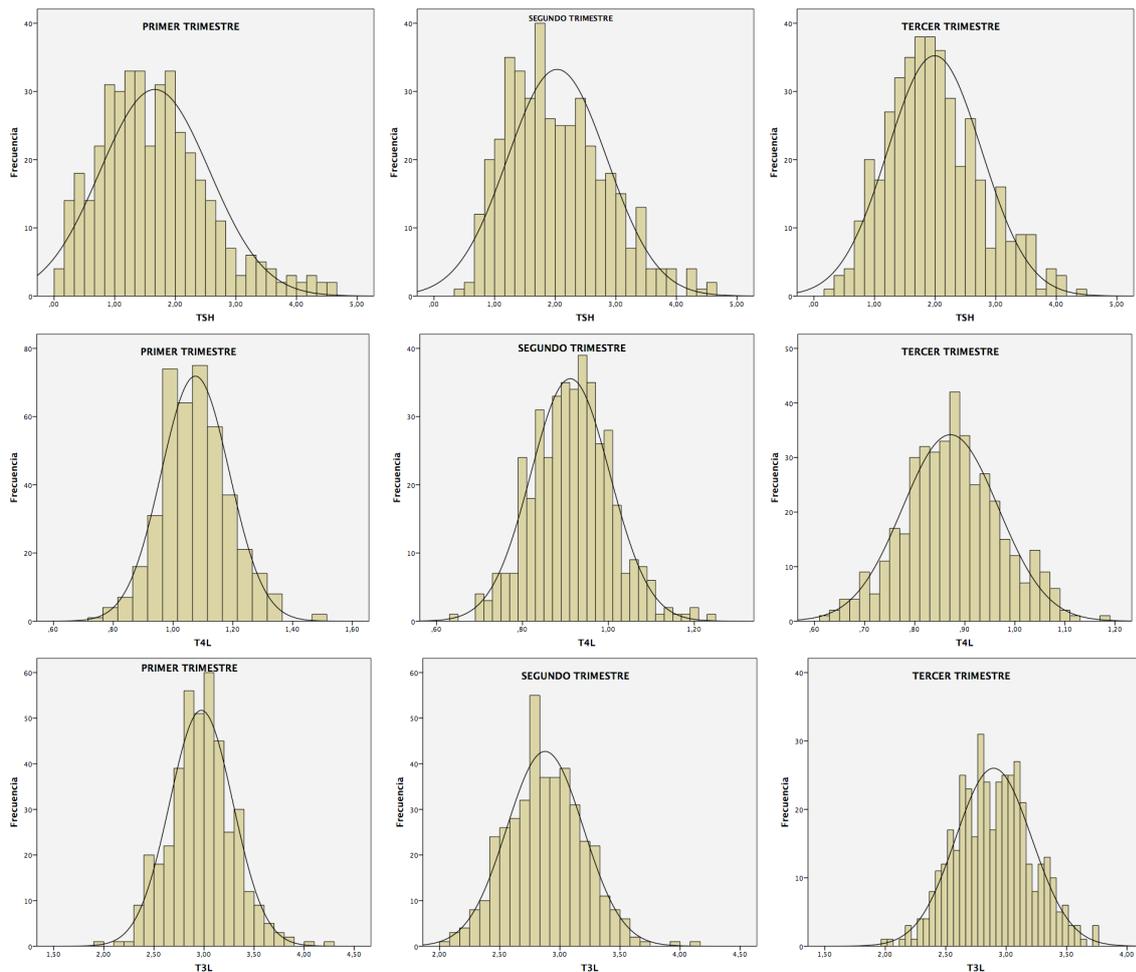
Los datos se expresan como número de mujeres y porcentaje (%). Correlación Spearman $r=-0,197$; $p<0,01$. Grupo 1: estudios primarios; Grupo 2: bachillerato, FP o equivalente; Grupo 3: estudios universitarios.

18. VALORES ESPECÍFICOS DE REFERENCIA EN LOS PARÁMETROS DE FUNCIÓN TIROIDEA DURANTE LA GESTACIÓN

Queremos recordar que para definir la población de referencia y siguiendo los criterios definidos en el punto 10 del apartado material y métodos, se excluyeron a 40 mujeres (6,55%) por presentar alteraciones en los parámetros de función tiroidea y 49 mujeres (8,03%) por presentar inmunidad tiroidea positiva aunque los parámetros de función tiroidea se situaban dentro del rango de normalidad. Finalmente sólo se incluyeron aquellas gestantes de las que se había obtenido muestra sanguínea en cada uno de los trimestres de la gestación resultando en un total de 411 gestantes, que constituyeron nuestra población de referencia. Como se explicó al comentar la metodología todas las analíticas se extrajeron entre las semanas 10-11 en el primer trimestre, entre las semanas 24-26 en el segundo trimestre y entre las semanas 36-37 en el tercer trimestre. En el gráfico 3 se muestra la

distribución de los niveles de TSH, T4L y T3L en cada uno de los trimestres de la gestación que es el objetivo fundamental de este estudio. Sólo la T4L en el segundo trimestre y la T3L en el segundo y tercer trimestre siguieron una distribución normal, el resto de parámetros, TSH en primer, segundo y tercer trimestre, T4L en primer y tercer trimestre y la T3L en el primer trimestre, siguieron una distribución no normal.

Grafico 3. Distribución de los valores de TSH, T4L y T3L en cada trimestre de la gestación



18.1 Niveles de TSH

Las distribución de los niveles de TSH en cada uno de los tres trimestres de la gestación entre las gestantes con función tiroidea normal, inmunidad tiroidea negativa y que completaron el seguimiento durante los tres trimestres del embarazo (diseño longitudinal) se muestran en la tabla 13.

Tabla 13. Distribución de los niveles TSH según diseño longitudinal (μ UI/ml)

		PRIMER TRIMESTRE	SEGUNDO TRIMESTRE	TERCER TRIMESTRE
n		411	411	411
Media		1,6617	2,0321	1,9927
Mediana		1,5300	1,9000	1,8900
Desv. típ.		,90210	,82203	,77524
Varianza		,814	,676	,601
Rango		4,46	4,19	4,23
	2,5	,2630	,7830	,7130
	5	,3500	,8960	,8400
	10	0,5820	1,0620	1,0200
Percentiles	25	1,0000	1,3600	1,4300
	75	2,1600	2,5900	2,4900
	95	3,4540	3,4940	3,4420
	97,5	3,9530	3,8570	3,6170

La mayoría de los trabajos utilizan un diseño transversal para establecer los valores de referencia durante la gestación. Esto supone incluir entre la población a estudio gestantes de las que sólo se dispone de una determinación en un momento puntual durante la

gestación. La utilización de este diseño transversal (Tabla 14) para establecer los umbrales de referencia de TSH no se asoció con diferencias significativas en los valores medios de TSH en relación con el diseño longitudinal, pero sí originó unos intervalos más amplios especialmente en el primer trimestre de la gestación y fundamentalmente a expensas de una elevación en el umbral superior (Gráfico 4). No se apreciaron diferencias significativas en cuanto a los niveles de T4L o T3L independientemente del diseño utilizado.

Tabla 14. Distribución de los niveles de TSH según diseño transversal (μ UI/ml)

		PRIMER TRIMESTRE	SEGUNDO TRIMESTRE	TERCER TRIMESTRE
n		521	458	423
Media		1,7487	2,0541	1,9892
Mediana		1,6300	1,9200	1,8900
Desv. típ.		,96514	,83361	,77477
Varianza		,931	,695	,600
Rango		4,47	4,19	4,23
	2,5	,2505	,7848	,6980
	5	,3500	,9095	,8320
	10	0,5920	1,0800	1,0200
Percentiles	25	1,0600	1,3925	1,4475
	75	2,3000	2,5925	2,4900
	95	3,6380	3,5405	3,4260
	97,5	4,2295	3,9668	3,6140

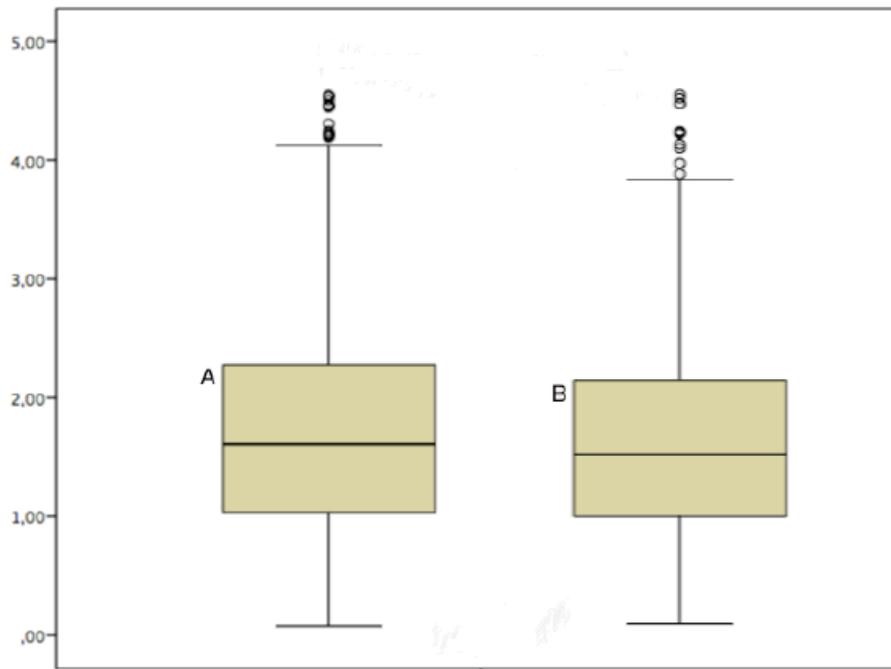


Gráfico 4. Distribución de los niveles de TSH en primer trimestre según análisis transversal (A) y longitudinal (B). Las líneas y las cajas representan la mediana y el rango intercuartílico y los bigotes el intervalo de confianza al 95%. p: NS.

18.2 Niveles de T4L

En la tabla 15 se muestra la distribución de los valores de T4L en cada trimestre resaltando los percentiles 5 y 10 definidos por la ATA como los límites por debajo de los cuales nos encontraríamos con unos valores bajos de T4L definido como hipotiroxinemia aislada. En nuestro estudio unos niveles de T4L inferiores a 0,94 ng/dl en el primer trimestre, 0,80 ng/dl en el segundo trimestre ó 0,75 ng/dl en el tercer trimestre resultarían diagnósticos de hipotiroxinemia si utilizamos como límite el percentil 10 de la distribución o una T4L inferior a 0,90 ng/dl en el primer trimestre, 0,76 ng/dl en el segundo trimestre ó 0,70 ng/dl en el

tercer trimestre si utilizamos como límite el percentil 5 de la distribución.

Tabla 15. Distribución de los niveles de T4L según diseño longitudinal (ng/dl).

		PRIMER TRIMESTRE	SEGUNDO TRIMESTRE	TERCER TRIMESTRE
n		411	411	411
Media		1,0747	,9113	,8714
Mediana		1,0700	,9100	,8700
Desv. típ.		,11406	,09221	,09593
Varianza		,013	,009	,009
Rango		,77	,59	,55
	2,5	,8530	,7300	,6730
	5	,9000	,7600	,7060
	10	,9400	,8000	,7500
Percentiles	25	1,0000	,8500	,8100
	75	1,1400	,9700	,9300
	95	1,2800	1,0700	1,0400
	97,5	1,3170	1,1000	1,0670

18.3. Niveles de T3L

Finalmente, en la tabla 16 se describen los valores de distribución de la T3L en cada uno de los trimestres de la gestación. Actualmente no existen umbrales de referencia recomendados de T3L en la mujer gestante.

Tabla 16. Distribución de los niveles de T3L según diseño longitudinal (pg/ml).

		PRIMER TRIMESTRE	SEGUNDO TRIMESTRE	TERCER TRIMESTRE
n		411	410	411
Media		2,9732	2,8771	2,8967
Mediana		2,9700	2,8600	2,8800
Desv. típ.		,31693	,31908	,31510
Varianza		,100	,102	,099
Rango		2,29	2,10	1,76
	2,5	2,3800	2,2728	2,3100
	5	2,4600	2,3600	2,3960
	10	2,5520	2,4700	2,5000
Percentiles	25	2,7800	2,6600	2,6700
	75	3,1600	3,0900	3,1100
	95	3,5120	3,3935	3,4280
	97,5	3,6380	3,5100	3,5280

19. EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS DE FUNCIÓN TIROIDEA A LO LARGO DE LA GESTACIÓN

Las hormonas tiroideas (T4L y T3L) y la TSH presentaron una evolución dinámica a lo largo de la gestación mostrando diferentes valores en cada uno de los trimestres del embarazo.

19.1 Evolución de TSH

Los niveles más bajos de TSH se alcanzaron en el primer trimestre presentando unas cifras más elevadas en el segundo y tercer trimestre (gráfico 5).

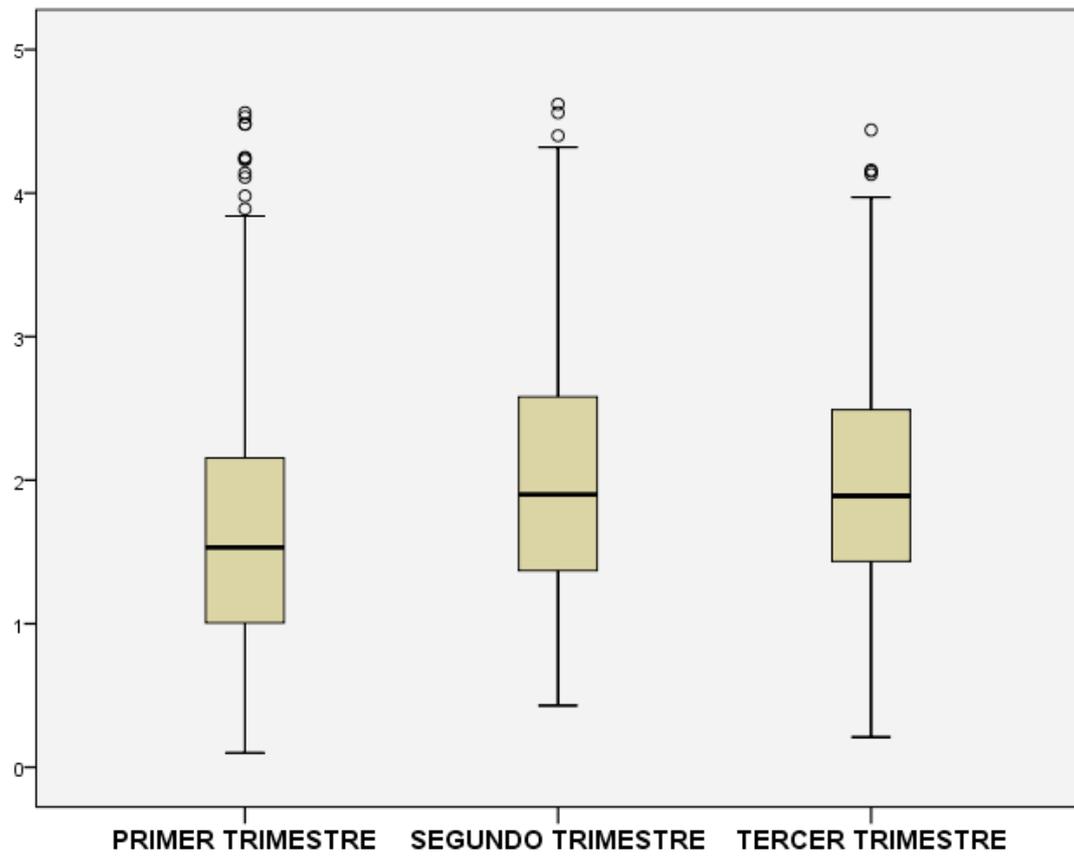


Gráfico 5. Evolución de los niveles de TSH. Las líneas y las cajas representan la mediana y el rango intercuartílico y los bigotes el intervalo de confianza al 95%. Comparación primer-segundo trimestre $p < 0,01$; primer-tercer trimestre $p < 0,01$; segundo-tercer trimestre $p = \text{NS}$.

19.2 Evolución de T4L

Los niveles de T4L más elevados se alcanzaron en el primer trimestre de la gestación para descender posteriormente y alcanzar las cifras más bajas en el tercer trimestre (gráfico 6).

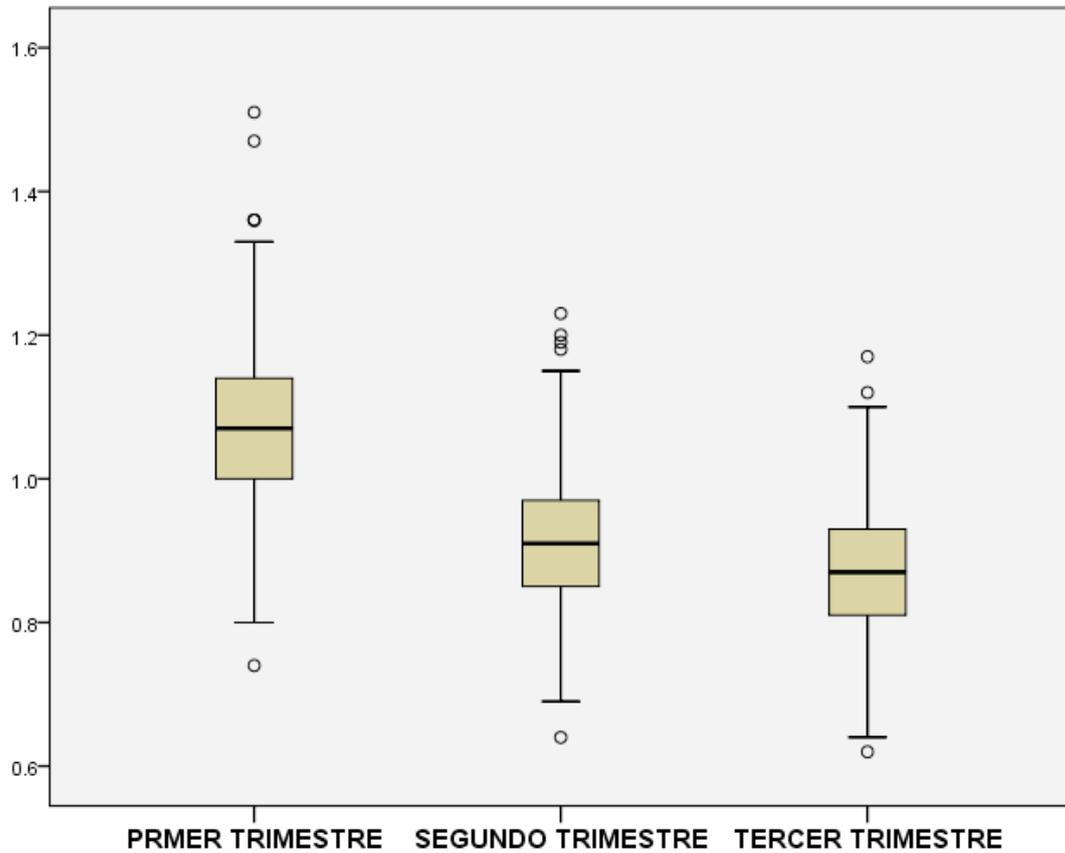


Gráfico 6. Evolución de los niveles de T4L. Las líneas y las cajas representan la mediana y el rango intercuartílico y los bigotes el intervalo de confianza al 95%. Comparación primer-segundo trimestre $p < 0,01$; primer-tercer trimestre $p < 0,01$; segundo-tercer trimestre $p < 0,01$.

De las 364 mujeres que presentaron unos niveles de TSH inferiores al percentil 97,5 y superiores al percentil 2,5 en todos los trimestres de la gestación, 17 (4,67%) cumplieron los criterios de hipotiroxinemia aislada en el primer trimestre, definido como unos valores de T4L inferiores al percentil 5 de la distribución. Ni la edad ni el IMC se asociaron de forma significativa con la presencia de hipotiroxinemia. Tampoco se apreciaron diferencias significativas en el consumo de sal yodada, suplemento yodado, leche o pescado en el primer trimestre de la gestación entre las mujeres con hipotiroxinemia y sin hipotiroxinemia. Como puede apreciarse en el gráfico 7 los dos grupos de pacientes presentaron un descenso

progresivo de los niveles de T4L con la evolución de la gestación, sin embargo los niveles en las gestantes con hipotiroxinemia aislada fueron significativamente más bajos en cada uno de los trimestres.

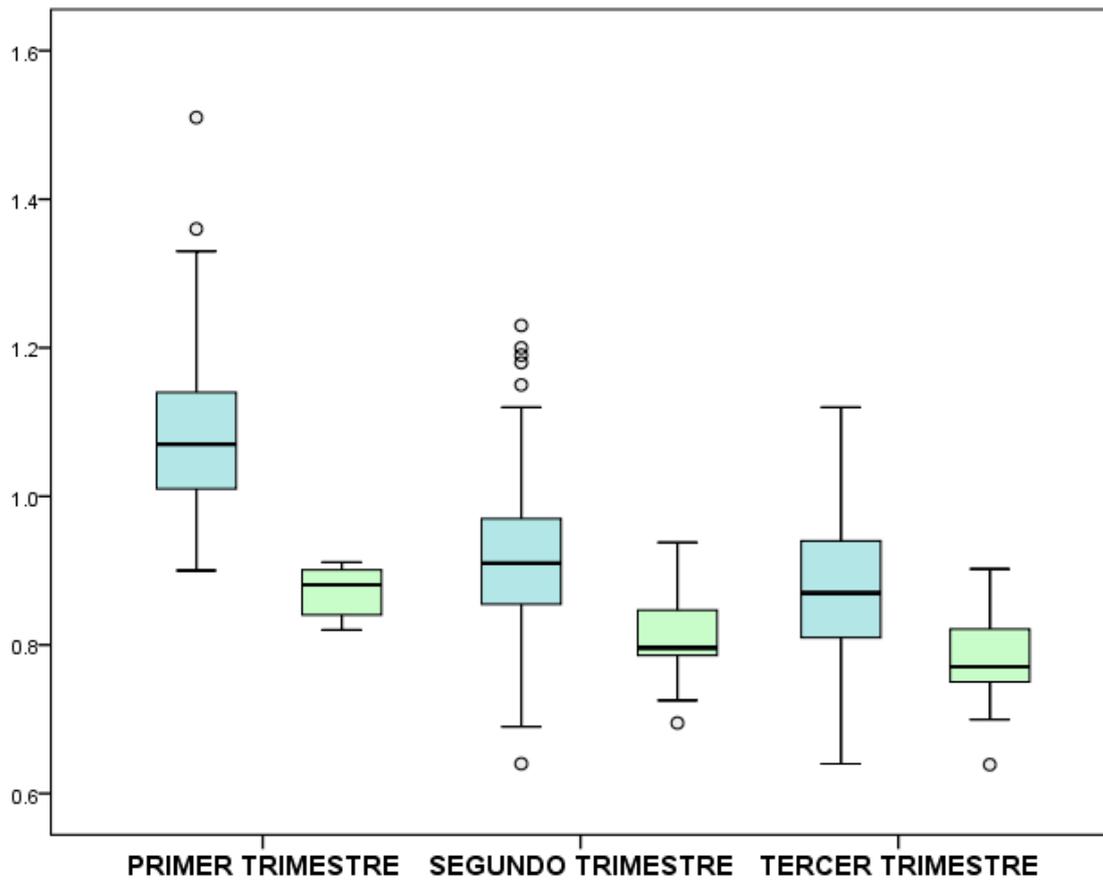


Gráfico 7. Evolución de los niveles de T4L en gestantes con hipotiroxinemia aislada (verde) y sin hipotiroxinemia (azul). Las líneas y las cajas representan la mediana y el rango intercuartílico y los bigotes el intervalo de confianza al 95%. $p < 0,01$ en cada trimestre.

Además las pacientes con hipotiroxinemia mostraron unos valores de TSH más elevados en cada uno de los trimestres aunque las diferencias sólo fueron significativas en el primero y en el tercero (gráfico 8).

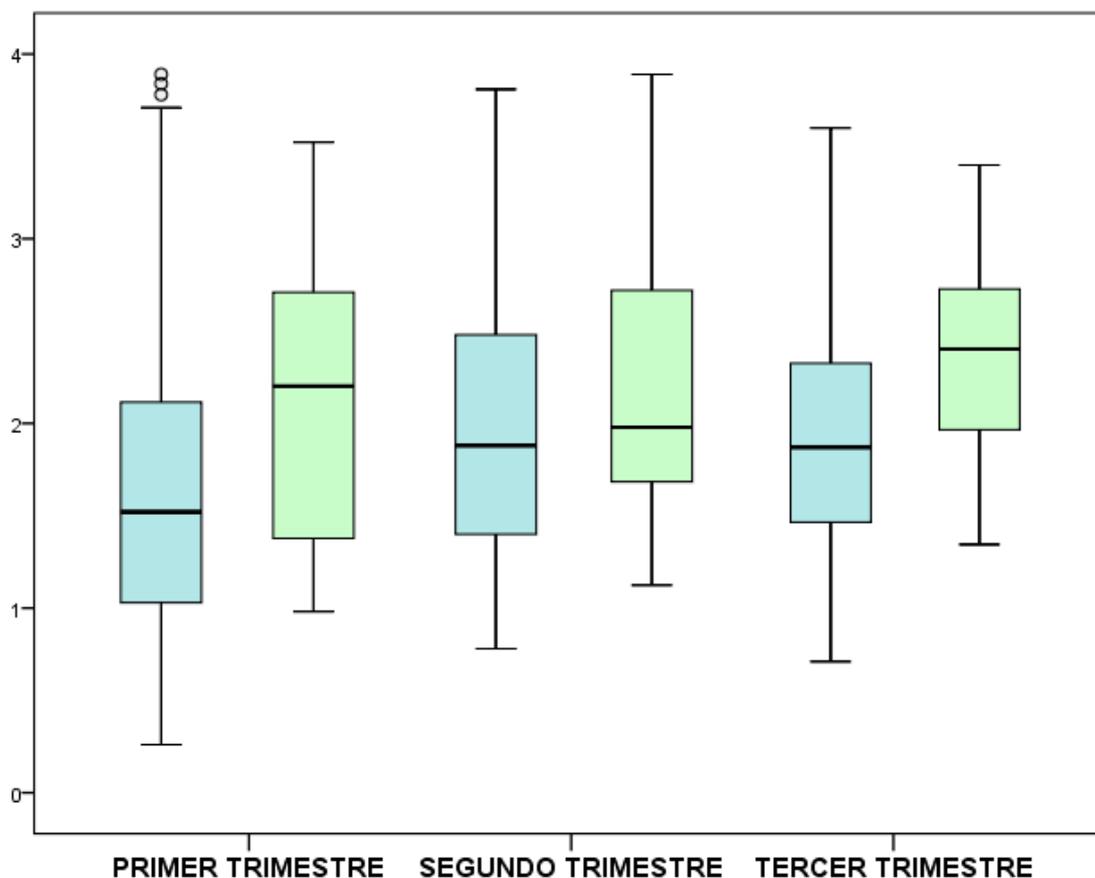


Gráfico 8. Evolución de los niveles de TSH en gestantes con hipotiroxinemia aislada (verde) y sin hipotiroxinemia (azul). Las líneas y las cajas representan la mediana y el rango intercuartílico y los bigotes el intervalo de confianza al 95%. Comparación primer trimestre $p=0,015$; comparación tercer trimestre $p=0,033$; comparación segundo trimestre $p=NS$.

19.3 Evolución de T3L

Los niveles más elevados de T3L se objetivaron en el primer trimestre para descender posteriormente y permanecer estables en el segundo y tercer trimestre de la gestación (gráfico 9). Aunque la diferencia resultó significativa entre el primero y los otros dos trimestres de la gestación la magnitud no fue muy importante (tabla 17).

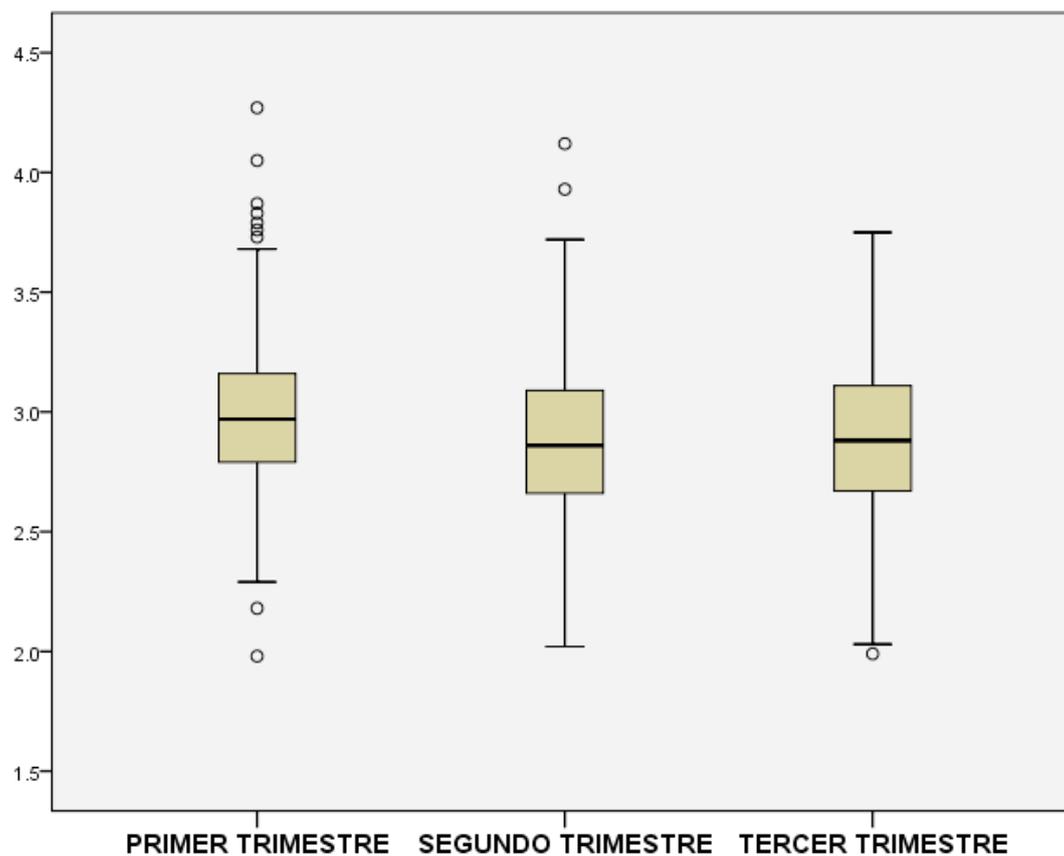


Gráfico 9. Evolución de los niveles de T3L. Las líneas y las cajas representan la mediana y el rango intercuartílico y los bigotes el intervalo de confianza al 95%. Comparación primer-segundo trimestre $p < 0,01$; primer-tercer trimestre $p < 0,01$; segundo-tercer trimestre $p = \text{NS}$.

20. UTILIDAD DE LOS UMBRALES ESPECÍFICOS EN LA POBLACIÓN GESTANTE

20.1 Diferencias entre los umbrales utilizados durante la gestación

Así pues, los nuevos intervalos específicos de referencia para la TSH durante la gestación obtenidos en este estudio sobre nuestra población de referencia y con nuestro método de

laboratorio fueron: 0,26-3,95 μ UI/ml para el primer trimestre, 0,78-3,85 μ UI/ml para el segundo trimestre y 0,71-3,61 μ UI/ml para el tercer trimestre, valores claramente diferentes tanto de los recomendados por nuestro laboratorio para población general no gestante, como por la ATA (Tabla 17).

Tabla 17. Diferencias umbrales TSH recomendados (μ UI/ml)

Umbrales Recomendados	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre
Este estudio	0,26-3,95	0,78-3,85	0,71-3,61
ATA	0,10-2,50	0,20-3,00	0,30-3,00
Laboratorio	0,49-4,67	0,49-4,67	0,49-4,67

En nuestro estudio el umbral superior de TSH, definido por el percentil 97,5 de su distribución, es superior en cada uno de los trimestres al recomendado por la ATA e inferior al utilizado en nuestro laboratorio. En cuanto al umbral inferior, definido por el percentil 2,5 de la distribución, nuestro valor es superior en todos los trimestres al recomendado por la ATA e inferior al recomendado por nuestro laboratorio en el primer trimestre pero superior en el segundo y tercero.

20.2 Potenciales errores de clasificación asociados al uso de umbrales no específicos

Sobre las 610 gestantes que se realizaron una extracción sanguínea en el primer trimestre para determinar los parámetros de función tiroidea, aplicamos los tres umbrales diagnósticos: umbrales de nuestro estudio, umbrales propuestos por la ATA y umbrales no específicos de población gestante utilizados en nuestro hospital. La utilización de los criterios de la ATA multiplicó por 4 los diagnósticos de hipotiroidismo subclínico, mientras que la utilización de los umbrales no específicos del laboratorio incrementó en hasta 2 veces el hipertiroidismo subclínico, además de infraestimar los casos de hipotiroidismo subclínico dado que se perderían aproximadamente la mitad de los diagnósticos. No existen diferencias en los diagnósticos de las alteraciones clínicas o manifiestas (hipotiroidismo clínico e hipertiroidismo clínico) independientemente del criterio utilizado para su diagnóstico (Tabla 18).

Tabla 18. Diagnóstico de las alteraciones de la función tiroidea en el primer trimestre de la gestación en función del criterio utilizado n (%)

	TIPO ALTERACIÓN FUNCIÓN TIROIDEA n (%) 610				
	Hipot. clínico	Hipot. subclínico	Hipert. clínico	Hipert. subclínico	Total
Referencia estudio	6 (0,98%)	37 (6,06%)	3 (0,49%)	28 (4,59%)	74 (12,11%)
Referencia laboratorio	6 (0,98%)	16 (2,62%)*	3 (0,49%)	59 (9,67%)*	84 (13,74%)
Referencia ATA	6 (0,98%)	141 (23,11%)*	3 (0,49%)	15 (2,45%)**	165 (27,0%)

Los datos se expresan como número de casos y porcentaje (%). * $p < 0,01$; ** $p = 0,043$

La utilización de umbrales no específicos de la gestación y de la técnica de laboratorio se asoció con un alto porcentaje de errores en la clasificación cuando se aplicaron al global de

las gestantes contactadas, especialmente en el primer trimestre de la gestación. La utilización de los criterios diagnósticos de la ATA supuso una clasificación errónea de aproximadamente el 20% de las gestantes y la utilización de los umbrales no específicos del laboratorio del 8,5% de las gestantes en el primer trimestre del embarazo (Tabla 19).

Tabla 19. Potenciales errores de clasificación en ausencia de valores específicos de referencia

CRITERIOS ATA		
Primer trimestre (n 610)	Segundo trimestre (n 505)	Tercer trimestre (n 468)
117 (19,18%)	73 (14,31%)	61 (13,03%)
UMBRALES NO ESPECÍFICOS GESTACIÓN		
Primer trimestre (n 610)	Segundo trimestre (n 505)	Tercer trimestre (n 468)
52 (8,52%)	23 (4,5%)	22 (4,7%)

Los datos se expresan como número de casos mal clasificados y porcentaje (%).

21. RELACIÓN DE DIFERENTES FACTORES CON LOS PARÁMETROS DE FUNCIÓN TIROIDEA DURANTE LA GESTACIÓN

21.1 Índice de masa corporal (IMC) y edad

El índice de masa corporal que presentaba la gestante en el primer trimestre se asoció de forma negativa con los niveles de T4L y de forma positiva con la T3L en cada uno de los

trimestres del embarazo. Por otro lado, la edad de la gestante se asoció de forma negativa con la T4L en cada trimestre y con la T3L sólo en el primer trimestre de la gestación (Tabla 20). Los niveles de TSH no se correlacionaron ni con el IMC ni con la edad de las gestantes.

Tabla 20. Coeficiente de correlación entre IMC y edad con las hormonas tiroideas en mujeres gestantes

	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre
IMC y T4L	-0,124*	-0,198*	-0,131*
IMC y T3L	0,163*	0,237*	0,147*
Edad y T4L	-0,133*	-0,201*	-0,182*
Edad y T3L	-0,124*	-0,021 ^{NS}	-0,089 ^{NS}

* p < 0,05; NS : no significativo

21.2 Sal yodada y suplemento yodado

Ni el consumo de sal yodada ni de suplemento yodado se asoció con cambios significativos ni con la TSH ni con las hormonas tiroideas en ninguno de los trimestres de la gestación (tabla 21).

Tabla 21. Parámetros de función tiroidea en función del consumo de sal yodada o suplemento yodado en cada trimestre de la gestación

Sal Yodada	Primer trimestre				Segundo trimestre				Tercer trimestre			
	n	TSH μUI/ml	T4L ng/dl	T3L pg/ml	n	TSH μUI/ml	T4L ng/dl	T3L pg/ml	n	TSH μUI/ml	T4L ng/dl	T3L pg/ml
Sí	159	1,58± 0,83	1,07± 0,11	2,94± 0,32	344	2,02± 0,80	0,91± 0,08	2,87± 0,31	348	1,98± 0,77	0,87± 0,09	2,89± 0,31
No	199	1,67± 0,90	1,07± 0,11	2,99± 0,32	53	2,09± 0,83	0,89± 0,10	2,89± 0,32	33	1,90± 0,71	0,86± 0,08	2,86± 0,30
p		NS	NS	NS		NS	NS	NS		NS	NS	NS
Suple. yodado	Primer trimestre				Segundo trimestre				Tercer trimestre			
	n	TSH μUI/ml	T4L ng/dl	T3L pg/ml	n	TSH μUI/ml	T4L ng/dl	T3L pg/ml	n	TSH μUI/ml	T4L ng/dl	T3L pg/ml
Sí	296	1,62± 0,89	1,07± 0,11	2,97± 0,30	394	2,03± 0,82	0,91± 0,09	2,87± 0,32	374	1,98± 0,76	0,87± 0,09	2,90± 0,31
No	107	1,75± 0,90	1,06± 0,11	2,95± 0,34	7	1,96± 0,90	0,87± 0,07	2,92± 0,21	8	1,58± 0,87	0,88± 0,07	2,67± 0,17
p		NS	NS	NS		NS	NS	NS		NS	NS	NS

Los datos se expresan como media ± DE. n: número de gestantes. NS: no significativo

Un aspecto importante es el momento de inicio del suplemento yodado dado que este hecho

puede influir en la producción de las hormonas tiroideas. Cuando categorizamos las pacientes en función de si habían iniciado el suplemento yodado al menos 8 semanas previas a la gestación (grupo 1) o en un momento posterior (grupo 2), encontramos como las gestantes del primer grupo presentaron unos niveles de TSH significativamente más bajos en el primer trimestre que las gestantes del grupo 2. Aunque los niveles de TSH se mantuvieron más elevados en las gestantes del grupo 2 durante toda la gestación las diferencias no fueron significativas ni en el segundo ni en el tercer trimestre. No se apreciaron diferencias significativas en los niveles de T4L o T3L en función del momento de inicio del suplemento yodado (tabla 22).

Tabla 22. Parámetros de función tiroidea en función de momento de inicio del suplemento yodado.

	Primer trimestre			Segundo trimestre			Tercer trimestre		
	TSH (μ UI/ml)	T4L (ng/dl)	T3L (pg/ml)	TSH (μ UI/ml)	T4L (ng/dl)	T3L (pg/ml)	TSH (μ UI/ml)	T4L (ng/dl)	T3L (pg/ml)
Grupo 1 n 46	1,35 \pm 0,77	1,08 \pm 0,11	2,93 \pm 0,25	1,89 \pm 0,74	0,90 \pm 0,08	2,84 \pm 0,30	1,85 \pm 0,81	0,85 \pm 0,08	2,86 \pm 0,34
Grupo 2 n 357	1,69 \pm 0,90	1,07 \pm 0,11	2,97 \pm 0,32	2,05 \pm 0,83	0,91 \pm 0,09	2,87 \pm 0,31	1,99 \pm 0,76	0,87 \pm 0,09	2,90 \pm 0,31
p	0,014*	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Los datos se expresan como media \pm DE. * p < 0,05 considerado significativo. NS: no significativo

Grupo 1: más de 8 semanas previas a la gestación de suplemento yodado; Grupo 2: menos de 8 semanas previas a la gestación de suplemento yodado.

21.3 Tabaquismo

Aproximadamente un 20% de las gestantes incluidas en el estudio eran consumidoras habituales de cigarrillos en el primer trimestre de la gestación. En la tabla 23 se muestra la influencia del tabaco sobre los diferentes parámetros de función tiroidea en cada uno de los trimestres de la gestación.

Tabla 23. Comparación de los parámetros de función tiroidea en función del hábito tabáquico

Tabaco	n	Primer trimestre			Segundo trimestre			Tercer trimestre		
		TSH (μ UI/ml)	T4L (ng/dl)	T3L (pg/ml)	TSH (μ UI/ml)	T4L (ng/dl)	T3L (pg/ml)	TSH (μ UI/ml)	T4L (ng/dl)	T3L (pg/ml)
Sí	84	1,84± 0,99	1,02± 0,10	3,03± 0,36	2,10± 0,91	0,90± 0,10	2,97± 0,35	2,05± 0,74	0,85± 0,11	2,94± 0,34
No	327	1,61± 0,87	1,08± 0,11	2,95± 0,30	2,01± 0,79	0,91± 0,08	2,85± 0,30	1,97± 0,78	0,87± 0,09	2,88± 0,30
p		NS	<0,01	0,014	NS	NS	<0,01	NS	NS	NS

Valores expresados como media \pm DE. Una $p < 0,05$ se interpretó como significativo. NS: no significativo

Las gestantes fumadoras presentaron unos niveles más bajos de T4L en el primer trimestre y unos niveles más elevados de T3L en el primer y segundo trimestre de la gestación. Esta asociación siguió siendo significativa tras ajustar el modelo por el IMC, edad, consumo de sal yodada, consumo de suplemento yodado, consumo de pescado y consumo de leche. Sin

embargo la magnitud del efecto parece escasa y el hábito tabáquico en el primer trimestre del embarazo sólo explicó el 4,7% y el 2,2% de la variación total de la T4L en el primer trimestre y de la T3L en el segundo trimestre en un análisis de regresión lineal. Aunque la TSH fue más alta en las gestantes fumadoras comparadas con las no fumadoras durante todo el embarazo, la diferencia no fue significativa en ninguno de los trimestres de la gestación.

22. RELACIÓN ENTRE LA TSH Y LAS HORMONAS TIROIDEAS DURANTE LA GESTACIÓN

Sólo encontramos una relación inversa entre la TSH y la T4L en el primer trimestre. La relación no resultó significativa en el segundo y tercer trimestre, ni con la T3L en ninguno de los trimestres de la gestación (Tabla 24).

Tabla 24. Coeficiente de correlación entre TSH y hormonas tiroideas en mujeres gestantes

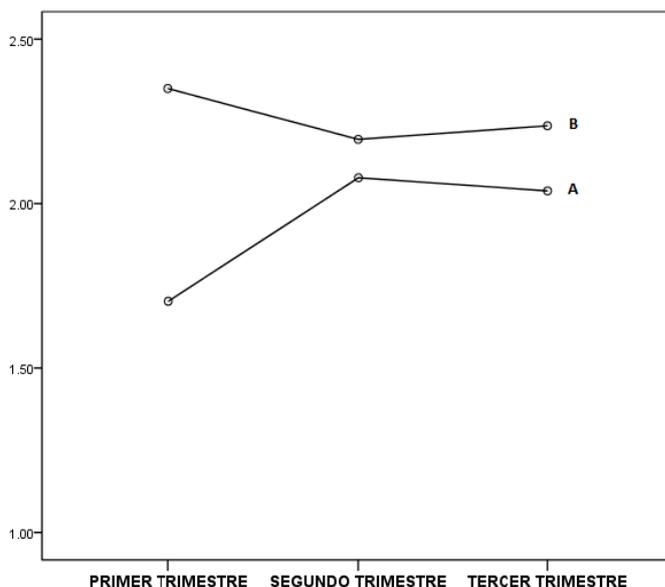
	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre
TSH y T4L	-0,208*	-0,053 ^{NS}	-0,061 ^{NS}
TSH y T3L	0,076 ^{NS}	-0,083 ^{NS}	0,040 ^{NS}

* $p < 0,05$; NS: no significativo

23. EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES DE TSH EN GESTANTES EUTIROIDEAS CON INMUNIDAD TIROIDEA POSITIVA

Un total de 34 gestantes con inmunidad positiva y parámetros de función tiroidea dentro de los rangos de normalidad completaron el seguimiento durante toda la gestación. Aunque fueron excluidas para el cálculo de la distribución de los parámetros de función tiroidea se analizó su evolución por resultar de especial interés. Los niveles de TSH fueron más elevados en cada uno de los trimestres en las mujeres con inmunidad positiva frente a las gestantes con inmunidad negativa, aunque la diferencia sólo resultó significativa en el primer trimestre (gráfico 10). Por el contrario las pacientes con inmunidad negativa presentaron unos niveles más bajos de T4L en el tercer trimestre de la gestación frente a las gestantes con inmunidad positiva aunque la magnitud de esta diferencia no fue muy importante (0,91 vs 0,87 ng/dl; $p=0,047$).

Gráfico 10. Niveles de TSH durante la gestación en Mujeres con inmunidad tiroidea negativa (A) y positiva (B)



TSH primer trimestre: 1,66 vs 2,34 $\mu\text{UI/ml}$ ($p < 0,01$); TSH segundo trimestre 2,03 vs 2,19 $\mu\text{UI/ml}$ ($p=0,24$); TSH tercer trimestre 1,99 vs 2,23 $\mu\text{UI/ml}$ ($p=0,13$).

24. NIVEL DE YODACIÓN DE NUESTRA POBLACIÓN A ESTUDIO

Para valorar el estado de yodación durante la gestación entre nuestra población a estudio determinamos el nivel de yodo en la primera orina de la mañana en 106 de las embarazadas tanto en el primer como en el tercer trimestre de la gestación.

Los resultados mostraron una mediana de yoduria de 171,31 $\mu\text{g/l}$ en el primer trimestre y de 190,37 $\mu\text{g/l}$ en el tercer trimestre. Estos valores se sitúan entre los 150-249 $\mu\text{g/l}$ sugerido por la OMS como criterio de yodosuficiencia entre la población gestante. Esta situación se mantuvo cuando se corrigió la cifra de yoduria por la creatinina presentando unas cifras de 153,78 $\mu\text{g/gCr}$ y de 226,44 $\mu\text{g/gCr}$ en el primer y tercer trimestre respectivamente (tabla 25).

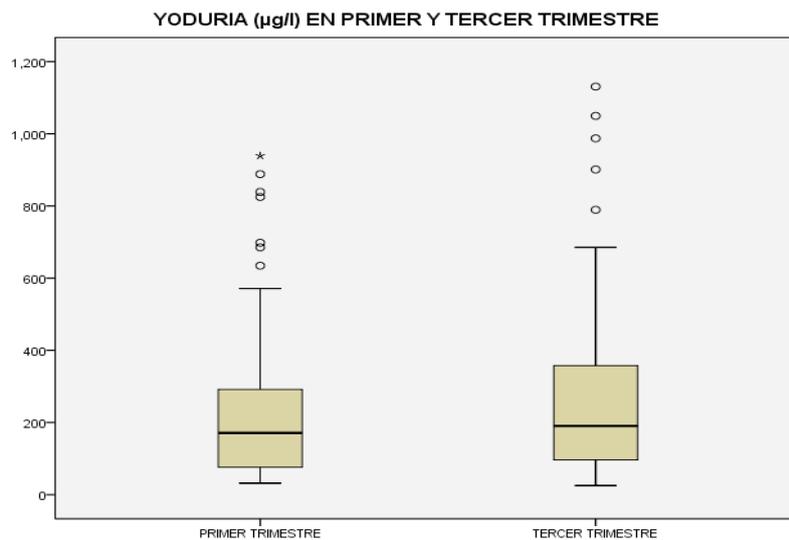
Tabla 25. Niveles de yoduria y yodo/creatinina en una muestra de 106 gestantes

	Primer trimestre		Tercer trimestre	
	Yoduria $\mu\text{g/l}$	Yodo/creatinina $\mu\text{g/gCr}$	Yoduria $\mu\text{g/l}$	Yodo/creatinina $\mu\text{g/gCr}$
n	106	106	106	106
Media	230.65	213.02	258.54	274.75
Mediana	171.31	153.78	190.37	226.44
Desv. típ.	202.46	181.02	216.97	243.14
Varianza	40993.32	32771.40	47077.39	59121.55
Rango	907.38	972.29	1105.29	1309.11
Percentiles				
25	90.72	76.14	96.44	130.08
50	153.78	171.31	190.37	226.44
75	274.90	292.18	360.38	328.63

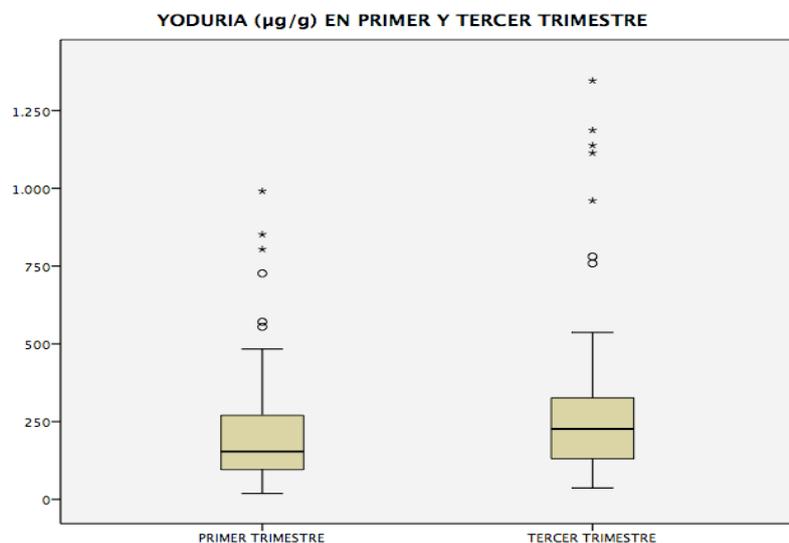
25. EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES DE YODURIA A LO LARGO DE LA GESTACIÓN

Se produjo un incremento en los niveles de yoduria a lo largo de la gestación tanto cuando los valores se expresaron en $\mu\text{g/l}$ como en $\mu\text{g/gCr}$ (tabla 24) aunque la diferencia sólo fue significativa en el segundo de los casos (Gráfico 11).

Gráfico 11. Evolución de los niveles de yoduria en $\mu\text{g/l}$ y en $\mu\text{g/gCr}$ a lo largo de la gestación.



Las líneas y las cajas representan la mediana y el rango intercuartílico y los bigotes el intervalo de confianza al 95%. Comparación primer-tercer trimestre p: NS

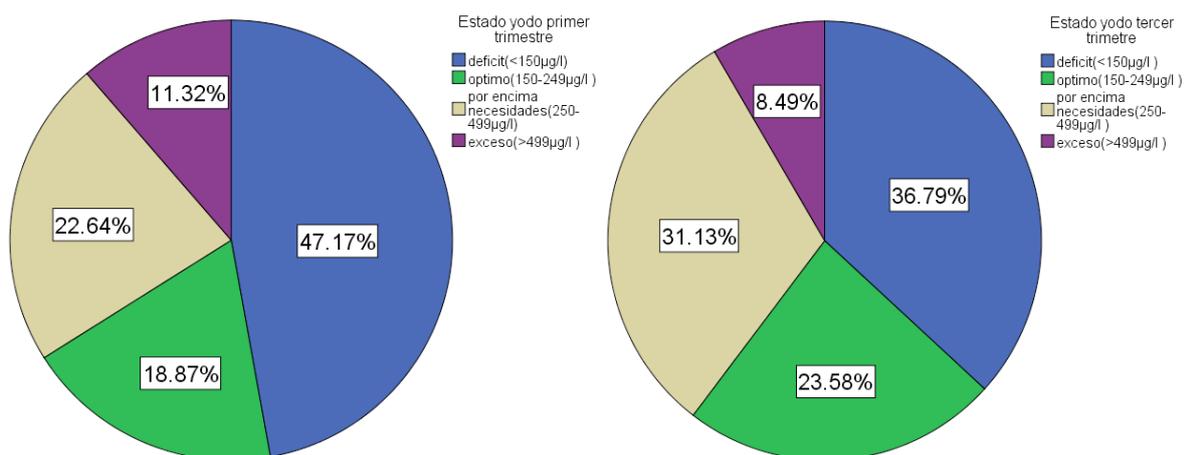


Las líneas y las cajas representan la mediana y el rango intercuartílico y los bigotes el intervalo de confianza al 95%. Comparación primer-tercer trimestre p= 0,013

26. CLASIFICACIÓN DE LAS GESTANTES EN FUNCIÓN DEL ESTADO DE YODACIÓN Y RELACIÓN CON LOS PARÁMETROS DE FUNCIÓN TIROIDEA

La OMS considera que un nivel de yoduria entre 150 µg/l y 249 µg/l es óptimo en la mujer gestante. Niveles inferiores a 150 µg/l se consideran insuficientes, entre 250 y 499 µg/l por encima de las necesidades y superiores a 500 µg/l excesivos. De acuerdo con esta clasificación un 47,17% de las gestantes se encontrarían en un estado deficitario de yodo en el primer trimestre y un 36,79% en el tercero. En el lado opuesto un 22,6% y un 31,13% presentarían unos niveles por encima de las necesidades en el primer y tercer trimestre respectivamente, y un 11,32% y un 8,49% niveles excesivos en primer y tercer trimestre. Sólo el 18,87% en el primer trimestre y el 23,58% en el tercero tuvieron unos niveles óptimos de yoduria según los criterios de la OMS (Gráfico 12).

Gráfico 12. Estado de yodación en primer y tercer trimestre de la gestación.



Cuando categorizamos el estado de yodo en tres grupo, deficitario (inferior a 150 $\mu\text{g/l}$), óptimo (150-249 $\mu\text{g/l}$) y superior a lo necesario (≥ 250 $\mu\text{g/l}$), no apreciamos diferencias significativas en ninguno de los parámetros de función tiroidea en función de pertenecer a uno u otro grupo como puede apreciarse en la tabla 26.

Tabla 26. Parámetros de función tiroidea en función del estado de yodación

ESTATUS YODO	n	Primer trimestre			Tercer Trimestre			
		TSH	T4L	T3L	n	TSH	T4L	T3L
Deficitario	50 (47,1%)	1,88± 1,06	1,06± 0,09	2,97± 0,36	39 (36,7%)	1,96± 0,76	0,87± 0,08	2,95± 0,34
Óptimo	20 (18,8%)	1,43± 0,50	1,07± 0,07	2,94± 0,26	25 (23,5%)	1,95± 0,70	0,89± 0,09	2,92± 0,35
Exceso	36 (33,9%)	1,67± 1,04	1,07± 0,09	2,93± 0,33	42 (39,6%)	1,75± 0,70	0,88± 0,10	2,87± 0,29
p		0,303	0,966	0,869		0,248	0,790	0,556

Los datos se expresan como media \pm DE. $p < 0,05$ considerada significativa.

Deficitario: < 150 $\mu\text{g/l}$; Óptimo 150-249 $\mu\text{g/l}$; Exceso ≥ 250 $\mu\text{g/l}$

27. RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE YODURIA Y LA INGESTA DE ALIMENTOS RICOS EN YODO Y SUPLEMENTO YODADO

De las 106 gestantes en las que se analizó el nivel de yoduria sólo 6 no consumían sal yodada en el tercer trimestre de la gestación y únicamente 4 no estaban tomando un suplemento yodado. Las gestantes que no tomaban un suplemento yodado presentaron

unas medianas de yoduria que se situaron por debajo de las recomendaciones establecidas por la OMS aunque las diferencias no resultaron significativas (190,40 vs 133,24 $\mu\text{g/l}$). En lo que respecta al resto de alimento ricos en yodo ni el pescado ni la leche se asociaron de forma significativa con el nivel de yoduria en nuestra población, aunque el subgrupo de gestantes que consumían menos de una ración diaria de leche presentó una mediana de yoduria que no alcanzó el nivel de yodosuficiencia (tablas 27 y 28).

Los resultados fueron los mismos una vez que se eliminaron del análisis las pacientes que no tomaban suplemento yodado ($n=4$) tanto cuando los resultados de yoduria se analizan en $\mu\text{g/l}$ (tabla 29) cómo cuando se hace en $\mu\text{g/gCr}$ (tabla 30).

Tabla 27. Nivel de yoduria ($\mu\text{g}/\text{l}$) en mujeres gestantes en el tercer trimestre de la gestación en función de la ingesta de alimentos ricos en yodo.

	n	mediana	media	p25	p75	p
Total	106	190,37	258,54	96,44	360,38	
Sal Yodada						
Si	100	190,37	259,33	96,44	364,83	0,795
No	6	220,80	245,33	130,06	385,77	
Suplemento						
Si	102	190,40	263,10	100,25	368,00	0,242
No	4	133,24	142,12	55,51	237,61	
Leche						
< 1ración/día	13	145,93	159,60	76,14	209,40	0,135
1 ración/día	47	203,04	293,05	121,82	418,77	
>1 ración/día	46	190,37	251,23	94,53	355,32	
Pescado						
<1 vez/semana	15	241,10	279,85	88,80	431,50	0,966
1-2 veces/semana	62	190,37	248,17	100,25	360,38	
> 2 veces/semana	29	184,00	269,68	92,63	370,54	

Tabla 28. Nivel de yoduria ($\mu\text{g/gCr}$) en mujeres gestantes en el tercer trimestre de la gestación en función de la ingesta de alimentos ricos en yodo.

	n	mediana	media	p25	p75	p
Total	106	226,44	274,75	130,08	328,63	
Sal Yodada						
Si	100	226,44	275,00	130,63	333,27	0,702
No	6	208,66	270,61	102,31	378,56	
Suplemento						
Si	102	226,44	274,21	130,63	328,63	0,529
No	4	133,28	288,60	68,61	643,90	
Leche						
< 1ración/día	13	228,35	207,28	115,05	228,35	0,499
1 ración/día	47	227,28	258,11	120,03	302,39	
>1 ración/día	46	204,44	310,83	140,98	387,13	
Pescado						
<1 vez/semana	15	204,39	246,78	142,56	346,23	0,537
1-2 veces/semana	62	195,37	263,01	118,16	295,73	
> 2 veces/semana	29	238,87	314,32	132,00	365,03	

Tabla 29. Nivel de yoduria ($\mu\text{g/l}$) en mujeres gestantes que consumen suplemento yodado en el tercer trimestre de la gestación en función de la ingesta de alimentos ricos en yodo.

	n	mediana	media	p25	p75	p
Total	102	190,40	263,10	100,25	368,00	
Sal Yodada						
Si	98	190,40	261,90	96,44	368,00	0,389
No	4	270,92	292,50	164,96	441,61	
Leche						
< 1ración/día	13	145,93	159,60	76,14	209,40	0,104
1 ración/día	46	227,17	298,46	125,63	419,72	
>1 ración/día	43	190,40	256,57	96,44	355,32	
Pescado						
<1 vez/semana	14	264,58	296,67	107,85	434,34	0,910
1-2 veces/semana	59	190,40	251,90	101,52	368,00	
>2 veces/semana	29	184,00	269,68	92,63	370,54	

Tabla 30. Nivel de yoduria ($\mu\text{g/gCr}$) en mujeres gestantes que consumen suplemento yodado en el tercer trimestre de la gestación en función de la ingesta de alimentos ricos en yodo.

	n	mediana	media	p25	p75	p
Total	102	226,44	274,21	130,63	328,63	
Sal Yodada						
Si	98	226,44	277,48	130,63	335,60	0,605
No	4	208,66	193,96	132,64	240,60	
Leche						
< 1ración/día	13	228,35	207,28	115,05	298,54	0,560
1 ración/día	46	228,03	262,26	121,51	307,16	
>1 ración/día	43	204,30	307,23	142,21	382,06	
Pescado						
<1 vez/semana	14	220,81	259,61	151,96	350,05	0,462
1-2 veces/semana	59	189,40	257,96	119,10	293,51	
>2 veces/semana	29	238,87	314,32	132,09	365,03	

28. RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE YODURIA Y LOS PARÁMETROS DE FUNCIÓN TIROIDEA

Se apreció una íntima correlación positiva entre las dos formas utilizadas para determinar la eliminación de yodo en orina ($\mu\text{g/l}$ y $\mu\text{g/g}$), tanto en el primer como en el tercer trimestre de la gestación. La yoduria, cuando su valor se corrigió por los gramos de creatinina, correlacionó negativamente con los niveles de T3L sólo en el tercer trimestre de la gestación ($r=-0,209$; $p<0,01$). No encontramos ninguna otra asociación significativa entre los niveles de yoduria, tanto expresados en $\mu\text{g/l}$ como en $\mu\text{g/g}$, con el resto de parámetros de función tiroidea, ni en el primer ni en el tercer trimestre de la gestación (tabla 31).

Tabla 31: Correlación de los niveles de yoduria y parámetros de función tiroidea en primer y tercer trimestre de la gestación

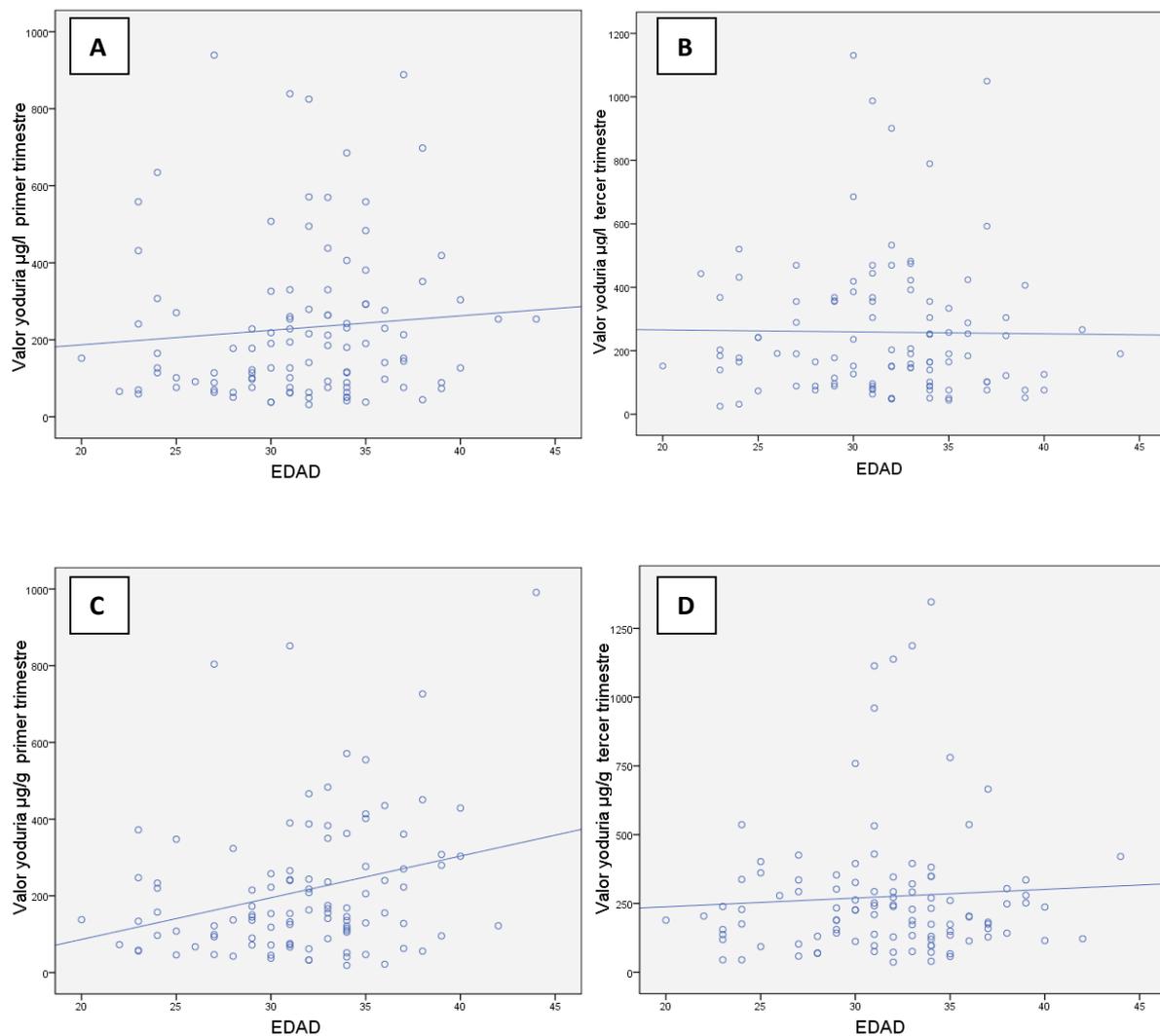
	Primer trimestre	Tercer trimestre
Yoduria ($\mu\text{g/l}$) y TSH	-0,059 ^{NS}	-0,128 ^{NS}
Yoduria ($\mu\text{g/l}$) y T4L	-0,047 ^{NS}	0,008 ^{NS}
Yoduria ($\mu\text{g/l}$) y T3L	-0,068 ^{NS}	-0,109 ^{NS}
Yoduria ($\mu\text{g/g}$) y TSH	-0,114 ^{NS}	-0,178 ^{NS}
Yoduria ($\mu\text{g/g}$) y T4L	0,037 ^{NS}	-0,089 ^{NS}
Yoduria ($\mu\text{g/l}$) y T3L	-0,107 ^{NS}	-0,209 ^{**}
Yoduria ($\mu\text{g/l}$) y Yoduria ($\mu\text{g/g}$)	0,827 [*]	0,736 [*]

NS: no significativo; * $p<0,01$; ** $p=0,032$

29. RELACIÓN DE LOS NIVELES DE YODURIA CON LA EDAD

La edad de las gestantes no correlacionó con los niveles de yoduria cuando se expresó en $\mu\text{g/l}$. Sin embargo, sí se encontró una correlación positiva con el nivel de yoduria expresado en $\mu\text{g/gCr}$ que sólo fue significativa en el primer trimestre (figura 13).

Figura 13: Correlación de la edad con el nivel de yoduria expresado en $\mu\text{g/l}$ (A y B) y en $\mu\text{g/gCr}$ (C y D) en primer y tercer trimestre respectivamente



A: $r = 0,145$; p NS. **B:** $r = -0,068$; p NS. **C:** $r = 0,245$; $p = 0,012$. **D:** $r = 0,019$; p NS

30. RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE YODURIA Y EL HÁBITO TABÁQUICO

En nuestra población no se apreció una relación significativa entre el hábito tabáquico en el primer trimestre y el nivel de yoduria, ni en el primer ni en el tercer trimestre de la gestación (tablas 32 y 33).

Tabla 32: Relación de la yoduria en $\mu\text{g/l}$ en el primer trimestre de la gestación con el hábito tabáquico

Tabaco	n	media	mediana	p25	p75	p
Sí	25	238,67	152,28	90,09	286,15	0,815
No	81	228,18	177,66	76,14	297,85	

Tabla 33: Relación de la yoduria en $\mu\text{g/l}$ en el tercer trimestre de la gestación con el hábito tabáquico

Tabaco	n	media	mediana	p25	p75	p
Sí	25	291,26	191,61	109,13	370,53	0,671
No	81	248,44	184,00	92,63	362,92	

E) DISCUSIÓN

Las hormonas tiroideas juegan un papel fundamental en el individuo desde el período fetal. Las alteraciones de la función tiroidea durante la gestación se han asociado con complicaciones obstétricas y con alteraciones en el desarrollo neurocognitivo de la descendencia (Casey BM, 2005) (Haddow JE, 1999). Las determinaciones plasmáticas de TSH y de las hormonas tiroideas (T4L y T3L) son la principal herramienta para el diagnóstico de dichas alteraciones. Debido a los cambios fisiológicos en la economía tiroidea que se producen en la mujer gestante, los valores de referencia de TSH, T4L y T3L extraídos de población no gestante no reflejan de forma adecuada el grado de función tiroidea durante la gestación y la utilización de valores específicos de dicha población resulta de vital importancia (Glinoeer D, 2010). En ausencia de umbrales específicos de referencia, la Asociación de Endocrinología (ES) (De Groot L, 2012) y la Asociación Americana del Tiroides (ATA) (Stagnaro-Green A, 2011) han recomendado unos valores de TSH entre 0,1-2,5 mUI/l en el primer trimestre, entre 0,2-3,0 mUI/l en el segundo trimestre y entre 0,3-3,0 mUI/l en el tercer trimestre. Estos umbrales han sido aceptados por la mayoría de las sociedades internacionales de Endocrinología (Teng W, 2013). Sin embargo la generalización de estos umbrales ha sido puesta en entredicho dado que pueden no reflejar de forma adecuada la función tiroidea en todas las poblaciones de mujeres gestantes y generar un porcentaje importante de errores de clasificación (Moncayo R, 2015).

En nuestro estudio los intervalos de referencia obtenidos para cada uno de los parámetros de función tiroidea en cada uno de los trimestres de la gestación fueron diferentes de los utilizados por nuestro laboratorio en población adulta no gestante y de los recomendados por las guías para la población gestante.

El umbral superior de la TSH en nuestro estudio fue en cada uno de los trimestres de la gestación superior al umbral recomendado por las guías e inferior al establecido por nuestro

laboratorio para población no gestante. Por otro lado, el umbral inferior fue siempre superior al recomendado por las guías mientras que resultó inferior al referido por nuestro laboratorio en el primer trimestre pero superior en el segundo y tercero. Nuestros resultados no sólo difieren de los recomendados por las guías internacionales si no que también debemos destacar diferencias significativas entre los umbrales referidos en diferentes poblaciones de mujeres gestantes utilizando diferentes técnicas de laboratorio (tabla 33). Una de las posibles causas que pueden explicar estas diferencias es el diferente nivel de yodación de la población incluida en cada estudio debido a la crucial influencia del yodo sobre la función tiroidea. Nuestro estudio es uno de los pocos que establece de forma directa el estado de yodación de su población. La mayoría de ensayos atribuyen el estado de yodación de su población gestante a resultados extraídos de población no gestante, especialmente niños en edad escolar, sin embargo debido a los cambios en el metabolismo del yodo que se producen durante el embarazo, esta extrapolación ha sido recientemente puesta en entredicho (Wong EM, 2011).

Otra posible causa son las diferentes técnicas empleadas. Se ha demostrado previamente que los umbrales de referencia de la función tiroidea durante la gestación no sólo deben ser específicos del embarazo sino también del método de laboratorio. En una misma región la utilización de diferentes ensayos de laboratorio puede llevar a importantes diferencias de clasificación de la función tiroidea durante la gestación (Bliddal S, 2103). Este hecho, aunque importante, no parece el mayor determinante de la variabilidad dado que existen importantes diferencias entre los resultados de diferentes poblaciones realizadas con el mismo ensayo de laboratorio (tabla 34).

Tabla 34. Intervalos específicos de referencia para TSH en cada trimestre de la gestación en función de la población y ensayo

Ensayo laboratorio	País/ región	n	percentiles	Intervalos de referencia TSH (μ UI/ml)		
				Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre
Abbott						
Bocos Terraz et al. 2009	Zaragoza	481	2,5-97,5	0,41-2,63	0,15-2,59	0,28-3,48
Sastre-Marcos et al. 2015	Toledo	335	2,5-97,5	0,27-3,62		
Este estudio. 2015	Cantabria	411	2,5-97,5	0,26-3,95	0,78-3,85	0,71-3,61
Stricker et al. 2007	Suiza	2272	2,5-97,5	0,08-2,82	0,19-2,79	0,30-2,90
La'ulu et al. 2007	USA	3064	2,5-97,5		0,15-3,11	
Gilbert et al. 2008	Australia	2159	2,5-97,5	0,02-2,15		
Roche						
García Guadiana et al. 2010	Cartagena	400	2,5-97,5	0,13-3,71		
Aller Granda et al. 2013	Oviedo	264	2,5-97,5	0,17-4,15		
Díaz-Soto et al. 2014	Valladolid	1156	2,5-97,5	0,27-4,05		
Marwaha et al. 2008	India	541	5,0-95,0	0,6-5,0	0,44-5,78	0,74-5,7
Yu et al. 2010	China	538	2,5-97,5	0,02-3,65	0,36-3,46	0,44-5,04
Monn HW et al. 2014	Korea	769	2,5-97,5	0,01-4,10	0,01-4,26	0,15-4,57
Siemens- Immulite 2000						
Lambert-Messerlian et al. 2008	USA	9562	5,0-95,0	0,12-2,00	0,35-2,77	
Karakosta et al. 2008	Grecia	425	2,5-97,5	0,05-2,53	0,18-2,73	
Siemens- Advia Centaur						
Springer et al. 2008	Rep. Checa	4337	2,5-97,5	0,06-3,67		
Yan et al. 2011	China	827	2,5-97,5	0,03-4,51	0,05-4,50	0,47-4,54
Bayer						
Vila et al. 2010	Cataluña	178	2,5-97,5	0,12-4,75		0,28-4,48
Lombardo Grifol et al. 2013	El Bierzo	219	2,5-97,5	0,49-3,59		
Beckman						
Santiago et al. 2011	Jaén	305	3,0-97,0	0,23-4,18	0,36-3,89	0,30-4,30

El tercer aspecto clave, son los diferentes criterios empleados para definir la que consideramos población de referencia, especialmente la valoración de los valores considerados anormales y descartados a la hora de establecer los umbrales de referencia. En nuestro caso excluimos todas las gestantes que presentaron una TSH superior al umbral superior referido por nuestro laboratorio o inferior a 0,1 mUI/l ,dado que no disponíamos en ese momento de valores de referencia propios. También fueron excluidas del análisis final todas las gestantes con inmunidad tiroidea positiva independientemente de los niveles de TSH. Una selección rigurosa en la inclusión de las pacientes se traducirá en la obtención de unos umbrales de referencia más confiables. Una de las debilidades de nuestro estudio es el no haber valorado mediante ecografía el volumen de la glándula tiroidea dado que la presencia de bocio puede indicar la presencia de una enfermedad tiroidea subyacente. Sin embargo el hecho de que cada gestante incluida en el análisis final haya completado el seguimiento durante toda la gestación confirmando la normalidad de la función tiroidea en tres controles diferentes fortalece la probabilidad de no haber incluido gestantes con alteraciones funcionales tiroideas subyacentes.

La mayoría de los estudios utilizan un diseño transversal y pocos un diseño longitudinal. A nuestro entender somos el primer estudio en nuestro país que establece valores de referencia de los parámetros de función tiroidea en cada uno de los trimestres de la gestación utilizando un diseño longitudinal.

En nuestro estudio, aunque no se han encontrado diferencias en los valores medios de TSH, la amplitud del intervalo de referencia fue menor cuando se realizó un análisis longitudinal que cuando se utilizó un análisis transversal, especialmente en el primer trimestre de la gestación. Esto es debido a que la variación intra-individual de las hormonas tiroideas es menor que la variación inter-individual tanto en población no gestante como gestante.

Además un diseño longitudinal permite mejorar la selección de la muestra de referencia reflejando de una forma más realista los cambios de la función tiroidea durante la gestación y aumentando su valor tanto con fines diagnósticos como terapéuticos (Boas M, 2009). No se apreciaron diferencias entre los dos diseños ni en la media ni en la amplitud de los umbrales en la T4L ni la T3L probablemente debido a la relación logarítmica con la TSH que lleva a que pequeños cambios funcionales en la glándula tiroidea no se manifiesten en la hormonas tiroideas pero se amplifiquen en los niveles de TSH volviéndose más evidentes.

La utilización de umbrales no específicos durante la gestación se asoció con cerca de un 20% de errores diagnósticos en el primer trimestre si utilizamos los umbrales recomendados por las guías internacionales y aproximadamente un 9% si utilizamos los umbrales de nuestro laboratorio no específicos de población gestante. La proporción de errores diagnósticos en nuestro estudio es similar a la descrita previamente por otros autores (Stricker RT, 2007).

La prevalencia de las alteraciones tiroideas clínicas o manifiestas no se ven afectadas por los umbrales diagnósticos que utilizemos, en cambio, encontramos importantes diferencias en lo referente a las alteraciones subclínicas. La utilización en nuestra población de los umbrales propuestos por la ATA, produciría un incremento marcado del hipotiroidismo subclínico que pasaría de una prevalencia real del 6,06% al 23,1% lo que equivaldría a decir que casi dos de cada diez pacientes de nuestra población diagnosticadas de un hipotiroidismo subclínico durante el embarazo con los criterios de la ATA, realmente no padecerían esta alteración. En global, los criterios de la ATA supondrían un incremento en la prevalencia de las alteraciones de la función tiroidea durante la gestación que pasarían de un 12,1% a un 27,0% fundamentalmente a expensas de un incremento en el diagnóstico de

hipotiroidismos subclínicos como ha sido descrito previamente por otros autores (Amouzegar A, 2014).

El uso de los umbrales de referencia de nuestro laboratorio, no específicos de población gestante, no supondría un incremento tan significativo en la prevalencia de alteraciones tiroideas durante la gestación (12,1% vs 13,74%) como lo haría la aplicación de los criterios de la ATA. Sin embargo habría un importante porcentaje de pacientes mal clasificadas con un incremento significativo del hipertiroidismo subclínico que de una prevalencia real del 4,59% pasaría al 9,67% y un infradiagnóstico del hipotiroidismo subclínico que tendría una prevalencia del 2,45% cuando la real es del 6,06%. Dada la asociación del hipotiroidismo subclínico materno con el incremento de riesgo de mortalidad perinatal (Van den Boogaard E, 2011) y las alteraciones neurocognitivas en la descendencia (LaFranchi JE, 2005) resulta de vital importancia disponer de valores específicos de referencia ya que la utilización de umbrales no específicos de la gestación suponen un importante porcentaje de falsos negativos.

Actualmente existe una importante controversia acerca de la necesidad de un cribado universal de la función tiroidea en la mujer gestante frente al cribado selectivo en mujeres de alto riesgo (Vila LL, 2014). El principal argumento en contra del cribado universal es la ausencia de demostración de forma consistente del beneficio del tratamiento con levotiroxina en las pacientes con hipotiroidismo subclínico (Lazarus JH, 2005). Sin embargo, como hemos demostrado en nuestro estudio esta categoría diagnóstica se ve ampliamente influenciada en función de los umbrales diagnósticos que utilizamos. La utilización de umbrales no específicos aumenta el diagnóstico de hipotiroidismos subclínicos en gestantes que realmente no presentan ninguna alteración y por tanto, puede minimizar el probable efecto beneficioso del tratamiento con levotiroxina en este grupo. A nuestro entender el

establecimiento de valores específicos de referencia de la población gestante y del ensayo de laboratorio, resulta el paso inicial e imprescindible para la realización de un cribado universal eficiente de la disfunción tiroidea durante la gestación.

La prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmunitaria con función tiroidea normal puede afectar a entre el 5-20% de las mujeres en edad fértil (Poppe K, 2008). En nuestra población fue del 8%, similar a la descrita por Belmonte (7,7%) (Belmonte S, 2009) o García de Guadiana Romualdo et al. (5,2%) (García de Guadiana Romualdo L, 2010) y menor que la descrita por Bocos et al. (14,77%) (Bocos-Terraz JP, 2009), Stricker et al. (19,8%) (Stricker R, 2007) o Pearce et al. (12,4%) (Pearce EN, 2008). Más recientemente Moreno-Reyes et al. ha descrito una prevalencia inferior del 4,0% (Moreno-Reyes R, 2013). Probablemente estas diferencias se deban a los diferentes ensayos utilizados para la determinación de los anticuerpos dado que existe una amplia variabilidad tanto en sensibilidad como especificidad y la estandarización de su determinación es subóptima (Demers LM, 2003). Otro aspecto a tener en cuenta es el posible efecto del incremento del consumo de yodo como impulsor de la autoinmunidad tiroidea probablemente relacionado con un aumento de la antigenicidad de la tiroglobulina (Latrofa F, 2013), sin embargo la relación entre el yodo y la inmunidad tiroidea es compleja con resultados contradictorios entre los diferentes estudios (Zimmermann MB, 2015).

Como ha sido descrito previamente, las gestantes con autoinmunidad positiva presentaron unos niveles de TSH más elevados en el primer trimestre de la gestación respecto a las gestantes con inmunidad tiroidea negativa, lo que corrobora la necesidad de excluir a estas gestantes para la obtención de los intervalos de referencia (Baloch Z, 2003).

Las alteraciones tiroideas clínicas afectan a menos del 1% de la población de nuestro estudio (0,98% hipotiroidismo y 0,49% hipertiroidismo). Estas prevalencias son similares a las descritas en otras poblaciones yodosuficientes por Casey BM et al. (Casey BM, 2005) O Mannisto T et al. (Mannisto T, 2009) en el caso del hipotiroidismo y por Patil-Sisodia et al. (Patil-Sisodia K, 2010) para el hipertiroidismo.

El hipotiroidismo subclínico es aproximadamente 6 veces más frecuente que el hipotiroidismo clínico afectando al 6,06% de las gestantes de nuestro estudio. Existen diferentes estudios que establecen la prevalencia del hipotiroidismo subclínico durante la gestación y a diferencia de lo que sucede con las alteraciones clínicas, la prevalencia varía ampliamente entre unos y otros. Podríamos dividirlos entre los que refieren prevalencias bajas, inferiores al 2,5%, prevalencias intermedias, entre el 2,5 y el 10% y prevalencias altas, superiores al 10%. Existen fundamentalmente dos motivos que pueden explicar las importantes diferencias entre los diferentes estudios. En primer lugar el diferente grado de yodación de las diferentes poblaciones dado su papel fundamental en las síntesis de las hormonas tiroideas, asociándose tanto su exceso como su defecto con alteraciones en los parámetros de función tiroidea (Zimmermann MB, 2015) y en segundo lugar, probablemente representando la principal causa diferencial, las diferentes definiciones utilizadas para establecer los valores de referencia. En nuestro propio estudio como se ha descrito previamente la prevalencia de hipotiroidismo subclínico oscilaría entre un 6,06%, si utilizamos los umbrales específicos de nuestra población gestante y ensayo, a un 23,11% si utilizamos los criterios propuestos por la ATA y la AES (Tabla 35).

Tabla 35. Prevalencia de hipotiroidismo subclínico en el primer trimestre de la gestación en diferentes poblaciones usando distintas definiciones de los umbrales de referencia

Definición Rangos de referencia	Estado en yodo	Estudio	Prevalencia en el extremo inferior	Estudio	Prevalencia en el extremo superior
Específicos para edad gestacional, población gestante y ensayo	Suficiente	Casey BM. 2005	2,2%	Mannisto T. 2009	4%
		Cleary-Goldman J. 2008	2,5%	Horacek J. 2010	10%
	Deficiencia leve-moderada	Lazarus JH. 2012	2,3%		
Específico para trimestre de gestación, población gestante y ensayo	Suficiente	Li C. 2014	4,0%	Blatt AJ. 2012	15,5%
		Este estudio. 2015	6,0%		
		Karakosta P. 2011	6,8%		
	Deficiencia leve-moderada	Costeira MJ. 2010	1,7%	Moleti M. 2009	10%
				Oguz KA. 2012	11,8%
Recomendaciones ATA y ES	Suficiente	Oken E. 2009	11,3%	Este estudio. 2015	23,1%
		Felipe CL. 2010	15,8%	Li C.2014	28-30%
	Deficiencia leve-moderada	Costeira MJ. 2010	8%	Negro R. 2010	16,6%

Modificada de Chan S y Boelaert K. (2015)

Tanto la TSH como las hormonas tiroideas presentan una evolución dinámica a lo largo de la gestación presentando las principales diferencias entre el primer y los otros dos trimestres de la gestación.

Los niveles de T4L presentan un descenso constante a lo largo de la gestación con los niveles más elevados en el primer trimestre, los más bajos en el tercero y unos valores intermedios en el segundo trimestre siendo las diferencias significativas entre cada uno de los trimestres. Estos resultados están en concordancia con estudios previos longitudinales

tanto en poblaciones yodosuficientes (Brucker-Davis F, 2013) como yododeficientes (Elahi S, 2013) y en estudios transversales (Kurioka H, 2005) pero no con otros donde no se encontraron diferencias entre el segundo y tercer trimestre (Soldin OP, 2004). La razón propuesta para explicar esos niveles más elevados en el primer trimestre es el efecto estimulante de la hCG sobre el tiroides que alcanza su máxima intensidad en esta fase de la gestación para asegurar un adecuado aporte de T4L al feto a través de su paso transplacentario dado que las hormonas de origen materno son la única fuente de hormonas tiroideas para el feto durante esta fase de la gestación (Pop VJ, 1999).

Los niveles maternos bajos de T4L (inferiores al percentil 5) con unos niveles de TSH dentro de la normalidad, denominado hipotiroxinemia aislada, se han asociado con alteraciones neurocognitivas en la descendencia en estudios tanto en áreas yodosuficientes (Julvez J, 2013) (Pop VJ, 2003) como yododeficientes (Berbel P, 2009) pero no en otros con un correcto estado de yodación (Oken E, 2009). Unos niveles bajos de T4L pueden indicar un déficit relativo de yodo durante la gestación de manera que la prevalencia de hipotiroxinemia se incrementa de forma considerable en situaciones de yododeficiencia (Moleti M, 2009). Entre nuestra población de estudio 17 mujeres (4,67%) cumplieron en el primer trimestre los criterios de hipotiroxinemia lo que significa una prevalencia ligeramente superior a la descrita por Casey BM et al (Casey BM, 2007) o Shan ZY et al. (Shan ZY, 2009) en otras regiones yodosuficientes con prevalencias del 2,3% y el 3,7% respectivamente aunque inferior a la descrita en zonas con déficit leve-moderado de yodo donde puede llegar a afectar al 8% de las gestantes (Gowachirapant S, 2014). Las pacientes con hipotiroxinemia en el primer trimestre presentaron también unos niveles de T4L más bajos en el segundo y tercer trimestre de la gestación respecto al resto de gestantes y además mostraron unos niveles más elevados de TSH tanto al inicio como al final de la

gestación lo que hace pensar en una incapacidad de la glándula tiroidea de estas gestantes para adaptarse a una etapa de mayor demanda de producción de hormonas tiroideas. Este hecho se produjo a pesar de que 15 de las 17 gestante hipotiroxinémicas tomaban algún suplemento yodado. Por tanto, es posible que la hipotiroxinemia refleje una fase muy temprana de insuficiencia tiroidea desenmascarada en una fase de alta demanda como es la gestación. Las implicaciones clínicas y la necesidad de tratamiento de esta entidad continúan siendo uno de los grandes retos en el manejo de las alteraciones tiroideas en la mujer gestante. Sólo un estudio ha evaluado la implicaciones de tratar a las mujeres con hipotiroxinemia aislada sin encontrar diferencias en el desarrollo neurocognitivo de la descendencia a los tres años de edad (Lazarus JH, 2012).

Tanto las gestantes con hipotiroxinemia como las gestantes sin hipotiroxinemia presentaron un descenso significativo de los niveles de T4L a lo largo de la gestación, a pesar de que la inmensa mayoría utilizaba sal yodada, un suplemento yodado o los dos. De hecho no se encontró ninguna correlación entre los niveles de T4L y de yoduria. Por tanto este descenso de la T4L parece corresponder a un proceso fisiológico del embarazo no relacionado con la ingesta de yodo (Brucker-Davis F, 2013). La disposición de unos valores específicos de referencia resulta fundamental para establecer un correcto diagnóstico de la hipotiroxinemia y evitar potenciales errores de clasificación.

En nuestro estudio los niveles de T3L más elevados, como los de T4L, se objetivan el primer trimestre de la gestación para descender posteriormente y mantenerse estables entre el segundo y el tercer trimestre. El descenso de los niveles de T3L a lo largo de la gestación puede ser un evento fisiológico para permitir la conservación de energía en un período de alta demanda metabólica como es el embarazo. De hecho, el descenso de las hormonas tiroideas durante la gestación, contribuye al ahorro de energía de forma significativa (Lof M,

2005). Otro motivo propuesto para explicar el descenso de los niveles de T3L es el incremento en la producción de rT3 similar a lo que sucede en el síndrome del eutiroideo enfermo (Berghout A, 1994). Sin embargo, en nuestro estudio, no encontramos diferencias significativas entre el segundo y el tercer trimestre al igual que habían descrito previamente Santiago et al. (Santiago P, 2010) y a diferencia de Elahi S et al. (Elahi S, 2013) y Glinoeer et al. (Glinoeer D, 1990) que encontraron un incremento de los niveles de T3L entre el segundo y el tercer trimestre o de Marwaha et al. (Marwaha RK, 2008) y Bocos-Terraz et al. (Bocos-Terraz JP, 2009) que no apreciaron diferencias significativas en los niveles de T3L entre ninguno de los trimestres. Estas discrepancias pueden ser explicadas por el diferente estado de yodación de las mujeres gestantes residentes en diferentes áreas geográficas. El tiroides materno responde al déficit de yodo priorizando la síntesis de T3 en detrimento de T4 que requiere un mayor número de átomos de yodo. Este hecho puede evitar el descenso o incluso producir un incremento en los niveles de T3L en situaciones de yododeficiencia. La estabilización de los niveles de T3L a partir del segundo trimestre entre las gestantes de nuestro estudio puede ser reflejo de forma indirecta de un correcto estado de yodación. La correlación negativa entre la relación yodo-creatinina y la T3L en el tercer trimestre de la gestación puede apoyar esa teoría.

Unos niveles de TSH bajos en el primer trimestre es un hallazgo frecuente en la mayoría de estudios sobre la función tiroidea en la gestación. Las elevadas concentraciones de hCG en este período explican en gran medida este hallazgo que también es descrito en nuestro estudio. No apreciamos diferencias entre el segundo y el tercer trimestre al igual que Soldin et al. en Suecia (Soldin OP, 2004) y a diferencia de Wang et al. en China (Wang QW, 2011), Bocos-Terraz et al. en España (Bocos-Terraz JP, 2009), Elahi et al en Pakistán (Elahi S, 2013) o Moon et. al en Korea (Moon HW, 2015) que describieron un ascenso continuo de

los niveles de TSH o Kurioka et al. en Japón (Kurioka H, 2005) que describió un descenso entre el segundo y el tercer trimestre. El factor decisivo que puede explicar estas circunstancias es la diferencia en la ingesta de yodo entre las diferentes poblaciones.

En nuestra encuesta, realizada en el primer trimestre de la gestación, una de cada cinco embarazadas reconocían el consumo habitual de tabaco. Esta cifra resulta muy similar a la descrita previamente entre la población gestante de nuestro país tanto en trabajos publicados con datos previos a la ley 28/2005 de medidas sanitarias frente al tabaquismo (Martínez-Frías ML, 2005) como con datos posteriores a la ley (Rojas Villegas J, 2011). La situación resulta especialmente preocupante dado que a pesar de la tendencia general hacia un menor consumo de tabaco en la población española este descenso es mucho menos pronunciado entre las mujeres y especialmente entre las mujeres en edad fértil (Informe del Sistema Nacional de Salud, 2012).

El consumo de cigarrillos afecta a la función tiroidea aumentando el riesgo de enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto o tiroiditis postparto (Vestergaard P, 2002). Incluso se ha asociado el consumo de cigarrillos con el desarrollo de bocio (Christensen SB, 1984) aunque esta asociación puede verse influenciada por el consumo de yodo (Vejbjerg P, 2008). Por el contrario, la prevalencia de anticuerpos anti-tiroideos, especialmente los anticuerpos anti-tiroglobulina parece ser inferior entre los fumadores (Mehram L, 2012). Los estudios previos realizados en gestantes han mostrado la asociación entre el hábito tabáquico y unos niveles más elevados de T3L (Shields B, 2009) (Männistö T, 2012). Los efectos sobre la TSH y la T4L son más heterogéneos, algunos estudios no han encontrado ninguna asociación entre el hábito tabáquico y la TSH (Pearce EN, 2008) (Pearce EN, 2010) o la T4L (Shields B, 2009) (McDonald SD, 2008), mientras que en otros se ha asociado con una TSH más baja

(McDonald SD, 2008) (Shields B, 2009) o una T4L más baja (Pearce EN, 2008) (Pearce EN, 2010) (Männistö T, 2012) entre las fumadoras. En nuestro estudio la función tiroidea también se ve influida por el hábito tabáquico. Las gestantes fumadoras presentaron unos niveles significativamente más bajos de T4L en el primer trimestre y más elevados de T3L en el primer y segundo trimestre de la gestación. La TSH media resultó más elevada entre la población fumadora en todos los trimestres aunque esta diferencia no fue significativa. No apreciamos ninguna relación entre el hábito tabáquico y el nivel de yoduria ni en el primer ni en el tercer trimestre de la gestación.

Existen dos principales mecanismos que pueden explicar la influencia del tabaco sobre la función tiroidea, en primer lugar el tiocianato, un tóxico del humo del cigarro, que puede bloquear el transporte de yodo al interior de la glándula tiroidea y ocasionar un déficit de yodo intraglandular, por tanto el efecto del tiocianato sería especialmente severo en casos de déficit de yodo (Fukayama H, 1992). Nuestra población consume suplementos yodados de forma mayoritaria que podrían minimizar los efectos del tiocianato aunque, dado que en el primer trimestre de la gestación se alcanzan los niveles más elevados de síntesis de T4L y por tanto los requerimientos más elevados de yodo por parte de la glándula tiroidea materna, este efecto nocivo puede volverse más evidente en esta fase y manifestarse con unos niveles de más bajos T4L entre las gestantes fumadoras en este período precoz. En segundo lugar, es posible que la nicotina y otros componentes del tabaco puedan tener un efecto leve sobre la secreción de las hormonas tiroideas y sobre la actividad de las desyodasas, especialmente la desyodasa tipo 2 que se encarga de convertir la T4 en T3 en los tejidos (Gondou A, 1999). Un incremento en la actividad de la desyodasa tipo 2 debido al efecto estimulante de la nicotina ocasionaría un aumento en la transformación periférica de T4 en T3 y explicaría el incremento de T3L durante el primer y segundo trimestre de la

gestación entre las embarazadas fumadoras de nuestro estudio. La ausencia de diferencias en el tercer trimestre podría deberse a un abandono del tabaquismo durante la gestación, hecho no registrado en el estudio pues la encuesta sólo se realizó en la primera visita gestacional. En cualquier caso la magnitud del efecto del hábito tabáquico sobre la función tiroidea parece escaso y las consecuencias clínicas de dicho efecto es uno de los aspectos que se mantienen en el campo de la incertidumbre.

Dado que más del 90% del yodo ingerido aparece en la orina, la mediana del yodo eliminado en la orina (UIC) en $\mu\text{g/l}$ es un excelente indicador de la ingesta reciente de yodo (Zimmermann MB, 2008) y según la OMS la mejor manera de definir el estado de yodación de una población. En general, 30 muestras de orina de una población determinada son suficientes para establecer su estado de yodación (Espada Sáenz-Torre M, 2008), por lo que para definir el estado de yodación de nuestra población aleatorizamos de la muestra total a 106 mujeres en las que se determinó la yoduria en una muestra de la primera orina de la mañana tanto en el primer como en el tercer trimestre.

En la mujer gestante tres factores producen un incremento significativo en los requerimientos de yodo con el fin de mantener el eutiroidismo, el paso de T4 materna al feto, la transferencia directa de yodo para la síntesis de sus propias hormonas y el incremento del aclaramiento renal de yodo que se produce durante la gestación (Glinoe D, 2004). Por este motivo la OMS recomienda una ingesta de 250 μg de yodo en la mujer gestante y considera una UIC inferior a 150 $\mu\text{g/l}$ como insuficiente, entre 150-249 $\mu\text{g/l}$ adecuada, entre 250-499 $\mu\text{g/l}$ por encima de los requerimientos y mayor o igual a 500 $\mu\text{g/l}$ excesiva (WHO, 2007 a). De acuerdo con esta clasificación nuestra población puede catalogarse de yodosuficiente tanto en el primer como en el tercer trimestre de la gestación dado que la mediana de yoduria fue de 171.31 $\mu\text{g/l}$ y 190,37 $\mu\text{g/l}$ respectivamente. Sólo 7

gestantes (6,6%) en el primer trimestre y 5 en el tercero (4,7%) presentaron yodurias inferiores a 50 µg/l. Además, ninguna gestante en el primer trimestre y sólo 2 en el tercero (1,88%) presentaron valores excesivos superiores a 1000 µg/l. Por tanto y, aunque como era esperable, la distribución de la yoduria se alejó claramente de la normalidad no apreciamos una alta frecuencia de valores extremos. Esta situación de yodosuficiencia entre las mujeres gestantes también ha sido referida en otras regiones de nuestro país por otros autores como Vila L et al. en Cataluña (Vila L, 2010) o por Menéndez Torre E et al en Oviedo (Menéndez Torre E, 2014). Sin embargo no por otros como Aguayo A et al. en el País Vasco (Aguayo A, 2013), Domínguez I et al. en Málaga (Domínguez I, 2003) o Rodríguez I et al. en Vigo (Rodríguez I, 2001), dónde las gestantes presentaron una mediana de yoduria por debajo de los 150 µg/l. Muy probablemente estas variaciones en el estado de yodación de las gestantes de diferentes áreas se deban a las diferencias en la ingesta de alimentos ricos en yodo y especialmente de suplementos yodados entre las gestantes incluidas en cada estudio.

Un aspecto a destacar es que a pesar de que nuestra población es yodosuficiente en función a la mediana de yoduria y presenta un elevado porcentaje de consumo de sal yodada y de suplementos yodados, un 47,17% de las gestantes en el primer trimestre y un 36,79% en el tercero mostraron una yoduria inferior a 150 µg/l. Este porcentaje, aunque elevado, resulta similar al descrito en otras poblaciones de gestantes yodosuficientes de Oviedo donde un 20,5% de las que afirmaron tomar un suplemento yodado presentaron una yoduria inferior a 150 µg/l mientras que la cifra ascendía al 51,8% entre las que no lo tomaban (Menéndez Torre et al, 2014) o de la región del Pirineo catalán donde el 37,4% de las gestantes presentaron una cifra inferior a los 150 µg/l (Vila et al, 2010). No existe una fácil explicación a esta situación pero puede reflejar la gran complejidad del metabolismo del yodo durante la

gestación. Por otro lado la yoduria refleja la ingesta del mineral en un período corto anterior a la toma de la muestra por lo que constituye el examen más específico de una ingesta reciente y no refleja el estado de las reservas del nutriente; en definitiva, no aporta información completa acerca del estado nutricional del individuo pero es un adecuado indicador en una población determinada. Por último, hay que tener en cuenta que puede existir una importante variabilidad en el grado de adherencia al consumo del suplemento yodado durante la gestación.

La confirmación del estado de yodación en nuestra población de mujeres gestantes es una de las fortalezas de nuestro estudio a la hora de establecer los valores de referencia de los parámetros de función tiroidea. En ausencia del conocimiento sobre el estado de yodación es difícil asegurar que los intervalos obtenidos reflejen de forma adecuada la función tiroidea normal en la población gestante. La mayoría de los estudios previos que definen valores de referencia de los parámetros de función tiroidea durante la gestación definen el estado de yodación en base a los datos extraídos de la población general, sin embargo la complejidad del metabolismo del yodo durante la gestación hacen que los datos de yoduria obtenidos de población no gestante no reflejen de forma adecuada el estatus de yodación de la mujer gestante y sean necesarios datos específicos para definir de forma adecuada su situación (Wong EM, 2011).

Varios estudios han determinado la evolución de la eliminación de yodo en la orina a lo largo de la gestación tanto en áreas yodo-suficientes de Suecia (Elnagar B, 1998), Suiza (Brander L, 2003), España (Álvarez-Pedrerol M, 2009), Irán (Ainy E, 2007), Sri Lanka (Smyth PP, 2005) o Japón (Fuse Y, 2011), cómo en áreas con déficit leve-moderado de Irlanda (Smyth PP, 1997), Francia (Caron P, 1997), Sudán (Elnagar, B, 1998) o Tasmania (Stilwell G, 2008). En nuestro estudio la eliminación de yodo en orina tuvo una tendencia a ser mayor en el

tercer trimestre respecto al primero probablemente en relación con el aumento de consumo de sal yodada y suplementos yodados en nuestra población y reflejando un aporte suficiente para satisfacer el incremento en las demandas de yodo que se produce con el avance de la gestación (Lieberman CS, 1998). Estos resultados son similares a los descritos por Smyth PP et al. en el Reino Unido (Smyth PP, 1997), por Álvarez-Pedrerol et al. en España (Álvarez-Pedrerol M, 2009) y por Kung AW et al. en Hong Kong (Kung AW, 2000). Sin embargo, no encontraron cambios en los niveles de yoduria a lo largo de la gestación ni Caron P et al. en Francia (Caron P, 1997), ni Elnagar B et al. en Suecia ni Sudán (Elnagar B, 1998), mientras que detectaron un descenso en los niveles de yoduria a lo largo de la gestación Brander L et al en Suiza (Brander L, 2003), Ainy E et al. en Irán (Ainy E, 2007), Smyth PP et al en Sri Lanka (Smyth PP, 2005) y Fuse Y et al. en Japón (Fuse Y, 2011). El incremento en la transferencia de yodo desde el compartimento materno al feto con la progresión de la gestación puede ocasionar un descenso de los niveles de yoduria, sin embargo, las diferencias en los aportes de yodo especialmente en forma de sal yodada o suplementos yodados parece la causa más evidente que puede explicar las divergencia de resultados entre los estudios referidos.

Los problemas en la función tiroidea relacionados con el déficit de yodo (hipotiroidismo, bocio nodular, hipertiroidismo) son bien conocidos dado que ha sido un problema de salud pública que ha afectado a gran parte de la población mundial (Zimmermann MB, 2015). En el extremo contrario, el exceso de yodo es altamente infrecuente en relación con el uso de las fuentes dietéticas; sin embargo, la universalización de los suplementos yodados durante la gestación pueden poner en riesgo a la mujer gestante, y las alteraciones en la función tiroidea asociados a un exceso de yodo no están tan claramente establecidos (Prete A, 2015). En un trabajo previo realizado en mujeres gestantes, aquellas con una ingesta

excesiva de yodo (mediana de yoduria 1240,7 $\mu\text{g/l}$) presentaron unos niveles más elevados de TSH y una mayor prevalencia de hipotiroidismo subclínico que las pacientes con una ingesta adecuada de yodo (mediana de yoduria de 217,06 $\mu\text{g/l}$), tanto en pacientes con inmunidad tiroidea positiva como negativa (Sang Z, 2012). En nuestro estudio, en el que todas las gestantes tenían una función tiroidea normal y negatividad en los anticuerpos antitiroideos, aquellas con una ingesta de yodo por encima de las necesidades no presentaron diferencias significativas en ninguno de los parámetros de función tiroidea respecto a las gestantes con una ingesta óptima ni en el primer ni en el tercer trimestre de la gestación. La diferencia con el estudio de Sang et al. puede deberse al diferente nivel de yodación dado que, mientras la mediana de yoduria en la población china con exceso de yodo era superior a 1000 $\mu\text{g/l}$, la mediana de yoduria entre las gestantes de nuestro estudio con una ingesta excesiva fue de 659,88 $\mu\text{g/l}$ en el primer trimestre y 789,77 $\mu\text{g/l}$ en el tercero, significativamente inferiores a la del estudio chino. En realidad ninguna paciente de nuestro estudio en el primer trimestre y sólo dos en el tercero presentaron cifras superiores a los 1000 $\mu\text{g/l}$. Es importante destacar que de nuestro estudio fueron excluidas todas las gestantes con alteraciones funcionales tiroideas o con inmunidad tiroidea positiva. Es posible que estas gestantes puedan ser más vulnerables a los efectos de una ingesta inadecuada de yodo, sin embargo la mayoría de las gestantes sin alteraciones tiroideas de base, son capaces de tolerar cantidades de yodo discretamente superiores a las actualmente recomendadas sin desarrollar efectos adversos aparentes sobre la función tiroidea materna. Como limitación de nuestros hallazgos debemos destacar que el número de gestantes incluidas en cada grupo en función de estado de yodación, puede no ser suficiente para alcanzar la potencia necesaria, lo que podría condicionar la significación y que quizá si exista una diferencia que no detectamos o al menos no podemos excluirla totalmente.

La relación entre los niveles de yoduria y los parámetros de función tiroidea es una relación compleja debido a los importantes cambios que se producen durante el embarazo tanto en la síntesis de las hormonas tiroideas como en el metabolismo del yodo. En nuestra población no apreciamos una correlación entre los niveles de yoduria y los valores de TSH y T4L como en la mayoría de estudios previos. Sin embargo sí apreciamos una correlación negativa entre la yoduria y los niveles de T3L, relación que alcanzó significación en el tercer trimestre cuando los valores de yoduria se corrigieron por los gramos de creatinina. Esta relación puede obedecer a un mecanismo adaptativo de la glándula tiroidea que en una situación de carencia de yodo prioriza la síntesis de T3 frente al de T4 como mecanismo de ahorro de yodo dado que, en la primera sólo se utilizan tres átomos de yodo frente a los cuatro que requiere la T4.

Las dos formas de expresar el valor de la yoduria ($\mu\text{g/l}$ y $\mu\text{g/g}$) presentan una buena correlación tanto en el primer como en el tercer trimestre. Sin embargo sólo el valor corregido por los gramos de creatinina presentó una correlación positiva con la edad. Puede que esto se deba a la disminución del aclaramiento de creatinina asociado a la edad de modo que la relación yodo/creatinina en caso de poblaciones con baja excreción de creatinina puede no ser un buen reflejo de la ingesta de yodo sobrestimando su ingesta (Greenblat DJ, 1975).

Las principales fuentes dietéticas de yodo están representadas por la sal yodada, la leche y productos lácteos en general y el pescado.

Según la OMS el consumo de sal yodada es el mecanismo más eficiente para erradicar los trastornos por déficit de yodo. Las mujeres embarazadas, las que dan lactancia y los niños son los grupos de población más sensibles al déficit de yodo. El 90% de los hogares deben

consumir de forma habitual sal yodada para considerar que existe una adecuada ingesta de yodo en la población (WHO, 2007 b). En España disponemos de sal yodada desde el año 1983 sin embargo, su consumo dista mucho de las recomendaciones anteriormente referidas y con una amplia variabilidad en función de las diferentes áreas geográficas (Soriguer F, 2012). Entre las mujeres gestantes de nuestro estudio sólo el 38,2% referían consumir de forma habitual sal yodada en el primer trimestre de la gestación, un porcentaje muy inferior al idóneo para garantizar un aporte dietético adecuado de yodo. Las gestantes de nuestra área presentan un consumo de sal yodada inferior al referido en otras zonas tanto en población gestante (Menéndez Torre E, 2014) como población adulta no gestante (Soriguer F, 2012) o población infantil (Vila L, 2012). La causa más probable de esta diferencia es la ausencia en nuestra comunidad autónoma de programas orientados a la promoción del consumo de sal yodada entre la población. Tras la primera visita gestacional en la que se recomendó de forma universal el uso de la sal yodada, más del 90% de las gestantes afirmaban consumirla en el tercer trimestre lo que confirma que con una adecuada promoción puede incrementar de forma considerable el uso de sal yodada. Es más, el único de los factores analizados que se asoció con un mayor consumo de sal yodada fue el haber tenido algún embarazo previo, probablemente por haber recibido durante el seguimiento de la gestación anterior la recomendación de consumir dicha sal. Sin embargo las campañas de educación para el consumo de sal yodada corren el riesgo de no ser efectivas si no se mantienen en el tiempo, como sucede en algunas regiones donde tras 20 años del inicio de programas públicos para erradicar el déficit de yodo sólo el 11% de las mujeres gestantes referían consumir sal yodada (Álvarez-Pedrerol M, 2010). Este hecho es especialmente preocupante cuando se ha demostrado que el uso prolongado de sal yodada reduce el riesgo de alteraciones tiroideas durante la gestación (Moleti M, 2008).

En nuestro estudio, a pesar de que la sal yodada es una clara fuente de yodo, su consumo no se asoció de forma significativa con el nivel de yoduria entre las gestantes en el tercer trimestre de la gestación. Este hecho ya había sido descrito previamente por Álvarez-Pedrerol et al. (Álvarez-Pedrerol M, 2010) y la causa más probable es que la valoración del consumo de sal yodada, como en nuestro trabajo, se realiza de una forma cualitativa sin cuantificar la cantidad diaria de sal yodada consumida que puede variar de forma considerable entre cada gestante y condicionar de esta manera la cantidad de yodo presente en la orina.

La leche y los productos lácteos son la principal fuente dietética de yodo en determinadas regiones debido principalmente a la obligatoriedad de la fortificación con yodo del pienso del ganado (Girelli ME, 2004) (Remer T, 2006). En nuestro país se ha producido un incremento significativo del contenido de yodo en la leche de vaca en los últimos años y representa una importante fuente dietética de yodo tanto en población general (Soriguer F, 2010) como en población gestante (Álvarez-Pedrerol M, 2010). Sin embargo, no existe una regulación sobre el contenido de yodo en la leche de vaca lo que puede ocasionar importantes variaciones en el contenido de yodo entre diferentes muestras (Soriguer F, 2010). En nuestro estudio, el consumo de leche no correlacionó de forma significativa con el nivel de yoduria en el tercer trimestre de la gestación. Este resultado puede explicarse por varias circunstancias, en primer lugar un 94,33% de las gestantes en las que se determinó la yoduria consumían sal yodada y dado que no se cuantificó la cantidad consumida por cada una puede suponer un sesgo importante a la hora de interpretar el efecto del consumo de leche. En segundo lugar no se analizó el contenido en yodo de la leche consumida que puede variar de forma considerable en función del tipo de leche e incluso de la estación del año (Soriguer F, 2010). Y en tercer lugar el consumo de leche en nuestra población fue moderado dado que sólo el

17,5% de las gestantes de nuestro estudio referían consumir más de dos raciones de leche al día. Por tanto, aunque la leche es actualmente una importante fuente dietética de yodo la ausencia de obligatoriedad en nuestro país en lo que respecta a la fortificación del forraje del ganado con yodo y de una regulación sobre el contenido mínimo de yodo en la leche la convierte en una fuente poco confiable para asegurar un correcto estado de yodación.

La única fuente natural de yodo de la dieta son los pescados marinos y otros productos de la mar (Julshamn K, 2001). Nuestro país se ha caracterizado por un alto consumo de productos del mar aunque se ha producido un pequeño descenso en el consumo de pescado fresco y marisco en los últimos años (Informe del consumo de alimentos en España, 2014). Actualmente se recomienda consumir pescado durante la gestación 2 o 3 veces por semana en función al efecto beneficioso del pescado sobre el desarrollo neurocognitivo de la descendencia ya que no existe una recomendación de consumo en función del aporte de yodo (Starling P, 2015). En nuestro estudio cerca de un 20% de las gestantes consumen cantidades de pescado inferiores a las recomendadas y aproximadamente un 60% realizan un consumo en el límite inferior de la recomendación. El consumo de pescado se asoció de forma lineal con el nivel de estudios con los mayores consumos entre las gestantes con un nivel educativo alto y no se asoció de forma significativa con el nivel de yoduria en el tercer trimestre de la gestación. Estos resultados son similares a los presentados por Álvarez-Pedrerol et al. (Álvarez-Pedrerol M, 2010) que no encontraron una asociación entre la frecuencia de consumo de pescado y el valor de la yoduria en mujeres gestantes. Es probable que esta ausencia de relación se deba a que son necesarios consumos mayores de pescado para apreciar una influencia en la yoduria; por otra parte, no todos los pescados presentan el mismo contenido en yodo y en nuestra encuesta identificábamos la frecuencia semanal de consumo de pescado pero no el tipo de pescado que también puede resultar

fundamental para esclarecer la cantidad de yodo aportada por este alimento. Por último, el efecto de confusión del consumo de sal yodada es uno de los principales impedimentos a la hora de cuantificar la influencia de diferentes alimentos en el nivel de yoduria y la alta frecuencia de consumo de sal yodada entre nuestra población acentúa esta situación.

Existe una importante controversia entre los defensores de la utilización de forma universal de un suplemento farmacológico yodado durante la gestación (Donnay S, 2014) que consideran que las fuentes dietéticas de yodo no son suficientes para alcanzar los niveles mínimos recomendables en una población con alto riesgo de presentar déficit de yodo como son las gestantes, y los defensores de una suplementación selectiva sólo en aquellas gestantes de alto riesgo según los cuales el uso rutinario de sal yodada junto con el consumo diario de productos ricos en yodo, especialmente los lácteos, sería suficiente para alcanzar la ingesta recomendada durante la gestación evitando los posibles efectos adversos de una ingesta excesiva (Jalón M, 2012).

El consumo de algún suplemento farmacológico yodado es claramente mayoritario entre las gestantes incluidas en nuestro estudio. En el primer trimestre más del 70% de las embarazadas referían consumir un suplemento yodado y este porcentaje alcanzaba el 97% en el segundo y tercer trimestre respectivamente. Este hecho refleja una amplia adherencia al protocolo de atención al embarazo y el puerperio de nuestra comunidad autónoma en el que se recomienda el uso de un suplemento farmacológico yodado de forma universal desde un mes antes de la gestación hasta la finalización de la lactancia (Protocolo de atención al embarazo y puerperio, 2007).

Sólo 4 (3,7%) de las 106 gestantes en la que se determinó la yoduria en el tercer trimestre no consumían algún suplemento yodado. Aunque el número es pequeño fue el único de los

subgrupos analizados que presentó una mediana de yoduria por debajo de las recomendaciones de la OMS, 133,24 $\mu\text{g/l}$ frente a los 190,40 $\mu\text{g/l}$ de las gestantes que sí consumían algún tipo de suplemento yodado. El resto de subgrupos analizados en función del consumo de sal yodada, leche o pescado presentaron en todos los caso un nivel óptimo de yodación salvo el subgrupo que tomaba menos de una ración diaria que se quedó muy cerca de alcanzar la suficiencia (145,93 $\mu\text{g/l}$). Por tanto el uso de un suplemento yodado es una forma eficiente de alcanzar un grado óptimo de yodación durante la gestación y la no utilización del mismo aumenta el riesgo de presentar un déficit de yodo en el tercer trimestre del embarazo.

Como hemos referido previamente, la mayoría de las gestantes de nuestro estudio consumían algún suplemento yodado. El uso o no de estos suplementos no se asoció con cambios significativos en ninguno de los parámetros de función tiroidea en ninguno de los trimestres de la gestación. Nuestros resultados son similares a los de Romano R et al. (Romano R, 1991), Liesenkotter KP et al. (Liesenkotter KP, 1996) o Santiago P et al. (Santiago P, 2013) que no encontraron diferencias significativas en los valores de TSH entre las gestantes que consumían suplementos yodados y las que no lo hacían. Sin embargo son diferentes de los referidos Rebagliato M et al. (Rebagliato M, 2010) donde el consumo de 200 μg de un suplemento yodado se asoció con un incremento en los niveles de TSH maternos. La clave en estas diferencias puede estar en el momento de inicio de la suplementación ya que, un aporte próximo a la gestación puede producir un bloqueo transitorio de la glándula tiroidea y una elevación de los niveles de TSH (Moleti M, 2011). De acuerdo con estos resultados, en nuestro estudio, las gestantes que en la primera visita gestacional referían consumir un suplemento yodado durante más de 2 meses presentaron unos niveles de TSH significativamente más bajos en el primer trimestre que las que

iniciaron el consumo con menos de 2 meses de antelación a la gestación. Los niveles de TSH también fueron más bajos en el segundo y tercer trimestre entre las gestantes con un inicio precoz del suplemento aunque en este caso las diferencias no resultaron significativas frente a las que iniciaron un consumo más retardado. Este hecho apoya la teoría de un aturdimiento agudo pero transitorio de un aporte extra de yodo sobre la glándula tiroidea materna que puede traducirse en un incremento de los niveles de TSH sin afectar ni a la T4L ni a la T3L. Hasta la fecha no existe una evidencia clara de que esta elevación transitoria de los niveles de TSH asociados al inicio del suplemento yodado una vez iniciada la gestación se asocie a una mayor morbilidad maternofetal, sin embargo, dada la importancia de las hormonas tiroideas maternas durante la gestación y especialmente en el primer trimestre parece recomendable iniciar la toma del suplemento yodado al menos con dos meses de antelación a la gestación para evitar este efecto de aturdimiento sobre la glándula tiroidea.

En resumen, la población gestante de nuestro estudio es una población yodosuficiente en función a su mediana de yoduria. Ninguna de las fuentes de yodo analizadas (sal yodada, leche, pescado y suplemento yodado) se asociaron de forma significativa con el nivel de yoduria en el tercer trimestre de la gestación, muy probablemente debido al amplio consumo de sal yodada. La falta de cuantificación de su consumo supone una limitación importante a la hora de valorar el efecto de las diferentes fuentes sobre el estado de yodación. Sin embargo, sólo el pequeño subgrupo que no consumían suplementos yodados y las que tomaban menos de una ración diaria de leche presentaron una mediana de yoduria en el rango de la yododeficiencia ($< 150 \mu\text{g/dl}$), aunque en los dos casos se quedaron muy cerca de alcanzar la yodosuficiencia. Ni el exceso, ni el déficit moderado de yodo se asoció con cambios significativos en los parámetros de función tiroidea entre las gestantes con función tiroidea normal e inmunidad tiroidea negativa. Sería necesario incluir

un mayor número de gestantes para confirmar o descartar definitivamente este hallazgo. Sin embargo, el inicio del suplemento yodado con menos de dos meses de antelación al inicio de la gestación se asoció con unos niveles más elevados de TSH en el primer trimestre, en probable relación con un efecto de aturdimiento del incremento súbito de yodo sobre la glándula.

F) CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Los umbrales específicos de TSH obtenidos de nuestra población gestante, con nuestro método de laboratorio y definidos por los percentiles 2,5 y 97,5 de su distribución fueron: 0,26-3,95 mUI/ml en el primer trimestre, 0,78-3,85 mUI/ml en el segundo y 0,71-3,61 mUI/ml en el tercero. Estos valores han sido obtenidos de una población yodosuficiente durante toda la gestación. El nivel de yoduria fue de 171,3 $\mu\text{g/l}$ en el primer trimestre y de 190,3 $\mu\text{g/l}$ en el tercero.
2. Los límites que definieron la hipotiroxinemia aislada (cifra de T4L inferior al percentil 5 de su distribución con valores de TSH dentro de los umbrales de normalidad) fueron: 0,9 ng/ml en el primer trimestre de la gestación, 0,76 ng/ml en el segundo y 0,7 ng/ml en el tercero.
3. Las alteraciones clínicas (hipotiroidismo e hipertiroidismo) no detectadas previamente al embarazo, afectaron a menos del 1% de las gestantes de nuestra zona y su prevalencia no se vio alterada en función de los umbrales diagnósticos utilizados.
4. El hipotiroidismo subclínico afectó al 6,06% de la población gestante de nuestra zona y su prevalencia se vio altamente influenciada en función de los umbrales diagnósticos utilizados. La aplicación de los criterios de la ATA incrementó la prevalencia hasta el 23,11% mientras que la utilización de umbrales no específicos de la gestación la redujeron al 2,62%.
5. El hipertiroidismo subclínico afectó al 4,59% de la población gestante de nuestra zona y su prevalencia se vio influenciada según los umbrales diagnósticos utilizados. La aplicación de los criterios de la ATA la reduciría al 2,45% mientras que la utilización de los umbrales no específicos de la gestación la incrementaría al 9,67%.

6. La hipotiroxinemia aislada afectó al 4,67% de las gestantes en el primer trimestre.
7. La autoinmunidad tiroidea positiva con función tiroidea normal fue la alteración más frecuente durante la gestación afectando al 8,06% de las gestantes. Estas gestantes presentaron unos niveles más elevados de TSH frente a las gestantes con inmunidad tiroidea negativa, especialmente en el primer trimestre.
8. Tanto la TSH como las hormonas tiroideas presentaron una evolución dinámica a lo largo de la gestación. La TSH presentó un valor significativamente más bajo (mediana de 1,53 mUI/ml) en el primer trimestre respecto al segundo y tercero (1,90 y 1,89 mUI/ml respectivamente). La T4L descendió de forma significativa a lo largo de cada trimestre de la gestación, presentando unas medianas de 1,07 ng/dl, 0,91 ng/dl y 0,87 ng/dl en primer, segundo y tercer trimestre respectivamente. La T3L presentó su cifra más elevada en el primer trimestre (mediana de 2,97 pg/ml), frente al segundo y el tercero (2,86 pg/ml y 2,88 pg/ml en cada caso).
9. La prevalencia de tabaquismo entre las gestantes fue del 20,44%. El consumo de cigarrillos se asoció con unos niveles más bajos de T4L y unos niveles más elevados de T3L. La magnitud de la alteración es escasa y no está clara su significación clínica. No observamos ninguna relación entre el consumo de cigarrillos y los niveles de TSH.
10. Sólo un 38,69% de las gestantes consumían sal yodada en el primer trimestre de la gestación. Tras recomendar su utilización en esa primera visita el porcentaje se incrementó hasta el 90,86% en el tercer trimestre.
11. El consumo de sal yodada no se asoció con cambios significativos en ninguno de los parámetros de función tiroidea durante la gestación.

12. La mayoría de las gestantes consumían algún tipo de suplemento yodado en la primera visita gestacional y la cifra era superior al 95% en el tercer trimestre. Estas cifras reflejan un amplio seguimiento de las recomendaciones de la guía para la atención del embarazo de nuestro Servicio Autonómico de Salud, que recomienda de forma universal el uso de un suplemento yodado durante la gestación.
13. El uso de suplementos yodados no se asoció con cambios significativos en los parámetros maternos de función tiroidea, sin embargo, el inicio precoz se asoció con unos niveles más bajos de TSH en el primer trimestre respecto al inicio tardío de la suplementación.
14. La yoduria presentó una tendencia ascendente entre el primer y el tercer trimestre de la gestación lo que pone de manifiesto que el aporte de yodo en nuestras gestantes es capaz de cubrir el incremento de las demandas que se producen a lo largo del embarazo.
15. Ni el déficit ni el exceso moderado de yodo, definido en función del nivel de yoduria, se asociaron con cambios significativos en los parámetros de función tiroidea maternos.
16. Aunque nuestra población fue yodosuficiente durante toda la gestación, ninguna de las fuentes dietéticas de yodo analizadas se asoció de forma significativa con el nivel de yoduria en el tercer trimestre. El amplio uso de sal yodada y la ausencia de valoración cuantitativa de este consumo pueden justificar este hallazgo. Sin embargo las gestantes que consumían menos de una ración diaria de leche presentaron una yoduria ligeramente inferior (145,93 $\mu\text{g/l}$) al recomendado por la OMS durante el embarazo (150 $\mu\text{g/l}$).

17. A pesar de que no apreciamos diferencias significativas en el nivel de yoduria en función al consumo de suplementos yodados, el pequeño subgrupo de gestantes que no los consumían presentaron el nivel más bajo de yoduria y no llegaron a alcanzar el estado de yodosuficiencia (133,24 $\mu\text{g/l}$).

G) BIBLIOGRAFÍA

- Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002;12:63-68.
- Ahlgren SC, Wallace H, Bishop J, Neophytou C, Raff MC. Effects of thyroid hormones on embryogenic oligodendrocyte precursor cell development in vivo and in vitro. *Mol Cell Neurosci* 1997;9:420-432.
- Aguayo A, Grau G, Vela A, Aniel-Quiroga A, Espada M; Martul P et al. Urinary iodine and thyroid function in a population of healthy pregnant women in the North of Spain. *J Trace Elem Med Biol* 2013;27:302-306.
- Ain KB, Mori Y, Refetoff S. Reduced clearance rate of thyroxine-binding globulin (TBG) with increased sialylation: a mechanism for estrogen-induced elevation of serum TBG concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:689-696.
- Ainy E, Ordookhani A, Hedayati M, Azizi F. Assessment of intertrimester and seasonal variations of urinary iodine concentration during pregnancy in an iodine-replete area. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67:577-581.
- Aller Granda J, Rabal Artal A. Thyrotropin reference values in the first trimester of pregnancy. *Endocrinol Nutr* 2013;60:405-6.
- Álvarez-Dolado M, Gonzalez-Moreno M, Valencia A, Zenke M, Bernal J Muñoz A. Identification of a mammalian homologue of the fungal Tom70 mitochondrial precursor protein import receptor as a thyroid hormone-regulated gene in specific brain regions. *J Neurochem* 1999;73:2240-2249.

- Álvarez-Dolado M, Ruiz M, Del Rio JA, Alcántara S, Burgaya F, Sheldom M et al. Thyroid hormone regulates reelin and dab1 expression during brain development. *J Neurosci* 1999;19:6979-6973.
- Álvarez-Dolado M, Cuadrado A, Navarro-Yubero C, Sonderegger P, Furley AJ, Bernal J et al. Regulation of the L1 cell adhesion molecule by thyroid hormone in the developing brain. *Mol Cell Neurobiol* 2000;16:499-514.
- Álvarez-Pedrerol M, Guxens M, Mendez M, Canet Y, Martorell R, Espada M et al. Iodine levels and thyroid hormones in healthy pregnant women and birth weight of their offspring. *Eur J Endocrinol* 2009;160:423-429.
- Álvarez-Pedrerol M, Ribas-Fitó N, García-Esteban R, Rodríguez A, Soriano D, Guxens M et al. Iodine sources and iodine levels in pregnant women from an area without known iodine deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:81-86.
- Amma LL, Campos-Barros A, Wang Z, Vennström B, Forrest D. Distinct tissue-specific roles for thyroid hormone receptors beta and alpha1 in regulation of type 1 deiodinase expression. *Mol Endocrinol* 2001;15:467-475.
- Amouzegar A, Mehran L, Sarvghadi F, Delshad H, Azizi F, Lazarus JH. Comparison of the American Thyroid Association with the Endocrine Society practice guidelines for the screening and treatment of hypothyroidism during pregnancy. *Hormones (Athens)* 2014;13:307-13.
- Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T4 and T3 in normal subjects: a clue to understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1068-72.
- Andersen SL, Sørensen LK, Krejbjerg A, Møller M, Laurberg P: Iodine deficiency in

- Danish pregnant women. *Dan Med J* 2013;60:A465.
- Antonangeli L, Maccherini D, Cavaliere R, Di Giulio C, Reinhardt B, Pinchera A et al. Comparison of two different doses of iodide in the prevention of gestational goiter in marginal iodine deficiency: a longitudinal study. *Eur J Endocrinol* 2002 ;147:29-34.
 - Arrizabalaga JJ, Larranaga N, Espada M, Amiano P, Bidaurrezaga J, Latorre K, et al. Evolución del estado de nutrición de yodo en los escolares de la Comunidad Autónoma del País Vasco. *Endocrinol Nutr* 2012;59:474-84.
 - Arturi F, Lacroix L, Presta I, Scarpelli D, Caillou B, Schlumberger M et al. Regulation by human chorionic gonadotropin of sodium/iodide symporter gene expression in the JAr human choriocarcinoma cell line. *Endocrinology* 2002;143:2216-2220.
 - Ashoor G, Maiz N, Rotas M, Jawdat F, Nicolaidis KH. Maternal thyroid function at 11 to 13 weeks of gestation and subsequent fetal death. *Thyroid* 2010;20:989-993.
 - Azizi F, Mehram L, Amouzegar A, Delshad H, Tohidi M, Askari S et al. Establishment of the trimester-specific reference range for free thyroxine index. *Thyroid* 2013;3:354–359.
 - Bajoria R, Babawale M. Ontogeny of endogenous secretion of immunoreactive-thyrotropin releasing hormone by human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83: 4148-4155.
 - Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003;13:3-126.
 - Bath SC, Steer CD, Golding J, Emmett P, Rayman MP. Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from

the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Lancet* 2013;382:331-337.

- Belmonte S. Hipotiroidismo subclínico en la población gestante del area norte de la provincia de Granada. Prevalencia y consecuencias perinatales [tesis doctoral]. Granada: Universidad de Granada 2009.
- Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, Vrijkotte TG, Bonsel GJ. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *Eur J Endocrinol* 2009;160:985-991.
- Benotti J, Benotti N. Protein-bound iodine-total iodine and butanol-extractable iodine by partial automation. *Clin Chem* 1963;19:380-3.
- Berbel P, Mestre JL, Santamaria A, Palazon I, Franco A, Graells M et al. Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. *Thyroid* 2009;19:511-519.
- Berghout A, Endert E, Ross A, Hogerzeil HV, Smits NJ, Wiersinga WM. Thyroid function and thyroid size in normal pregnant women living in a iodine replete area. *Clin Endocrinol* 1994;3:375-379.
- Bernal J, Pekonen F. Ontogenesis of the nuclear 3,5,3-triiodothyronine receptor in the human fetal brain. *Endocrinology* 1984;114:677-679.
- Bernal J. Mecanismos de regulación de la hormona tiroidea en el desarrollo neural. *Endocrinología* 2001;48:202-216.
- Bernal J. Las hormonas tiroideas en el desarrollo del cerebro. Monografía XXIX de la Real Academia Nacional de Farmacia. 2010. ISBN:978-84-942290-1-5.

- Bidart JM, Lacroix L, Evain-Brion D, Caillou B, Lazar V, Frydman R et al. Expression of Na⁺/I⁻ symporter and Pendred syndrome genes in trophoblast cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4367-4372.
- Billon N, Jolicoeur C, Tokumoto Y, Vennström B, Raff M. Normal timing of oligodendrocyte development depends on thyroid hormone receptor alpha 1 (TRalpha1). *EMBO J* 2002;21:6452-6460.
- Blatt AJ, Nakamoto JM, Kaufman HW. National status of testing for hypothyroidism during pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:777-784.
- Bliddal S, Feldt-Rasmussen U, Boas M, Faber J, Juul A, Larsen T et al. Gestational age-specific reference ranges from different laboratories misclassify pregnant women's thyroid status: comparison of two longitudinal prospective cohort studies. *Eur J Endocrinol* 2013;170:329-39
- Boas M, Lyng Forman J, Juul A, Feld-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Hilsted L et al. Narrow intra-individual variation of maternal thyroid function in pregnancy based on a longitudinal study on 132 women. *Eur J Endocrinol* 2009;161:903-910.
- Bocos-Terraz JP, Izquierdo-Álvarez 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.
- Brabant G, Prank K, Hoang-Vu C, Hesch RD, von zur Mühlen A. Hypothalamic regulation of pulsatile thyrotropin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:145-50.
- Bradley DJ, Towle HC, Young WS. Spatial and temporal expression of alpha- and beta-thyroid hormone receptor mRNAs, including the 2-subtype, in the developing mammalian nervous system. *J Neurosci* 1992;12:2288-2302.

- Brander L, Als C, Buess H, Haldimann F, Harder M, Hänggi W et al. Urinary iodine concentration during pregnancy in an area of unstable dietary iodine intake in Switzerland. *J Endocrinol Invest* 2003;26:389-396.
- Brent GA. Función tiroidea materna: interpretación de pruebas de función tiroidea en el embarazo. *Clin Obstet Ginecol (ed. español)* 1997;40:3-15.
- Brucker-Davis F, Panaia-Ferrari P, Gal J, Panaia-Ferrari P, Pacini P, Fénelon P et al. Iodine supplementation throughout pregnancy does not prevent the drop in FT4 in the second and third trimesters in women with normal initial thyroid function. *Eur Thyroid J* 2013;2:187-194.
- Burns R, O'Herlihy C, Smyth PP. The placenta as a compensatory iodine storage organ. *Thyroid* 2011;21:541-6.
- Burns R, O'Herlihy C, Smyth PP. Regulation of iodine uptake in placental primary cultures. *Eur Thyroid J* 2013;2:243-251.
- Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994;331:1072-1078.
- Cahoy JD, Emery B, Kaushal A, Foo LC, Zamanian JL, Christopherson KS et al. A transcriptome database for astrocytes, neurons, and oligodendrocytes: a new resource for understanding brain development and function. *J Neurosci* 2008;28:264-278.
- Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B, Asunción M, Gervy C, Contempré B, Morreale de Escobar G. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1768-1777.

- Campos-Barros A, Amma LL, Faris JS, Shailam R, Kelley MW, Forrest D. Type 2 iodothyronine deiodinase expression in the cochlea before the onset of hearing. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:1287-1292.
- Caron P, Hoff M, Bazzi S, Dufor A, Faure G, Ghandour I et al. Urinary iodine excretion during the normal pregnancy in healthy women living in the southwest of France: correlation with maternal thyroid parameters. *Thyroid* 1997;7:749-754.
- Casas F, Daury L, Grandemange S, Busson M, Seyer P, Hatier R et al. Endocrine regulation of mitochondrial activity: involvement of truncated RXRalpha and c-Erb Aalpha1 proteins. *Faseb J* 2003;17:426-436.
- Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005;2:239-245.
- Casey BM, Dashe JS, Spong CY, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham GF. Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;109:1129-1135.
- Charlton K, Yeatman H, Lucas C, Axford S, Gemming L, Houweling F et al. Poor Knowledge and practices related to iodine nutrition during pregnancy and lactation in Australian women: pre- and post-iodine fortification. *Nutrients* 2012;4:1317-27.
- Chevrier J, Harley KG, Kogut K, Holland N, Johnson C, Eskenazi B. Maternal Thyroid Function during the Second Half of Pregnancy and Child Neurodevelopment at 6, 12, 24, and 60 Months of Age. *J Thyroid Res* 2011;2011:426427.
- Chan S, Boelaert K. Optimal management of hypothyroidism, hypothyroxinaemia and euthyroid TPO antibody positivity preconception and in pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;82:313-26

- Chan SY, Vasilopoulou E, Kilby MD. The role of the placenta in thyroid hormone delivery to the fetus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009;5:45-54.
- Christensen SB, Ericsson UB, Janzon L, Tibblin S, Melander A. Influence of cigarette smoking on goiter formation, thyroglobulin, and thyroid hormone levels in women. *J Clin Endocrinol* 1984;58:615-8.
- Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2008; 112:85-92.
- Costeira MJ, Oliveira P, Ares S, Roque S, de Escobar GM, Palha JA. Parameters of thyroid function throughout and after pregnancy in a iodine-deficient population. *Thyroid* 2010;20:995-1001.
- Craig WY, Allan WC, Kloza EM, Pulkkinen AJ, Waisbren S, Spratt DI et al. Mid-gestational maternal free thyroxine concentration and offspring neurocognitive development at age two years. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E22-E28.
- Czarnocka B, Ruf J, Ferrand M, Carayon P, Lissitzky S. Purification of the human thyroid peroxidase and its identification as the microsomal antigen involved in autoimmune thyroid diseases. *FEBS Lett* 1985;190:147-52.
- 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;97:2543-2565.
- Del Rio JA, Heimrich B, Borrell V, Förster E, Drakew A, Alcántara S et al. A role for Cajal-Retzius cells and reelin in the development of hippocampal connections. *Nature* 1997;385:70-74.

- Delange F. Iodine requirements during pregnancy, lactation and the neonatal period and indicators of optimal iodine nutrition. *Public Health Nutr* 2007;10:1571-1580.
- Delgado E, Díaz-Cadorniga FJ, Tartón T, Bobis ML, Valdés MM, Méndez A. Erradicación de los trastornos por deficiencia de yodo en Asturias (España): 18 años de yodoprofilaxis con sal. *Endocrinol Nutr* 2004;51:492-6.
- Demers LM. Thyroid function testing and automation. *J Clin Ligand Assay* 1999; 22:38-41.
- Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:138-40.
- d'Herbomez M, Forzy G, Gasser F, Massart C, Beaudonnet A, Sapin R. Clinical evaluation of nine free thyroxine assays: persistent problems in particular populations. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:942-947.
- Díaz-Soto G, Largo E, Álvarez-Colomo C, Martínez-Pino I, de Luis D. Valores de referencia y cribado universal de la disfunción tiroidea en la mujer gestante. *Endocrinol Nutr* 2014;61:336-8.
- Diez D, Grijota-Martinez C, Agretti P, De Marco G, Tonacchera M, Pinchera A et al. Thyroid hormone action in the adult brain: gene expression profiling of the effects of single and multiple doses of triiodo-L-thyronine in the rat striatum. *Endocrinology* 2008;149:3989-4000.
- Dobbing J, Sands J. Timing of neuroblast multiplication in developing human brain. *Nature* 1970;226:639-640.

- Dohan O, De la Vieja A, Paroder V, Riedel C, Artani M, Reed M et al. The sodium/iodine symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. *Endocr Rev* 2003;24:48-77.
- Domínguez I, Reviriego S, Rojo-Martínez G, Valdés MJ, Carrasco R, Coronas I et al. Déficit de yodo y función tiroidea en una población de mujeres embarazadas sanas. *Med Clin (Barc)* 2004;122:449-53.
- Donnay S, Vila L. Erradicación de la deficiencia de yodo en España. Cerca, pero no en la meta. *Endocrinol Nutr* 2012;59:471-473.
- Donnay S, Arena J, Lucas A, Velasco I, Ares S. Iodine supplementation during pregnancy and lactation. Position statement of the working group on disorders related to iodine deficiency and thyroid dysfunction of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition. *Endocrinol y Nutr* 2014;1:27-34.
- Dunn JT. Whats happening to our iodine. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3398-3400.
- Dunn JT, Dunn AD. Update on intrathyroideal iodine metabolism. *Thyroid* 2001;11:407-414.
- Durá Travé T. Ingesta de leche y derivados lácteos en la población universitaria. *Nutr Hosp* 2008;23:89-94.
- Dworkin HJ, Jacquez JA, Beierwaltes WH. Relationship of iodine ingestion to iodine excretion in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1966;26:1329-1342.
- Dyess EM, Segerson TP, Liposits Z, Paull WK, Kaplan MM, Wu P et al. Triiodothyronine exerts direct cell-specific regulation of thyrotropin-releasing

hormone gene expression in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology* 1988;123:2291-2297.

- Elahi S, Hussain Z. A longitudinal study of changes in thyroid related hormones among pregnant women residing in a iodine deficient urban area. *ISRN Endocrinol* 2013;21:234031.
- Elnagar B, Eltom A, Wide L, Gebre-Medhin M, Karlsson FA. Iodine status, thyroid function and pregnancy: study of Swedish and Sudanese women. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:351-355.
- ENCAV 2005. Hábitos alimentarios y estado de salud de la población vasca de 4 a 18 años. ISBN: 84-457-2427-4. Disponible online en la siguiente dirección :www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones_informes_estudio/es_pub/adjuntos/EncuestaNutricion2005.pdf
- Eng PH, Cardona GR, Fang SL, Previti M, Alex S, Carrasco N et al. Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodine symporter messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinology* 1999;140:3404-3410.
- Ericsson UB, Christensen SB, Thorell JI. A high prevalence of thyroglobulin autoantibodies in adult with and without thyroid disease as measured with a sensitive solid-phase immunosorbent radioassay. *Clin Immunol Immunopathol* 1985; 37:154-62
- Escobar del Rey F. Apuntes históricos sobre la carencia de un micronutriente, el yodo, que ha sido y sigue siendo una rémora para el desarrollo óptimo del hombre. En: *Yodo y Salud en el siglo XXI*. Mateu S y Amarilla M eds. European Pharmaceutical Law Group. 2004;29-75.

- Espada M, Marzana I, Unceta M. Evaluación de un método para la determinación de yodo en orina por Cromatografía Líquida de Alta Resolución HPLC. *Química Clínica*. 2000;19:380-3.
- Espada M. La medición del yodo en la orina: revisión de las técnicas. *Endocrinol Nutr* 2008;55(Supl 1):37-42.
- Farwell AP, Dubord-Tomasetti SA. Thyroid hormone regulates the expression of laminin in the developing rat cerebellum. *Endocrinology* 1999; 140:4221-4227.
- Feldt-Rasmussen. Anti-thyroid peroxidase antibodies in thyroid disorders and non thyroid autoimmune diseases. *Autoimmunity* 1991;9:245-51.
- Felipe CL, Medina CC, Sieiro NL, Alexandru B, Mario V. Is an upper limit of 2,5 mUI/l for TSH appropriate for the first trimester of pregnancy among young? *Gynecol Endocrinol* 2010;26:54-57.
- Ferreiro B, Bernal J, Goodyer CG, Branchard CL. Estimation of nuclear thyroid hormone receptor saturation in human fetal brain and lung during early gestation. *J Clin Endocrinol Metabol* 1988;67:853-856.
- Fisher DA, Klein AH. Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *N Engl J Med* 1981;304:702-712.
- Fraser CG. *Biological Variation: from principles to practice*. AACC Press, 2001. Washington DC.
- Fritz KS, Wilcox RB, Nelson JC. Quantifying spurious free T4 results attributable to thyroxine-binding proteins in serum dialysates and ultrafiltrates. *Clin Chem* 2007;53:985-988.

- Fukayama H, Nasu M, Murakami S, Sugawara M. Examination of antithyroid effects of smoking products in cultured thyroid follicles: only thiocyanate is a potent antithyroid agent. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992;127:520-525.
- Fuse Y, Ohashi T, Yamaguchi S, Yamaguchi M, Shishiba Y, Irie M. Iodine status of pregnant and postpartum Japanese women: effect of iodine intake on maternal and neonatal function in a iodine-sufficient area. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3846-3854.
- Galanopoulou AS, Kent G, Rabbani SN, Seidah NG, Patel YC. Heterologous processing of prosomatostatin in constitutive and regulated secretory pathways. Putative role of the endoproteases furin, PC1, and PC2. *J Biol Chem* 1993;268:6041-6049.
- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association. *Thyroid* 2012;22:1200-35.
- García de Gadiana RL, González Morales M, Martín-Ondarza González MC, Martín García E, Martínez Uriarte J, Blázquez Abellán A et al. Evaluation of thyroid function during pregnancy: First-trimester reference intervals for thyroid-stimulating hormone and free thyroxine. *Endocrinol Nutr* 2010;57:290-5.
- Gilbert RM, Hadlow NC, Walsh JP, Fletcher SJ, Brown SJ, Stuckey BG et al. Assessment of thyroid function during pregnancy: first-trimester (weeks 9-13) reference intervals derived from Western Australian women. *Med J Aust* 2008; 189:250-3.

- Gireli ME, Coin P, Mian C, Nacamulli D, Zambonin L, Piccolo M et al. Milk represents an important source of iodine in schoolchildren of the Veneto region, Italy. *J Endocrinol Invest* 2004;27:709-13.
- Glinoe D, Gershengorn MC, Dubois A, Robbins J. Stimulation of thyroxine-binding globulin synthesis by isolated rhesus monkey hepatocytes after in vivo beta-estradiol administration. *Endocrinology* 1977;100:807-81.
- Glinoe D, de Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, van Steirteghem A et al. Regulation of maternal thyroid function during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:276-287.
- Glinoe D, De Nayer P, Robyn C, Lejeune B, Kinthaert J, Meuris S. Serum levels of intact human chorionic gonadotropin (hCG) and its free alpha and beta subunits, in relation to maternal thyroid stimulation during normal pregnancy. *J Endocrinol Invest* 1993;16:881-888.
- Glinoe D, De Nayer P, Delange F, Lemone M, Toppet V, Spehl M et al. A randomized trial for the treatment of mild iodine deficiency during pregnancy: maternal and neonatal effects. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:258-269.
- Glinoe D. Feto-maternal repercussions of iodine deficiency during pregnancy. An update. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2003;64:37-44.
- Glinoe D. The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status. *Best Pract Res Endocrinol Metab* 2004;18:133-52.
- Glinoe D. The importance of iodine nutrition during pregnancy. *Public Health Nutr* 2007;10:1542-6.

- Glinoe D, Spencer CA. Serum TSH determination in pregnancy: how, when and why? *Nat Rev Endocrinol* 2010;6:526-529.
- Gondou A, Toyoda N, Nishikawa M, Yonemoto T, Sakaguchi N, Tokoro T et al. Effect of nicotine on type 2 desiodinase activity in cultured rat glial cells. *Endocr J* 1999;46:107-112.
- Gowachirapant S, Melse-Boonstra A, Winichagoon P, Zimmermann MB. Overweight increases risk of first trimester hypothyroxinaemia in iodine-deficient pregnant women. *Maternal Child Nutr* 2014;10:61-71.
- Greenblat DJ, Ransil BJ, Harmatz JS, Smith TW, Duhme DW, Koch-Weser J. Variability of 24-hour urinary creatinine excretion by normal subjects. *J Clin Pharmacol* 1975;16:321-8.
- Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549-555.
- Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, McClain MR, Pulkkinen AJ. The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. *J Med Screen* 2004;11:170-174.
- Hallengren B, Lantz M, Andreasson B, Grennert L. Pregnant women on thyroxine substitution are often dysregulated in early pregnancy. *Thyroid* 2009;19:391-394.
- Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, Ghassabian A, Schmidt HG, Visser TJ et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4227-4234.

- Hershman JM. Physiological and pathological aspects of the effects of human chorionic gonadotropin on the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:249-265.
- Hess SY, Zimmermann MB, Torresani T, Burgi H, Hurrell RF. Monitoring the adequacy of salt iodization in Switzerland: a national study of schoolchildren and pregnant women. *Eur J Clin Nutr* 2001;55:162-166.
- Hetzel BS. An overview of the Prevention and Control of Iodine Deficiency Disorders. In: Hetzel BS, Dunn JT, Stanbury JB, editors. Elsevier; 1987 p. 7-31.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA et al. Serum thyrotropin, thyroxine and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): NHANES III. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489-99.
- Horacek J, Spitalnikova S, Dablanova B, Malirova E, Vizda J, Svilijs I et al. Universal screening detects two times more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high-risk case finding. *Eur J Endocrinol* 2010;163:645-650.
- Hynes KL, Otahal P, Hay I, Burgess JR. Mild iodine deficiency during pregnancy is associated with reduced educational outcomes in the offspring: 9-year follow-up of the gestational iodine cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1954-1962.
- Ibarrola N, Rodriguez-Peña A. Hypothyroidism coordinately and transiently affects myelin protein gene expression in most rat brain regions during postnatal development. *Brain Res* 1997;752:285-293.
- Ibrahim M, Sinn J, McGuire W. Suplementos de yodo para la prevención de la mortalidad y los resultados adversos del desarrollo neurológico en neonatos

prematuros. La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 3. Oxford. Disponible en: <http://www.update-software.com>.

- Iglesias T, Caubín J, Zaballos A, Bernal J, Muñoz A. Identification of the mitochondrial NADH dehydrogenase subunit 3 (ND3) as a thyroid hormone regulated gene by whole genome PCR analysis. *Biochem Biophys Res Comm* 1995;210:995-1000.
- Informe anual del Sistema Nacional de Salud 2012. Disponible en www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/infSNS2012.pdf.
- Informe del consumo de alimentos en España 2014. Disponible en www.magrama.gob.es/es/alimentacion/temas/consumo-y-comercializacion-y-distribucion-alimentaria/informeconsumoalimentacion2014_tcm7-382148.pdf
- Iñiguez MA, De Lecea L, Guadaño-Ferraz A, Morte B, Gerendasy D, Sutcliffe JG et al. Cell-specific effects of thyroid hormone on RC3/neurogranin expression in rat brain. *Endocrinology* 1996;137:1032-1041.
- Jackson IM. Thyrotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 1982;306:145-155.
- Jalón M, Rebagliato M, Espada M, Castilla AM, Arrizabalaga JJ, Barona C et al. Suplementación con yodo y ácido fólico durante el embarazo y la lactancia. Disponible online en la siguiente dirección: www.osakidetza.euskadi.net/r85-ckpubl02/es/contenidos/informacion/publicaciones_informes_estudio/es_pub/adjuntos/Taller_yodo_embarazo_lactancia.pdf
- Jansen J, Friesema EC, Milici C, Visser TJ. Thyroid hormones transporters in health and disease. *Thyroid* 2005;15:757-768.

- Julshamn K, Dahl L, Eckhooff K. Determination of iodine in seafood by inductively coupled plasma/mass spectrometry. *J AOAC Int* 2001;84:1976-83.
- Julvez J, Alvarez-Pedreol M, Rebagliato M, Murcia M, Forms J, Garcia-Esteban R et al. Thyroxine levels during pregnancy in healthy women and early child neurodevelopment. *Epidemiology* 2013;24:150-7.
- Kahric-Janicic N, Soldin SJ, Soldin OP, West T, Gu J, Jonklaas J. Tandem mass spectrometry improves the accuracy of free thyroxine measurements during pregnancy. *Thyroid* 2007;17:303-311.
- Karakosta P, Chatzi L, Bagkeris E, Daraki V, Alegakis D, Castanas E et al. First- and second trimester reference intervals for thyroid hormones during pregnancy in, "Rhea" Mother-Child Cohort, Crete, Greece. *J Thyroid Res* 2011;490783.
- Kester MH, Martinez de Mena R, Obregon MJ, Marinkovic D, Howatson A, Visser TJ et al. Iodothyronine levels in the human developing brain: major regulatory roles of iodothyronine deiodinases in different areas. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3117-3128.
- Kilby MD, Verhaeg J, Gittoes N, Somerset DA, Clark PM, Franklyn JA. Circulating thyroid hormone concentration and placental thyroid hormone receptor expression in normal human pregnancy and pregnancy complicated by intrauterine growth restriction (IUGR). *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2964-71.
- Kilby MD, Barber K, Hobbs E, Franklyn JA. Thyroid hormone action in the placenta. *Placenta* 2005;26:105-113.
- Knudsen N, Christiansen E, Brandt-Christensen M, Nygaard B, Perrild H. Aged- and sex-adjusted iodine/creatinine ratio. A new standard in epidemiological surveys?

Evaluation of three different estimates of iodine excretion based on casual urine samples and comparison to 24 h values. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:361-3.

- Koritschoner NP, Alvarez-Dolado M, Kurz SM, Heikenwälder MF, Hacker C, Vogel F et al. Thyroid hormone regulates the obesity gene tub. *EMBO Rep* 2001;2:499-504.
- Krassas GE, Poppe K, Glinoer D. Thyroid Function and Human Reproductive Health. *Endocr Rev* 2010;31:702-755.
- Kung AW, Lao TT, Chau MT, Tam SC, Low LC. Goitrogenesis during pregnancy and neonatal hypothyroxinaemia in a borderline iodine sufficient area. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53:725-731.
- Kurioka H, Takahashi K, Miyazaki K. Maternal thyroid during pregnancy and puerperal period. *Endocr J* 2005;52:587-91.
- Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG et al. American Thyroid Association Guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 2000;160:1573-5.
- LaFranchi SH, Haddow JE, Hollowell JG. Is thyroid inadequacy during gestation a risk factor for adverse pregnancy and developmental outcomes? *Thyroid* 2005;15:60-71.
- Lambert-Messerlian G, McClain M, Haddow JE, Palomaki GE, Canick JA, Cleary-Goldman J et al. First- and second-trimester thyroid hormone reference data in pregnant women: a FaSTER (First- and Second-Trimester Evaluation of Risk for aneuploidy) Research Consortium study. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:62.e1-6.
- Larson PR, Silva JE, Kaplan MM. Relationships between circulating and intracellular thyroid hormones: physiological and clinical implications. *Endocr Rev* 1981:87-102.

- Latrofa F, Fiore E, Rago T, Antonangeli L, Montanelli L, Ricci D et al. Iodine contributes to thyroid autoimmunity in humans by unmasking a cryptic epitope on thyroglobulin. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1768-74.
- La'ulu SL, Roberts WL. Second-trimestre intervals for thyroid tests: the role of ethnicity. *Clin Chem* 2007;53:1658-64.
- Lazarus JH. Thyroid disease in pregnancy and childhood. *Minerva Endocrinol* 2005;30:71-87.
- Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradice R, Maina A, Rees R et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med* 2012;366:493-501.
- Lazarus JH. Iodine Status in Europe in 2014. *Eur Thyroid J* 2014;3:3-6.
- Lee RH, Spencer CA, Mestman JH, Miller EA, Petrovic I, Braverman LE et al. Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy. *Am J Obst Gynecol* 2009;200:260.e1-6.
- Li C, Shan Z, Mao J, Wang W, Xie X, Zhou W et al. Assessment of thyroid function during first trimester pregnancy: What is rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women? *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:73-79.
- Li M, Eastman C, Waite K, Ma G, Zacharin M. Are Australian children iodine deficient. Results of the Australian National Nutrition Study. *Med J Aust* 2006;184:165-9.
- Liberman CS, Pino SC, Fang SL, Braverman LE, Emerson CH. Circulating iodide concentrations during and after pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3545-3549.

- Liesenkotter KP, Gopel W, Bogner U, Stach B, Gruters A. Earliest prevention of endemic goiter by iodine supplementation during pregnancy. *Eur J Endocrinol* 1996;134:443-448.
- Lobiére LS, Vasilopoulou E, Bulmer JN, Taylor PM, Stieger B, Verrey F et al. Expression of thyroid hormone transporters in the human placenta and changes associated with intrauterine growth restriction. *Placenta* 2010;31:295-304.
- Lof M, Olausson H, Bostrom K, Janerot-Sjöberg B, Sohlstrom A, Forsum E. Changes in basal metabolic rate during pregnancy in relation to changes in body weight and composition, cardiac output, insulin-like growth factor I and thyroid hormones and in relation to fetal growth. *Am J Clin Nutr* 2005;81:678-685.
- Lombardo Grifol M, Gutiérrez Menéndez ML, García Menéndez L, Valdazo Revenga MV. Valores de referencia y estudio de la variabilidad de hormonas tiroideas en gestantes de El Bierzo. *Endocrinol Nutr* 2013;60:549-54.
- López Rodríguez MJ, Sánchez Méndez JI, Sánchez Martínez MC, Calderay Domínguez M. Suplementos en embarazadas: controversias, evidencias y recomendaciones. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2010;34:117-128.
- Li Y, Shan Z, Teng W, Yu X, Li Y, Fan C et al. Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:825-829.
- Man EB, Brown JF, Serunian SA. Maternal hypothyroxinemia: psychoneurological deficits of progeny. *Ann Clin Lab Sci* 1991;21:227-239.
- Männistö T, Väärasmäki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM et al. Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies:

a prospective population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:772-779.

- Männistö T; Hartikainen AL, Vääräsmäki M, Bloigu A, Surcel HM, Pouta A et al. Smoking and early pregnancy thyroid hormone and antibody levels in euthyroid mothers of the Northern Finland Birth Cohort 1986. *Thyroid* 2012;22:944-50.
- Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E; Grupo periférico del ECEMC. Tobacco smoking during pregnancy in Spain: an analysis according to years, autonomous communities and maternal characteristics. *Med Clin* 2005;124:86-92.
- Mariotti S, Caturegli P, Piccolo P, Barbesino G, Pinchera A. Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:661-9.
- Martinez de Arrieta C, Morte B, Coloma A, Bernal J. The human RC3 gene homolog, NRG1 contains a thyroid hormone-responsive element located in the first intron. *Endocrinology* 1999;140:335-343.
- Marwaha RK, Chopra S, Gopalakrishnan S, Sharma B, Kanwar RS, Sastry A et al. Establishment of reference range for thyroid hormones in normal pregnant Indian Women. *BJOG* 2008;115:602-6.
- McDonald SD, Walker MC, Ohlsson A, Murphy KE, Beyene J, Perkins SL. The effect of tobacco exposure on maternal and fetal thyroid function. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;140:38-42.
- Mehran L, Amouzgar A, Delshad H, Azizi F. The association of cigarette smoking with serum TSH concentration and thyroperoxidase antibody. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012;120:80-3.

- Mellström B, Naranjo JR, Santos A, Gonzalez AM, Bernal J et al. Independent expression of the α and β c-erbA genes in developing rat brain. *Mol. Endocrinol.* 1991;5:1339-1350.
- Menéndez Torre E, Díaz Cadórniga FJ, Aranda Regules J, Boix Pallares P, Aller Granda J, Rabal Artal A. Estudio epidemiológico del bocio endémico en la población escolar asturiana. *Endocrinología* 1987;34:29-34.
- Menéndez Torre E, Delgado Alvarez E, Rabal Artal A, Suárez Gutiérrez L, Rodríguez Caballero MG, Ares Blanco J et al. Iodine nutrition in pregnant women from Oviedo area. Is iodine supplementation necessary? *Endocrinol Nutr* 2014;61:404-9.
- Millón MC, Soriguer F, Muñoz R, Mancha I, Gómez-Huelga R, Goiburu E et al. Determinant factors of ioduria in a scholar population in the south of Spain. *Endocrinol Nutr* 2001;48:104-9.
- Moleti M, Lo Presti VP, Campolo MC, Mattina F, Galletti M, Mandolino M et al. Iodine prophylaxis using iodized salt and risk of maternal thyroid failure in conditions of mild iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2616-2621.
- Moleti M, Vermiglio F, Trimarchi F. Maternal isolated hypothyroxinemia: To treat or not to treat? *J Endocrinol Invest* 2009;32:780-782.
- Moleti M, Lo Presti VP, Mattina F, Mancuso A, De VA, Giorgianni G et al. Gestational thyroid function abnormalities in conditions of mild iodine deficiency: early screening versus continuous monitoring of maternal thyroid status. *Eur J Endocrinol* 2009; 160:611-617.
- Moleti M, Di Bella B, Giorgianni G, Mancuso A, De Vivo A, Alibrandi A et al. Maternal thyroid function in different conditions of iodine nutrition in pregnant women

exposed to mild-moderate iodine deficiency: an observational study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74:762-768.

- Moleti M, Trimarchi F, Vermiglio F. Thyroid physiology in pregnancy. *Endocr Pract* 2014;20:589-96.
- Moncayo H, Moncayo R. The lack of clinical congruence in diagnosis and research in relation to subclinical hypothyroidism. *Fertil Steril* 2014;101:e30.
- Moncayo R, Zanon B, Heim K, Ortner K, Moncayo H. Thyroid function parameters in normal pregnancies in a iodine sufficient population. *BBA Clinical* 2015;3:90-95.
- Moon HW, Chung HJ, Park CM, Hur M, Yun YM. Establishment of trimester-specific reference intervals for thyroid hormones in Korean pregnant women. *Ann Lab Med* 2015;35:198-204.
- Moreno-Reyes R, Glinoeer D, Van Oyen H, Vandevijvere S. High prevalence of thyroid disorders in pregnant women in a mildly iodine-deficient country: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3694-701.
- Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3975-3987.
- Morreale de Escobar G. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:225-248.
- Murcia M, Rebagliato M, Iniguez C, Lopez-Espinosa MJ, Estarlich M, Plaza B et al. Effect of iodine supplementation during pregnancy on infant neurodevelopment at 1 year of age. *Am J Epidemiol* 2011;173:804-812.

- Neale D, Burrow G. Thyroid disease in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;31:893-905.
- 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.
- Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1699-1707.
- Nelson JC, Wilcox RB, Pandian MR. Dependence of free thyroxine estimates obtained with equilibrium tracer dialysis on the concentration of thyroxine-binding globulin. *Clin Chem* 1992;38:1294-1300.
- Nohr SB, Jorgensen A, Pedersen KM & Laurberg P. Postpartum thyroid dysfunction in pregnant thyroid peroxidase antibody-positive women living in an area with mild to moderate iodine deficiency: is iodine supplementation safe? *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3191-3198.
- Nordyke RA , Gilbert FI Jr, Miyamoto LA, Fleury KA. The superiority of antimicrosomal over antithyroglobulin antibodies for detecting Hashimoto´s thyroiditis. *Arch Intern Med* 1993;153:862-5.
- Nygard M, Wahlstrom GM, Gustafsson MV, Tokumoto YM, Bondersson M. Hormone-Dependent Repression of the E2F-1 Gene by Thyroid Hormone Receptors. *Mol Endocrinol* 2003;17:79-92.
- Oguz KA, Kara C. Iodine deficiency in pregnant women in the apparently iodine-sufficient capital city of Turkey. *Clin Endocrinol* 2012;77:615-620.

- Oken E, Braverman LE, Platek D, Mitchell ML, Lee SL, Pearce EN. Neonatal thyroxine, maternal thyroid function, and child cognition. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:497-503.
- Panesar NS, Li CY, Rogers MS. Reference intervals for thyroid hormones in pregnant chinese women. *Ann Clin Biochem* 2001;38:329-332.
- Patil-Sisodia K, Mestman JH. Graves hyperthyroidism and pregnancy: a clinical update. *Endocr Pract* 2010;16:118-29.
- Pearce EN, Oken E, Gillman MW, Lee SL, Magnani B, Platek D et al. Association of first-trimester thyroid function test values with thyroperoxidase antibody status, smoking, and multivitamin use. *Endocr Pract* 2008;14:33-9.
- Pearce EN. Iodine in pregnancy: Is salt iodization enough? *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2466-2468.
- Pearce EN, Lazarus JH, Smyth PP, He X, Dall'amico D, Parkes AB et al. Perchlorate and thiocyanate exposure and thyroid function in first-trimester pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:3207-3215.
- Pedersen KM, Laurberg P, Iversen E, Knudsen PR, Gregersen HE, Rasmussen OS et al. Amelioration of some pregnancyassociated variations in thyroid function by iodine supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1078-1083.
- Pérez-Juste G, Aranda A. The cyclin-dependent kinase inhibitor p. 27 (Kip1) is involved in thyroid hormone-mediated neuronal differentiation. *J Biol Chem* 1999; 19:5026-5031.

- Piketty ML, d'Herbomez M, Le Guillouzic D, Lebhati R, Cosson E, Dumont A et al. Clinical comparison of three labelled-antibody immunoassays of free triiodothyronine. *Clin Chem* 1996;42:933-41.
- Pop VJ, de Vries E, van Baar AL, Waelkens JJ, de Rooy HA, Horsten M et al. Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy: a marker of impaired child development? *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3561-3566.
- Pop VJ, Kuijpers JL, Van Baar AL, Verkerk G, Van Son MM, de Vijlder JJ et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol* 1999;50:147-55.
- Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulmsa T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;59:282-288.
- Pop VJ, Brouwers EP, Wijnen H, Oei G, Essed GG, Vader HL. Low concentrations of maternal thyroxin during early gestation: a risk factor of breech presentation? *BJOG* 2004;111:925-930.
- Poppe K, Velkeniers B, Glinoeer D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:394-405.
- Prete A, Paragliola RM, Corsello SM. Iodine Supplementation: Usage "with a grain of salt". *International Journal of Endocrinology*:312305.
- Protocolo de atención al embarazo y puerperio. Disponible en www.saludcantabria.es/uploads/pdf/profesionales/protocoloAtencionEmbarazo.pdf

- Wang QW, Yu B, Huang RP, Cao F, Zhu ZQ, Sun DC, Zhou H. Assessment of thyroid function during pregnancy: the advantage of self-sequential longitudinal reference intervals. *Arch Med Sci* 2011;7:679-684.
- Real Decreto 1424/1983, de 27 de Abril, por el que se aprueba la Reglamentación Técnico-Sanitaria para la obtención, circulación y venta de la sal y salmueras, comestibles. «BOE» núm 130, de 1 de Jun de 1983:1-7.
- Rebagliato M, Murcia M, Espada M, Alvarez-Pedrerol M, Bolumar F, Vioque J et al. Iodine intake and maternal thyroid function during pregnancy. *Epidemiology* 2010; 21:62-69.
- Rebagliato M, Murcia M, Alvarez-Pedrerol M, Espada M, Fernandez-Somoano A, Lertxundi N et al. Iodine Supplementation During Pregnancy and Infant Neuropsychological Development: INMA Mother and Child Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2013;177:944-53.
- Reed Larsen P, Davies TF, Schlumberger MJ, Hay ID. Fisiología del tiroides y evaluación diagnóstica de los pacientes con trastornos tiroideos. En: Williams Tratado de Endocrinología y Nutrición. Edición en español de la 11.^a edición de la obra original en inglés *Williams Textbook of Endocrinology*:2009;p.305-340.
- Remer T, Fonteyn N, Alexy U, Berkemeyer S. Longitudinal examination of 24-h urinary iodine excretion in schoolchildren as a sensitive, hydration status-independent research tool for studying iodine status. *Am J Clin Nutr* 2006;83:639-46.
- Rendl J, Seybold S, Börner W. Urinary iodine determined by paired-ion-reversed-phase HPLC with electrochemical detection. *Clin Chem* 1994;40:908-13.

- Rendl J, Bier D, Groh T, Reiners C. Rapid urinary iodine test. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1007-12.
- Riskind PN, Kolodny JM, Larsen PR. The regional distribution of type II 5'-monodeiodinase in euthyroid and hypothyroid rats. *Brain Res* 1987;420:194-198.
- Robbins J. Thyroid hormones transport protein and the physiology of hormone binding. En *Hormones in Blood*. Academic press, London 1996. Gray CH, James VHT, eds. Pp 96-110.
- Rodbard D. Statistical estimation of the minimal detectable concentration ("sensitivity") for radioligand assays. *Anal Biochem* 1978;90:1-12.
- Rodríguez-Hierro F. Glándula tiroides. En: *Tratado de Endocrinología pediátrica y de la adolescencia*. Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelier R, Rodriguez Hierro F, editores. 2.^a ed. Barcelona: Doyma;2000;p.623-645.
- Rodríguez I, Luna R, Ríos M, Fluiters E, Páramo C, García-Mayor RV. Déficit de yodo en gestantes y mujeres en edad fértil pertenecientes a un area con consumo normal de yodo. *Med Clin* 2002;118:217-8.
- Rojas Villegas J, Soto Campos JG, Peña Gonzalez P, Martín Rubio M. Smoking during pregnancy in the Jerez Costa Noroeste health district. *Aten Primaria* 2011;43:506-7.
- Romano R, Jannini EA, Pepe M, Grimaldi A, Olivieri M, Spennati P et al. The effects of iodoprophylaxis on thyroid size during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:482-5.

- Sang Z, Wei W, Zhao N, Zhang G, Chen W, Liu H et al. Thyroid dysfunction during late gestation is associated with excessive iodine intake in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E1363-E1369.
- Santiago P, Torres R, Muela JA, Rojo G, García E, Garriga MJ, et al. Intelligence quotient and iodine intake: a cross-sectional study in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3851-7.
- Santiago P, Berrio M, Olmedo P, Velasco I, Sánchez B, García E, et al. Reference values for thyroid hormones in the population of pregnant women in Jaen (Spain). *Endocrinol Nutr* 2011;58:62-7.
- Santiago P, Velasco I, Muela JA, Sanchez B, Martinez J, Rodriguez A et al. Infant neurocognitive development is independent of the use of iodised salt or iodine supplements given during pregnancy. *Br J Nutr* 2013;110:831-9.
- Santini F, Chiovato L, Ghirri P, Lapi P, Mammoli C, Montanelli L et al. Serum iodothyronines in the human fetus and the newborn: evidence for an important role of placenta in fetal thyroid hormone homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:493-498.
- Sapin R, Simon C. False hyperprolactinemia corrected by the use of heterophilic antibody-blocking agent. *Clin Chem* 2001;47:2184-5.
- Sastre-Marcos J, Val-Zaballos F, Ruiz-Ginés MA, Saura-Montalbán J, Vengazonés-Pérez M. Valores de referencia y cribado universal de la función tiroidea en el primer trimestre de la población de mujeres gestantes del área de Toledo. *Endocrinol Nutr* 2015;62:358-360.

- Schoonover CM, Seibel MM, Jolson DM, Stack MJ, Rahman RJ, Jones SA et al. Thyroid hormone regulates oligodendrocyte accumulation in developing rat brain white matter tracts. *Endocrinology* 2004;145:5013-5020.
- Shan ZY, Chen YY, Teng WP, Yu XH, Li CY, Zhou WW et al. A study for maternal thyroid hormone deficiency during the first half of pregnancy in China. *Eur J Clin Invest* 2009;39:37-42.
- Shields B, Hill A, Bilous M, Knight B, Hattersley AT, Bilous RW et al. Cigarette smoking during pregnancy is associated with alterations in maternal and fetal thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:570-574.
- Shields B, Knight B, Hill A, Hattersley A, Vaidya B. Five-year follow-up for women with subclinical hypothyroidism in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:E1941-E1945.
- Smyth PP, Hetherington AM, Smyth DF, Radcliff M, O’Herlihy C. Maternal iodine status and thyroid volume during pregnancy: correlation with neonatal iodine intake. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2840-2843.
- Smyth PP, Wijeyaratne CN, Kaluarachi WN, Smith DF, Premawardhana LD, Parkes AB et al. Sequential studies on thyroid antibodies during pregnancy. *Thyroid* 2005; 15:474-477.
- Soldin OP, Tractenberg RE, Hollowell JG, Jonklaas J, Janicic N, Soldin SJ. Trimester-specific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin and thyroglobulin concentrations during gestation: trends and associations across trimesters in iodine sufficiency. *Thyroid* 2004;14:1084-90.

- Soldin OP, Soldin D, Sastoque M. Gestation-Specific thyroxine and thyroid stimulating hormone levels in the United States and worldwide. *Ther Drug Monit* 2007;29:553-559.
- Soldin OP, Soldin SJ. Thyroid hormone testing by tandem mass spectrometry. *Clin Biochem* 2011;1:89-94.
- Soriguer F, Santiago P, Vila L, Arena JM, Delgado E, Díaz Cadórniga F et al. Clinical dilemmas arising from the increased intake of iodine in the Spanish population and the recommendation for systematic prescription of potassium iodine in pregnant and lactating women. *J Endocrinol Invest* 2009;32:184-91.
- Soriguer F, Gutierrez-Repiso C, Gonzalez-Romero S, Olveira G, Garriga MJ, Velasco I et al. Iodine Concentration in cow's milk and its relation with urinary iodine concentrations in the population. *Clin Nutr* 2011;30:44-48.
- Soriguer F, García-Fuentes E, Gutierrez-Repisco C, Rojo-Martinez G, Velasco I, Goday A et al. Iodine intake in the adult population. *Dia@betes study*. *Clin Nutr* 2012; 31:882-8.
- Spencer CA, LoPresti JS, Patel A, Guttler RB, Eigen A, Shen D et al. Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:453-60.
- Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, McKenzie F, Beckett GJ, Wilkinson E. Interlaboratory/intermethod differences in functional sensitivity of immunometric assays for thyrotropin (TSH): impact on reliability of measurement of subnormal concentration. *Clin Chem* 1995;41:367-74.

- Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. *Clin Chem* 1996;42:141-145.
- Springer D, Zima T, Limanova Z. Reference intervals in evaluation of maternal thyroid function during the first trimester of pregnancy. *Eur J Endocrinol* 2009; 160:791-797.
- 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 Postpartum. *Thyroid* 2011;21:1081-1125.
- Stagnaro-Green A, Sullivan S, Pearce EN. Iodine supplementation during pregnancy and lactation. *JAMA* 2012;308:2463-4.
- Starlin P, Charlton K, McMahon AT, Lucas C. Fish intake during pregnancy and foetal neurodevelopment—a systematic review of the evidence. *Nutrients* 2015;7:2001-14.
- Stilwell G, Reynolds PJ, Parameswaran V, Blizzard L, Greenway TM, Burgess JR. The influence of gestational stage on urinary iodine excretion in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1737-1742.
- Stockigt JR. Free thyroid hormone measurement: a critical appraisal. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2001;30:265-89.
- Straub RE, Frech GC, Joho RH, Gershengorn MC. Expression cloning of a cDNA encoding the mouse pituitary thyrotropin-releasing hormone receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:9514-9518.

- Stricker R, Echenard M, Eberhart R, Chevaller MC, Perez V, Quinn FA et al. Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. *Eur J Endocrinol* 2007;157:509-514.
- Tan TO, Cheng YW, Caughey AB. Are women who are treated for hypothyroidism at risk for pregnancy complications? *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:e1-e3.
- Taylor PN, Minassian C, Rehman A, Iqbal A, Draman MS, Hamilton W et al. TSH levels and risk of miscarriage in women on long-term levothyroxine: A community-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3895-902.
- Teng W, Shan Z, Patil-Sisodia K, Cooper DS. Hypothyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:228-37.
- Thangaratnam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ* 2011;342:d2616.
- Thienpont LM, Beastall G, Christofides ND, Faix JD, Leiri T, Jarrige V et al. Proposal of a candidate international conventional reference measurement procedure for free thyroxine in serum. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:934-936.
- Thomson CD, Smith TE, Butler KA, Packer MA. An evaluation of urinary measures of iodine and selenium status. *J Trace Elem Med an Biol* 1996;10:214-22.
- UNICEF. Sustainable elimination of iodine deficiency: progress since the 1990 World Summit for Children. New York: United Nations Children's Fund; 2008 . Disponible en www.unicef.org/iran/Sustainable_Elimination_of_Iodine_Deficiency_053008%281%29.pdf.

- UNICEF. The state of the world's children 2012: children in an urban world. New York: United Nations Children's Fund; 2012. Disponible en: www.un.org/ru/publications/pdfs/state%20of%20the%20world%27s%20children%202012_children%20in%20an%20urban%20world.pdf.
- Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F et al. The incidence of thyroid disorders in the community; a twenty years follow up of the Wickham survey. *Clin Endocrinol* 1995;43:55-68.
- Vanderpump MP, Lazarus JH, Smyth PP, Laurberg P, Holder RL, Boelaert K et al. Iodine status of UK schoolgirls: a crosssectional survey. *Lancet* 2011;377:2007-12.
- Van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van WM, van der Post JA, Goddijn M et al. 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.
- Van Mil NH, Tiemeier H, Bongers-Schokking JJ, Ghassabian A, Hofman A, Hooijkaas H et al. Low urinary iodine excretion during early pregnancy is associated with alterations in executive functioning in children. *J Nutr* 2012 ;142:2167-2174.
- Vega-Núñez E, Menéndez-Hurtado A, Garesse R., Santos A, Perez-Castillo A. Thyroid hormone-regulated brain mitochondrial genes revealed by differential cDNA cloning. *J Clin Invest* 1995;96:893-899.
- Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H, Carlé A, Laurberg P, Pedersen IB et al. The impact of smoking on thyroid volume and function in relation to a shift towards iodine sufficiency. *Eur J Epidemiol* 2008;23:423-9.

- Velasco I, Carreira M, Santiago P, Muela JA, Garcia-Fuentes E, Sanchez-Munoz B et al. Effect of iodine prophylaxis during pregnancy on neurocognitive development of children during the first two years of life. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3234-3241.
- Vermiglio F, Lo Presti VP, Finocchiaro MD, Battiato S, Grasso L, Ardita FV et al. Enhanced iodine concentrating capacity by the mammary gland in iodine deficient lactating women of an endemic goiter region in Sicily. *J Endocrinol Invest* 1992;15:137-142.
- Vermiglio F, Lo Presti VP, Castagna MG, Violi MA, Moleti M, Finocchiaro MD et al. Increased risk of maternal thyroid failure with pregnancy progression in an iodine deficient area with major iodine deficiency disorders. *Thyroid* 1999;9:19-24.
- Vestergaard P. Smoking and Thyroid disorders-a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2002;146:153-61.
- Vicens-Calvet E, Potau N, Carreras E, Bellart J, Albisu MA, Carascosa A. Diagnosis and treatment in utero of goiter with hypothyroidism caused by iodine overload. *J Pediatr* 1998;133:147-148.
- Vila L. Prevención y control de la deficiencia de yodo en España. *Rev Esp Salud Pública* 2008;82:371-377.
- Vila L, Serra-Prat M, Palomera E, Casamitjana R, De Castro A, Legaz G, et al. Reference values for thyroid function tests in pregnant women living in Catalonia, Spain. *Thyroid* 2010;20:221-5.

- Vila L, Serra-Prat M, De Castro A, Palomera E, Casamitjana R, Legaz G et al. Iodine nutritional status in pregnant women of two historically different iodine-deficient areas of Catalonia, Spain. *Nutrition* 2011;27:1029-1033.
- Vila L, Donnay S, Arena J, Arrizabalaga JJ, Pineda J, Guzmán A et al. Nutrición de yodo de la población escolar de España (6-7 años); estudio Tirokid. *Endocrinol Nutr* 2012;59:36 (Especial Congreso).
- Vila L, Velasco I, González S, Morales F, Sánchez E, Torrejon S et al. On the need for universal thyroid screening in pregnant women. *Eur J Endocrinol* 2014;170:R17-R30.
- Vitti P, Delange F, Pinchera A, Zimmermann M, Dunn JT. Europe is iodine deficient. *Lancet* 2003;361:1226.
- Waite KV, Maberly GF, Eastman CJ. Storage conditions and stability of thyrotropin and thyroid hormones on filter paper. *Clin Chem* 1987;33:853-5.
- Wang R, Nelson JC, Weiss RM, Wilcox RB. Accuracy of free thyroxine measurements across natural range of thyroxine binding to serum proteins. *Thyroid* 2000;10:31-9.
- Wardle CA, Fraser WD, Squire CR. Pitfalls in the use of thyrotropin concentration as a first-line thyroid-function test. *Lancet* 2001;357:1013-4.
- WHO/UNICEF/ICCIDD. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodination. (WHO/NUT 94 6) Geneva;1-55, 1994 .
- WHO. United Nations Children's Fund–World Health Organization Joint Committee on Health Policy. World Summit for Children mid-decade goal: iodine deficiency disorders (IDD). UNICEF–WHO Joint Committee on Health Policy Special Session, 27–28 January 1994. Geneva: World Health Organization; 1994 .

- WHO: Iodine status worldwide. WHO Global Database on Iodine Deficiency. Geneva. Switzerland: World Health Organization; 2004.
- WHO/UNICEF. Iodine Deficiency in Europe: A continuing public health problem. Geneva. Switzerland: World Health Organization, 1-86; 2007.
- WHO/UNICEF. International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers, 3rd edition. Geneva. Switzerland: World Health Organization; 2007 a.
- WHO Secretariat of behalf of the participants to the Consultation. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusion and recommendations of the Technical Consultation. Public Health Nutrition 2007 b;10:1606-1611.
- WHO. Guideline: fortification of food-grade salt with iodine for the prevention and control of iodine deficiency disorders. Geneva. Switzerland: World Health Organization; 2014 (a).
- WHO. Effects and safety of salt iodisation to prevent iodine deficiency disorders: a systematic review with meta-analyses 2014 (b). Disponible en www.apps.who.int/iris/bitstream/10665/148175/1/9789241508285_eng.pdf.
- Wilson KL, Casey BM, McIntire DD, Cunningham G. Is total thyroxine better than free thyroxine during pregnancy? Am J Obstet Gynecol. 2014;211:132.e1-6.

- Wijnen HA, Kooistra L, Vader HL, Essed GG, Mol BW, Pop VJ. Maternal thyroid hormone concentration during late gestation is associated with foetal position at birth. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71:746-751.
- Wolfberg AJ, Lee-Parritz A, Peller AJ, Lieberman ES. Obstetric and neonatal outcomes associated with maternal hypothyroid disease. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 17:35-38.
- Wolff J, Chaikoff IL. Plasma inorganic iodine as a homeostatic regulator of thyroid function. *J Biol Chem* 1948;174:555.
- Wong EM, Sullivan KM, Perrine CG, Rogers LM, Peña-Rosas JP. Comparison of median urinary iodine concentration as an indicator of iodine status among pregnant women, school-age children and nonpregnant women. *Food Nutr Bull* 2011;32:206-12
- Wood WM, Sarapura VD, Dowding JM, Woodmansee WW, Haakinson DJ, Gordon DF et al. Early gene expression changes preceding thyroid hormone-induced involution of a thyrotrope tumor. *Endocrinology* 2002;143:347-359.
- Wrutniak-Cabello C, Casas F, Cabello G. Thyroid hormone action in mitochondria. *J Mol Endocrinol* 2001;26:67-77.
- Yan YQ, Dong ZL, Dong L, Wang FR, Yang XM, Jin XY et al. Trimester-and method specific reference intervals for thyroid tests in pregnant Chinese women: methodology, euthyroid definition and iodine status can influence the setting of reference intervals. *Clin Endocrinol* 2011;2:262–269.

- Yoshimura M, Hershman JM. Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin. *Thyroid* 1995;5:425-34.
- Yu B, Wang QW, Huang RP, Cao F, Zhu ZQ, Sun DC et al. Establishment of self-sequential longitudinal reference intervals of maternal thyroid function during pregnancy. *Exp Biol Med* 2010;10:1212-1215.
- Zimmermann MB. The adverse effects of mild-to-moderate iodine deficiency during pregnancy and childhood: a review. *Thyroid* 2007;17:829-835.
- Zimmermann MB, Jooste P, Pandav C. Iodine-deficiency disorders. *Lancet* 2008;372:1251-62.
- Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev* 2009;30:376-408.
- Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3:286-95.

H) ANEXOS

ANEXO A: CUESTIONARIO PRIMER TRIMESTRE

RECOGIDA DE DATOS

CRITERIOS DE INCLUSIÓN: (debe contestar a todo que sí)

- | | | |
|--|-----------------------------|-----------------------------|
| Edad ≥ 18 años: | <input type="checkbox"/> Si | <input type="checkbox"/> No |
| Ausencia alteración función tiroidea: | <input type="checkbox"/> Si | <input type="checkbox"/> No |
| Primera visita en 1 ^{er} trimestre gestación: | <input type="checkbox"/> Si | <input type="checkbox"/> No |
| Firmar Consentimiento Informado: | <input type="checkbox"/> Si | <input type="checkbox"/> No |

IDENTIFICACIÓN-----**Código Paciente:**.....

- Fecha:/...../..... F.U.R:/...../.....

DATOS DEMOGRÁFICOS----- - Fecha

de Nacimiento:...../...../..... Edad:.....años
Peso:..... Kg Talla..... cm
Tabaco: si no

HISTORIA OBSTÉTRICA----- **EDAD GESTACIONAL:**.....

Gestaciones previas: 0 2 Abortos : 0 2
 1 3 1 3
 ____ ____

NIVEL ESTUDIOS-----

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Sin estudios | <input type="checkbox"/> Bachillerato, FP o equivalente |
| <input type="checkbox"/> Primarios o básicos incompletos | <input type="checkbox"/> Titulación universitaria media |
| <input type="checkbox"/> Primarios o básicos completos | <input type="checkbox"/> Titulación universitaria superior |

LUGAR DE RESIDENCIA-----

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Rural (<1000 hab) | <input type="checkbox"/> Ciudad mediana (20000-200000 hab) |
| <input type="checkbox"/> Pequeña ciudad (1000-20000 hab) | <input type="checkbox"/> Gran ciudad (>200.000 hab) |

LUGAR DE ORIGEN-----

- | | | |
|--|--|-------------------------------|
| <input type="checkbox"/> España | <input type="checkbox"/> África del Norte (Magreb) | <input type="checkbox"/> Asia |
| <input type="checkbox"/> América del Sur | <input type="checkbox"/> África Subsahariana | |
| <input type="checkbox"/> América Central | <input type="checkbox"/> Europa del Este | |
| <input type="checkbox"/> América del Norte | <input type="checkbox"/> Europa Occidental | |

CONSUMO DE SAL YODADA-----

- Sí No No sabe

CONSUMO DE PESCADO -----

6 o más veces a la semana

menos que una vez a la semana

3-5 veces a la semana

Rara vez o nunca

1-2 veces a la semana

CONSUMO DE LECHE (1 RACIÓN EQUIVALE A 200 cc O UNA TAZA GRANDE)-----

más de 2 raciones diarias

menos de una ración diaria

2 raciones diarias

Rara vez o nunca

1 ración diaria

CONSUMO DE SUPLEMENTO YODADO-----

Sí

No

No sabe

Tiempo: _____ semanas

ANEXO B: CUESTIONARIO SEGUNDO TRIMESTRE

SEGUNDO TRIMESTRE:

Fecha:

CIP:

Fecha de Nacimiento:

Edad Gestacional:

Consume sal Yodada: Si No

Toma Suplemento Yodado: Si No

Abandona estudio: Si No

Alteración Tiroidea:

Interrupción embarazo:

Pérdida seguimiento:

Retirada Consentimiento:

Otros:

Semanas Aborto: _____

ANEXO C: CUESTIONARIO TERCER TRIMESTRE

TERCER TRIMESTRE:

Fecha: CIP:

Fecha de Nacimiento:

Edad Gestacional:

Consume sal Yodada: Si No

Toma Suplemento Yodado: Si No

Abandona estudio: Si No

Alteración Tiroidea:

Interrupción embarazo:

Pérdida seguimiento:

Retirada Consentimiento:

Otros:

Semanas Aborto: _____

ANEXO D - HOJA DE INFORMACION AL PACIENTE

Estudio: “Función tiroidea y consumo de yodo en la mujer embarazada”

Investigador principal: David Ruiz Ochoa. Médico especialista Endocrinología y Nutrición.
Hospital Sierrallana. Torrelavega. Cantabria.

Introducción: La siguiente información describe el estudio en el que se le invita a participar. El investigador le contestará todas las preguntas que le puedan surgir sobre esta información o sobre el estudio. Por favor, lea atentamente esta hoja y no dude en preguntar cualquier cosa sobre la información presentada a continuación.

Objetivo: Se pretende valorar los niveles de las hormonas tiroideas durante el embarazo dada su gran importancia en este período así como estimar la ingesta de yodo en forma de sal yodada y/o suplementos yodados en su dieta habitual. La determinación del yodo en la orina permitirá conocer su situación nutricional en este nutriente.

Inclusión: Usted puede participar en este estudio si cumple con las condiciones establecidas, es decir, si Usted es ≥ 18 años, no tiene patología tiroidea y acude a seguimiento de su embarazo en las consultas las matronas de atención primaria de su área sanitaria dentro del primer trimestre de la gestación.

Pruebas, visitas y medicación: Para la consecución del objetivo se llevarán a cabo tres extracciones sanguíneas en su propio centro de salud (primer, segundo y tercer trimestre de la gestación) en las mismas condiciones de la práctica clínica habitual junto con la recogida de tres muestras de orina. Las muestras sanguíneas se analizarán en el laboratorio de bioquímica del hospital Sierrallana mientras que las muestras de orina serán congeladas para posterior análisis en el hospital universitario marqués de Valdecilla. En ningún caso esto supondrá modificaciones en el tratamiento y seguimiento habitual de su embarazo salvo que se detecte algún tipo de alteración tiroidea en cuyo caso recibirá el seguimiento y tratamiento acorde a las recomendaciones actuales. Además cumplimentará una

pequeña encuesta sobre sus hábitos dietéticos en relación a la ingesta de yodo. Las muestras extraídas se utilizarán exclusivamente para los fines descritos en este estudio

Beneficios y riesgos: Se trata de un estudio que se realiza en condiciones de práctica clínica habitual por lo que no se realizarán pruebas que no sean normales para el control de su embarazo. Su participación no implica ningún riesgo adicional.

Confidencialidad: Su nombre no aparecerá en ningún documento del estudio. En ningún caso se le identificara en las publicaciones que puedan realizarse con los resultados de este estudio. Se seguirá lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de "Protección de Datos de Carácter Personal". Al dar su consentimiento usted concede permiso para utilizar sus datos en el estudio, permite al investigador del estudio el acceso a su historia clínica para realizar su trabajo, al CEIC correspondiente y a las Autoridades Sanitarias en caso de inspección, para que tengan acceso a los documentos clínicos que le identifican, y al Consentimiento Informado aceptado por usted. Todas las partes citadas se comprometen formalmente a guardar la más estricta confidencialidad acerca de sus datos.

Participación voluntaria: Su participación en este estudio es voluntaria. Puede rehusar participar en este estudio o retirarse de el en cualquier momento sin que ello repercuta en la relación médico-paciente o matrona-paciente.

ANEXO E: FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO

Investigador principal: David Ruiz Ochoa. Médico especialista Endocrinología y Nutrición.

Hospital Sierrallana. Torrelavega. Cantabria

Yo, (nombre y apellidos) _____.

He leído la hoja de información sobre el estudio: **“Función tiroidea y consumo de yodo en la mujer embarazada”**.

- Se me ha informado ampliamente.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He hablado con la matrona o doctor _____
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - Cuando quiera
 - Sin tener que dar explicaciones
 - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Expreso libremente mi conformidad para participar en el estudio y para que mis datos puedan ser utilizados con fines de investigación.

Firma del paciente :

Fecha: / /

Firma del investigador:

Fecha: / /

Revocación Consentimiento:

Fecha: / /

I) INFORME COMITÉ ÉTICO DE CANTABRIA



COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN
CLÍNICA DE CANTABRIA
IDIVAL



CARLOS G. REDONDO FIGUERO, Presidente del **COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE CANTABRIA**

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del Investigador Principal del estudio:

TÍTULO: **Función tiroidea y consumo de yodo en la mujer embarazada.**

TIPO DE ESTUDIO: **Proyecto de Investigación (Código interno: 2014.009)**

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIC, emite un informe **FAVORABLE** para que dicho Estudio sea realizado en el **HOSPITAL SIERRALLANA**, actuando como investigador principal el Dr. **DAVID RUIZ OCHOA**.

Como queda reflejado en el Acta: **35/2014**.

Lo que firmo en Santander, a **28 de noviembre de 2014**

CARLOS G. REDONDO FIGUERO
Presidente del CEIC



J) COMUNICACIONES A CONGRESOS

COMUNICACIONES A CONGRESOS:

Ruiz Ochoa D; Piedra León M; Baamonde Calzada C; Mateos García F; Setién Rodríguez A, Temprano Marañón C, Zubeldia Valdés R, Gutierrez Chicote L, Mouriz Monleon A, Álvarez Del Campo M, Secadas López RN, Otero García A, Tejado Elviro I; Amado Señaris JA. **Reference values of TSH, free T4 and free T3 in a cohort of pregnant women in the north of Spain.** Presentado en el 17 Congreso Europeo de Endocrinología con el número EP1061 y disponible en www.endocrine-abstracts.org/ea/0037/ea0037ep1061.htm. Dublin 16-20 Mayo 2015.

Lavín Gómez BA, Baamonde Calzada C, García Unzueta MT, Ruiz Ochoa D, Piedra León M, Mateos García F, Cimadevilla Fernández A, Garrido Gómez JC, Amado Señaris JA. **Excepción de yodo en una cohorte de mujeres gestantes del Norte de España.** Presentado en el IX Congreso Nacional del Laboratorio Clínico. Nº Comunicación 372. Madrid 7-9 Octubre 2015.

Lavín Gómez BA, Ruiz Ochoa D, Baamonde Calzada C, Mateos García F, García Unzueta MT, Piedra León M, Molinos Calvo JI, Garrido Gómez JC, Amado Señaris JA. **Valores de referencia trimestrales de TSH, T4L y T3L en una cohorte de mujeres embarazadas.** Presentado en el IX Congreso Nacional del Laboratorio Clínico. Nº Comunicación 367. Madrid 7-9 Octubre 2015.

