



# Hipotiroidismo Subclínico en el embarazo

**AUTOR: JOSÉ ÁNGEL ARACIL CAYUELA**

**TUTOR: VÉRONICA CASADO VICENTE**

## **RESUMEN**

El Hipotiroidismo subclínico (TSH elevada y tiroxina libre normal) ocurre en un 2 - 2,5% de los embarazos.

El hipotiroidismo subclínico en el embarazo ¿es una patología cada vez más frecuente en nuestro medio o nos enfrentamos a un sobrediagnóstico?, independientemente la realidad es que es un problema latente en las consultas de Medicina de Familia y de Endocrinología, porque no hay una actitud clara para su diagnóstico y tratamiento.

El objetivo de este TFG es contestar si es necesario tratar a las embarazadas con hipotiroidismo subclínico (SCH) cuando la TSH está entre 2,5 y 5 mU/L.

Para contestar a esta pregunta, dentro de los parámetros de la medicina basada en la evidencia (MBE), hemos formulado nuestra pregunta en formato PICO y hemos realizado una revisión sistemática, consultando las fuentes de datos y partiendo de seis sumarios de evidencia, restringiendo nuestra búsqueda a los últimos cinco años.

Tras el análisis sistemático realizado, podemos concluir que el tema sigue en debate y se necesitan más estudios, y que de momento parece que el tratamiento solo es beneficioso para las mujeres embarazadas con SCH cuando los niveles de TSH son  $>4.1$  mU/L. Y está recomendado el tratamiento únicamente en mujeres con SCH y TPOAB +.

**PALABRAS CLAVE:** Embarazo, Hipotiroidismo subclínico, Levotiroxina

## **ABSTRACT**

Subclinical hypothyroidism (elevated TSH and normal free thyroxine) occurs in 2 - 2.5% of pregnancies.

Is subclinical hypothyroidism in pregnancy an increasingly common pathology in our setting or are we facing an over diagnosis? Independently, the reality is that it is a latent problem in Family's Medicine practices and endocrinology, because there is not clear attitude for it's diagnosis and treatment.

The goal of this Final Degree Project is to answer if it is necessary to treat pregnant women with subclinical hypothyroidism (SCH) when TSH is between 2.5 and 5 mU/L.

In order to answer this question, within the parameters of evidence-based medicine (EBM), we have formulated our question in PICO format and performed a systematic review, consulting the data sources and starting with six summaries of evidence, restricting our search for the last five years.

After the systematic analysis accomplished, we can conclude that the topic is still in the debate and further studies are needed, and that it seems at present that the treatment is only beneficial for pregnant women with SCH when TSH levels are  $>4.1$  mU/L. And the treatment it is only recommended in women with SCH and TPOAB +.

**KEYWORDS:** Pregnancy, Subclinical Hypothyroidism, Levothyroxine

## Índice

RESUMEN .....	1
ABSTRACT .....	2
1. OBJETIVOS: .....	4
2. OBJETIVO DOCENTE .....	4
2.1. ¿Qué es la Medicina Basada en la Evidencia? Definición y objetivos de la MBE. ....	4
2.2. Diferencia entre revisión sistemática y revisión narrativa clásica. Tipos de revisión sistemática .....	5
3. OBJETIVO DE INVESTIGACIÓN .....	6
3.1. Introducción .....	6
3.1.1. ¿Qué ocurre durante el embarazo? Hormonas tiroideas y embarazo.....	6
3.2. Desarrollo del trabajo.....	8
3.2.1. Pregunta PICO .....	8
3.2.2. Estrategia de búsqueda.....	9
3.2.3. Bases de datos consultadas.....	10
3.2.4. Relación de los estudios seleccionados y especificación de los criterios empleados para valorar la validez e importancia .....	11
3.3. Resultados .....	11
3.3.1. Exposición de los resultados principales .....	11
4. CONCLUSIONES E IMPLICACIONES PRÁCTICAS: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DANDO ESPECIAL IMPORTANCIA A SU APLICABILIDAD Y REPERCUSIONES PRÁCTICAS .....	25
5. BIBLIOGRAFIA .....	27
6. ANEXOS .....	29

## 1. OBJETIVOS:

Este trabajo persigue un doble objetivo:

- **Objetivo docente:** Aprender a realizar una revisión sistemática con el objetivo de encontrar la mejor evidencia disponible.
- **Objetivo de investigación:** Conocer la mejor evidencia disponible sobre el tratamiento del hipotiroidismo subclínico en la mujer embarazada.

## 2. OBJETIVO DOCENTE

### 2.1. ¿Qué es la Medicina Basada en la Evidencia? Definición y objetivos de la MBE.

La medicina es una disciplina científica que está en constante crecimiento y renovación. Es por ello que el médico no puede limitarse a la formación que recibió en la Facultad ni a la experiencia adquirida a lo largo de los años, sino que debe estar en continua actualización. Pero ese “estar al día” es harto complicado cuando el tiempo disponible es escaso y la literatura científica a revisar es ingente.

Las circunstancias descritas anteriormente están en el origen de la Medicina basada en la evidencia (en adelante MBE). Este movimiento, iniciado por los propios médicos, ayuda a delimitar cual es la información necesaria para un tema concreto que afecta a un paciente, desarrolla herramientas para seleccionar y evaluar la literatura científica y pone de manifiesto en qué aspectos/temas hay que seguir investigando<sup>(1)</sup>.

La MBE surge a mediados del siglo XIX en Paris, pero su aparición formal tendrá lugar en Canadá en 1992 en la Escuela de Medicina de la Universidad de McMaster a partir de un programa educativo desarrollado en los años sesenta centrado en la resolución de problemas individuales que contemplaba tres pasos: identificar el problema, buscar información y resolver el problema en función de la información recogida<sup>(2)</sup>.

David Sackett, uno de los pioneros en la divulgación y práctica de la MBE, la define como “la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia científica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales”<sup>(1)</sup>. Vemos pues que hay tres elementos básicos en la MBE que

interactúan en la elección de la mejor decisión posible: la mejor evidencia científica disponible, obtenida tras la evaluación de la información sistemáticamente buscada; la competencia clínica profesional, adquirida por el médico a través de la experiencia; y el paciente individual, con su estado clínico y sus preferencias <sup>(1)</sup>.

A la vista de todo lo anterior, podemos decir que el objetivo de la MBE es “obtener y aplicar la mejor evidencia científica en el ejercicio de la práctica médica cotidiana” <sup>(2)</sup> y para ello utiliza como metodología la revisión sistemática.

## **2.2. Diferencia entre revisión sistemática y revisión narrativa clásica.**

### **Tipos de revisión sistemática**

Las revisiones narrativas consisten en seleccionar un número determinado de artículos, agruparlos según sus resultados y llegar a una conclusión tras una lectura detenida, sin realizar una valoración objetiva de la calidad científica de los artículos incluidos. Estas revisiones no carecen de valor pues permiten recopilar y valorar el cuerpo de conocimiento sobre un tema específico pero no pueden ser consideradas como investigación científica <sup>(3)</sup>.

Con la aparición del movimiento MBE, las revisiones alcanzan el rango de investigación científica secundaria y se denominan revisiones sistemáticas. A partir de este momento se sigue un proceso sistemático y preestablecido tanto para formular la pregunta objeto de la investigación como para diseñar las estrategias de búsqueda de estudios primarios dentro y fuera de la red, determinar el criterio de inclusión de estudios y realizar el análisis de los resultados <sup>(4)</sup>.

Distinguimos dos tipos de revisiones sistemáticas: la revisión cualitativa u *overview*, que se caracteriza por no utilizar análisis estadísticos y presentar la evidencia en términos “descriptivos”; y la revisión cuantitativa o metaanálisis que se caracteriza por emplear métodos estadísticos para combinar los resultados de dos o más estudios que indagan sobre la misma pregunta, resumiendo en un valor numérico toda la evidencia relacionada con esa pregunta. Con el meta-análisis se pretende resolver los conflictos generados por la publicación de varios estudios con diferentes resultados sobre el mismo

tema: al aumentar el tamaño de la muestra, aumenta la precisión en las conclusiones <sup>(5)</sup>.

### 3. OBJETIVO DE INVESTIGACIÓN

#### 3.1. Introducción

Antes de responder la pregunta “¿Está recomendado tratar con levotiroxina a las mujeres gestantes diagnosticadas de hipotiroidismo subclínico y con niveles de TSH entre 2,5 y 5 mU/L?” mediante una revisión sistemática cualitativa, conviene contextualizar el ámbito de trabajo.

#### 3.1.1. ¿Qué ocurre durante el embarazo? Hormonas tiroideas y embarazo

Durante el primer trimestre de embarazo (10-12 semanas), la madre suministra al feto las hormonas tiroideas necesarias para el correcto desarrollo cerebral y continúa haciéndolo a lo largo de todo el embarazo, aunque el feto ya sea capaz de sintetizar hormonas tiroideas a partir de la semana 13.

Se produce un aumento de la actividad tiroidea materna, tanto para atender los requerimientos del feto como para paliar la pérdida de iodo por la orina al aumentar la filtración glomerular, y esto tiene como consecuencias <sup>(6)</sup>:

- Un ligero aumento de volumen de la glándula tiroides
- Un aumento del 50% de la producción de hormonas tiroideas
- Una disminución de la concentración sérica de TSH, debido a los valores elevados de BHCG: entre el 60-80% durante el primer trimestre, después irá recuperándose de forma progresiva. La American Thyroid Association (ATA) recomiendan los siguientes umbrales para el nivel de TSH:

	1º Trimestre	2º Trimestre	3º Trimestre
<b>TSH (mU/L)</b>	<i>0,1-2,5 mU/L</i>	<i>0,2 - 3,0 mU/L</i>	<i>0.3-3.5 mU/L</i>

Durante el primer trimestre del embarazo, las hormonas tiroideas son muy importantes para el correcto desarrollo neuronal, por ello se desarrolla un hipertiroidismo relativo, secundario a una hiperestimulación de la glándula

tiroides no sólo por parte de la TSH, sino también por parte de la BHCG; además, la TGB también se eleva aumentando las reservas de T4, pero manteniéndose los niveles de T4 libre normales.

En una mujer hipotiroidea este hipertiroidismo relativo no se lleva a cabo, dando lugar a un déficit de hormonas tiroideas y dando como consecuencia un déficit en el desarrollo fetal, por lo que deben ser tratadas para que el feto tenga la cobertura adecuada para su correcto desarrollo. Pero, ¿en qué momento se debe empezar a tratar?

### **¿Qué pasa en una mujer diagnosticada de hipotiroidismo?**

El Hipotiroidismo clínico, TSH elevada y T4 libre baja, ocurre en un 0,3 - 0,5% de los embarazos y tiene un impacto negativo sobre el embarazo, el parto y el desarrollo neurocognitivo del feto. Está asociado a un mayor riesgo de sufrir, entre otras, las siguientes complicaciones en la madre y en el feto <sup>(7)</sup>:

- Preeclampsia
- Desprendimiento de la placenta
- Pérdida del embarazo
- Parto prematuro
- Hemorragia postparto
- Bajo peso al nacer
- Afectación neuropsicológica y cognitiva en el feto

Todas las mujeres embarazadas con hipotiroidismo manifiesto o clínico deben ser tratadas con hormona tiroidea. El objetivo del tratamiento es restaurar el eutiroidismo lo antes posible, manteniendo la TSH en el rango de referencia de cada trimestre. Se inicia el tratamiento con levotiroxina y se realiza una reevaluación de la TSH cada 4 semanas.

El Hipotiroidismo subclínico (SCH), TSH elevada y T4 libre normal, ocurre en un 2 - 2,5% de los embarazos y, aunque el riesgo de sufrir complicaciones durante el embarazo es más bajo, algunos estudios han puesto de manifiesto que está asociado a un mayor riesgo de sufrir <sup>(7)</sup>:

- Preeclampsia
- Desprendimiento de la placenta
- Pérdida del embarazo



- Parto prematuro
- Restricción del crecimiento intrauterino
- Posible daño neurocognitivo en el feto (decimos posible porque existe controversia. Los estudios realizados no aportan pruebas suficientes para descartarlo ni para concluir que existe este potencial efecto perjudicial)

Los síntomas del hipotiroidismo subclínico son similares a los del embarazo por lo que es más difícil de identificar. Entonces, ¿cuándo y cómo hacer un estudio del estado de la glándula tiroidea?

La ATA recomienda la medición de la TSH sérica ante la presencia de factores de riesgo como <sup>(7)</sup>:

- Edad mayor de 30 años
- Antecedentes familiares o personales de disfunción tiroidea
- Diabetes Tipo 1
- Anticuerpos TPO
- Antecedentes de abortos de repetición o partos prematuros
- Historia de radiación de cabeza o cuello
- Vivir en zonas que presumiblemente son deficientes en yodo

### **3.2. Desarrollo del trabajo**

#### **3.2.1. Pregunta PICO**

Durante la práctica, al médico le surgen dudas sobre los pacientes a los que atiende. Según la MBE, el primer paso es identificar esas dudas y convertirlas en preguntas clínicas, capaces de ser contestadas, bien de carácter general o específico. Las primeras hacen referencia al conocimiento general que nos ayuda a entender mejor una patología o tratamiento y pueden ser contestadas recurriendo a un compañero experto o a libros y revistas de la especialidad; las segundas se refieren a aspectos más concretos, suelen estar relacionadas con el diagnóstico, el pronóstico o el tratamiento y “sólo podrían ser contestadas utilizando los resultados de investigaciones que han sido realizadas en grupos de pacientes de las mismas características con problemas similares, es decir, estudiando la literatura científica disponible” <sup>(8)</sup>

La pregunta clínica específica consta de cuatro apartados: **P**acientes/ Población/Problema, **I**ntervención, **C**omparación y **R**esultados (**O**utcome, en inglés), siendo la comparación el único elemento opcional ya que puede no proceder o no existir esa alternativa. Esta estructura es lo que llamamos pregunta **PICO** y nos ayuda a centrarnos en lo que queremos saber además de facilitar la elaboración de la estrategia de búsqueda <sup>(9)</sup>. Dado que nuestra revisión es específica debemos atenernos a este formato, así:

- **P:** Mujeres gestantes diagnosticadas de hipotiroidismo subclínico y con niveles de TSH entre 2,5 y 5 mU/L
- **I:** Tratar con levotiroxina
- **C:** No tratar
- **O:** Disminuir los riesgos durante embarazo, parto y puerperio y el daño sobre el feto.

Nuestra pregunta en formato PICO será por tanto la siguiente: **¿Está recomendado tratar o no con levotiroxina a las mujeres gestantes diagnosticadas de hipotiroidismo subclínico y con niveles de TSH entre 2,5 y 5 mU/L para minorar los riesgos durante embarazo, parto y puerperio y el daño sobre el feto?**

### **3.2.2. Estrategia de búsqueda**

La clasificación de las fuentes de información más utilizada, la propuesta por Haynes, cuenta con seis escalones ordenados de menor a mayor evidencia: *Estudios, Sinopsis de Estudios, Síntesis, Sinopsis de Síntesis, Sumarios y Sistemas* (sistemas informatizados de apoyo a la toma de decisiones) <sup>(10)</sup>.

Las fuentes de información prioritarias para el médico en general y el médico de familia en particular las representa el segundo escalón (Sumarios), y es éste el motivo por el que se inicia la consulta por un sumario de preguntas clínicas, **PREEVID**, seguimos con sumarios como **UpToDate**, **DynaMed**, **Fisterra**, **Tripdata base** y **GPC-MBE**, y continuamos con síntesis de revisiones sistemáticas como **Cochrane Library** y sinopsis de estudios como **ACVP EBM evidenceupdates**.

**Palabras clave empleadas en la búsqueda:** Pregnancy, Subclinical Hypothyroidism, Levothyroxine. Posteriormente se amplió la búsqueda con: Subclinical Hypothyroidism Pregnancy Outcomes.

### **3.2.3. Bases de datos consultadas**

En primer lugar, siguiendo a Haynes, iniciamos en Diciembre de 2016 la búsqueda por bases secundarias de calidad como PREEVID, UpToDate, Dynamed Plus, Fisterra y Cochrane; y ampliamos en bases primarias de calidad como PubMed y Medline, que representan el último escalón de Estudios de la escala de Haynes y que suelen ser el eje central de las revisiones narrativas.

### **Búsquedas complementarias**

Para completar lo hallado en las bases de datos se realizaron búsquedas manuales en los listados de la bibliografía de las revisiones sistemáticas y guías clínicas encontradas, con el fin de ser exhaustivos y localizar el mayor número de estudios posible. Se han realizado búsquedas en artículos procedentes de:

- American Journal Obstetric Gynecolgy
- European Journal Of Endocrinology
- American Thyroid Association
- The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism | Oxford Academic
- Journal of Women's Health
- The New England Journal of Medicine

### **Filtros y restricciones**

- Idioma: inglés y español
- Tiempo: 5 años

### **Limitación**

- Acceso limitado a sumarios de pago

### 3.2.4. Relación de los estudios seleccionados y especificación de los criterios empleados para valorar la validez e importancia

He consultado por sumarios de evidencia. Los sumarios son:

ESTUDIOS	REFERENCIAS							
	UpToDate	DynaMed	Cochrane	Tripdata Base	PREEVID	Pubmed	Otros	TOTAL
I. Meta-análisis y/o revisiones sistemáticas	2	1	2	1		11	1	18
II. Ensayos clínicos				4		1	8	13
III. Cohortes, casos controles, serie de casos clínicos						1		1
IV. Consenso de profesionales								
V. Guías de práctica clínica		1		1			1	3
VI. Sumario de evidencia					2	1		3
VII. Revisión narrativa								
VIII. Información para pacientes								

## 3.3. Resultados

### 3.3.1. Exposición de los resultados principales

#### 1. PREEVID

PREEVID es un servicio dirigido a los profesionales sanitarios de la Consejería de Sanidad y el Servicio Murciano de Salud. Ofrece respuestas a preguntas que surgen desde la actividad asistencial. La respuesta no es una recomendación específica, ni una revisión sistemática sobre un tema; es más bien un resumen de las conclusiones de las referencias encontradas tras una búsqueda protocolizada. La respuesta pasa a formar parte de la base de datos de PREEVID, estando disponible para los usuarios del servicio.

El 5-5-2013 se hizo la siguiente pregunta a PREEVID: **¿Está recomendado tratar con levotiroxina a gestantes diagnosticadas de hipotiroidismo subclínico y con niveles de TSH entre 2,5 y 5 mU/L?**

El servicio encontró en el Banco de preguntas la misma pregunta realizada en 2008 en base a una guía de práctica clínica holandesa que recomendaba el tratamiento del Hipotiroidismo subclínico en mujeres embarazadas cuando el nivel de TSH fuese superior a 4,0 mU/L pues a partir de este nivel aumentaba la tasa de complicaciones obstétricas. Tras actualizarse la búsqueda se ha encontrado una referencia de Consenso de profesionales, dos de guías de práctica clínica (GPC) y una de Sumario de evidencia (SE).

El documento de consenso del grupo de trabajo sobre la Disfunción Tiroidea Subclínica, de la Sociedad Española de Endocrinología, publicado en 2009, aconseja, dando los potenciales efectos beneficiosos, el tratamiento del Hipotiroidismo subclínico en mujeres embarazadas manteniendo los niveles de TSH dentro de los rangos establecidos para cada trimestre.

La GPC de la Asociación Americana de Tiroides, actualizada en 2011, recomienda el tratamiento del Hipotiroidismo subclínico en mujeres embarazadas con TPO+ cuando el nivel TSH esté por encima de los rangos establecidos para cada trimestre.

La actualización de 2012 de la GPC de la Sociedad Americana de Endocrinología recomienda, dado que los potenciales beneficios superan a los posibles riesgos, el tratamiento del Hipotiroidismo subclínico en mujeres embarazada cuando el nivel de TSH esté por encima de 2,5 mU/L en el primer trimestre y de 3,0 mU/L en el segundo y tercer trimestre, independientemente de la TPO (nivel de recomendación B (TPO+) y C (TPO-)).

El SE de UpToDate recomienda el tratamiento del Hipotiroidismo subclínico en mujeres embarazada cuando el nivel de TSH esté por encima de 2,5 mU/L en el primer trimestre y de 3,0 mU/L en el segundo y tercer trimestre.

El 21-06-2017 se hizo la siguiente pregunta a PREEVID: **"En gestantes diagnosticadas de hipotiroidismo subclínico, ¿se recomienda el tratamiento con Levotiroxina?"**

El servicio encontró en el Banco de preguntas una pregunta similar (mayo 2013). Las referencias encontradas en ese momento recomendaban tratar con Levotiroxina el Hipotiroidismo subclínico en mujeres embarazadas con TPO+. Sin embargo, un sumario de evidencia y dos guías sugieren tratar a todas las

gestantes diagnosticadas de HSC, independiente de los resultados de los anticuerpos antitiroideos.

Tras actualizarse la búsqueda se ha encontrado una Revisión Sistemática (RS), dos Guías de Práctica Clínica (GPC), el Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS), un Sumario de Evidencias (SE) de UpToDate y una revisión narrativa.

La RS, aunque admite una posible relación positiva entre el tratamiento con Levotiroxina y la reducción del parto prematuro y el aborto espontáneo en mujeres embarazadas con HSC, concluye que es necesario realizar más estudios para determinar la idoneidad de este tratamiento.

Tanto la Guía para el manejo del hipotiroidismo (2013) como la Guía sobre el abordaje de la disfunción tiroidea en la gestación (más actual) de la Sociedad Andaluza de Endocrinología y Nutrición (SAEN), recomiendan tratar con LT4 a las gestantes diagnosticadas de HSC cuando tengan la peroxidasa tiroidea (TPOAb) positiva en suero (Grado de Recomendación A).

El PAPPS de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, actualizado en 2016, indica que hay que tratar con LT4 a gestantes con HSC y TSH>10, independientemente de los valores de T4 libre; sin embargo hay controversia para valores de referencia propios y TSH<10 con T4 libre normal.

El SE de UpToDate refiere que, en Estados Unidos, el HSC es más común que el hipotiroidismo manifiesto y que es incierto que el tratamiento con LT4 reduzca el riesgo de embarazo adverso, neonatal y/o resultados cognitivos adversos en los hijos de madres con HSC. Aun así, este SE recomienda el tratamiento con LT4 cuando la TSH está por encima de la media de la población y el intervalo de referencia normal específico del trimestre (o superior a 4,0 mU/L) con T4 normal libre.

La revisión narrativa sobre disfunción tiroidea y embarazo indica que las guías de la SEEN (Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición) y de la ES (Endocrine Society) recomiendan tratamiento en el HSC con independencia del título de anticuerpos, mientras que la de la ATA (American Thyroid Association) recomienda tratamiento sólo en gestantes con HSC y TPO+.

Es importante señalar que todos los documentos inciden en la necesidad de seguir investigando.

## **2. UPTODATE: Ross DS. Hypothyroidism during pregnancy: Clinical manifestations, diagnosis and treatment. 2017 Mar.**

Publicada en marzo de 2017, nos encontramos ante una revisión clínica sistemática actualizada.

Conclusiones:

- **El hipotiroidismo subclínico (SCH):**
  - Se ha asociado con un mayor riesgo de preeclampsia, parto prematuro, desprendimiento placentario y/o pérdida del embarazo
  - No hay evidencia significativa de que los hijos de mujeres con hipotiroidismo subclínico estén en riesgo de sufrir un trastorno neurológico.
- Los valores de TSH durante el embarazo se consideran altos cuando son superiores a 2,5 mU/L durante el primer trimestre y a 3,0 mU/L durante el segundo y tercer trimestre.
- El screening universal de embarazos asintomáticas para disfunción tiroidea durante el primer trimestre del embarazo es controvertido. Los autores de la revisión se muestran partidarios de un enfoque más específico: sólo a las mujeres calificadas como de riesgo por su historia personal y/o familiar se les mide la TSH sérica durante el embarazo y si ésta es superior a 2,5 mu/L entonces se mediría T4 libre para determinar grado de hipotiroidismo (Grado 2C).
- Todas las mujeres embarazadas con hipotiroidismo manifiesto recientemente diagnosticadas deben ser tratadas con hormona tiroidea. Los autores de la revisión se muestran partidarios de tratar también a las mujeres embarazadas con hipotiroidismo subclínico, independientemente de los ac peroxidasa tiroidea (TPO) (Grado 2B).
- Los requerimientos de dosis de T4 pueden aumentar durante el embarazo en mujeres con hipotiroidismo preexistente o subclínico. Es por ello que los autores de la revisión sugieren que las mujeres hipotiroideas tratadas, deben aumentar preventivamente la dosis de

Levotiroxina (aproximadamente un 30%) en el momento de la prueba de embarazo positiva (Grado 2B).

- El tratamiento con Levotiroxina en mujeres eutiroideas con anticuerpos TPO+ puede reducir los riesgos de pérdida fetal y parto prematuro.

**3. DYNAMED:** [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. 901621, Thyroid replacement therapy; [updated 2014 Aug 15, cited place cited date here]; [about 15 screens]. Available from <http://www.dynamed.com/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=901621> . Registration and login required.

Publicada en noviembre de 2014, nos encontramos ante una revisión clínica.

Conclusiones:

- Recomiendan el tratamiento con LT4 en mujeres embarazadas o planificándolo con SCH >2.5 mU/L en el primer trimestre y ATA +.
- Las mujeres embarazadas con SCH el tratamiento con LT4 puede aumentar la tasa de parto entre aquellas que buscan tecnología reproductiva asistida.
- En el embarazo aumentan la dosis de LT4 en un 25-30% después de la detección inicial del embarazo, por lo que es recomendable monitorizar los niveles de TSH inmediatamente después de la concepción, cada 4 semanas, durante las primeras 20 semanas y al menos una vez en las semanas 26 y 32 de gestación.
- No hay evidencia suficiente para recomendar tratamiento en mujeres embarazadas SCH y TPO-.

#### **4. TRIPDATA BASE**

Al hacer la búsqueda en este sumario no puedo acceder a todas las revisiones sistemáticas y meta-análisis, debido a que es de pago, es posible que artículos que posteriormente aparezcan en Pubmed, estuvieran aquí también, esto constituye una limitación en mi revisión sistemática.

**4.1. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Tohidi M, Alavi Majd H, Azizi F. Effects of levothyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune thyroid disease. Eur J Endocrinol. 2017 Feb;176(2):253-265.**



El objetivo de este ensayo clínico aleatorio basado en la población es doble: por un lado averiguar si las gestantes con TPOAb+, pero sin disfunción abierta de la tiroides, se ven afectadas por mayores tasas de resultados adversos del embarazo y por otro, valorar si la terapia con Levotiroxina en estas mujeres disminuye la incidencia de esos resultados.

Para ello 1746 gestantes fueron examinadas para la función tiroidea. De ellas 1028 TPOAb- y 131 TPOAb+ aceptaron participar en el estudio. Las primeras actuaron como grupo control (grupo C) y las segundas se dividieron al azar en dos grupos: uno de 65 gestantes que recibirían tratamiento con LT4 (grupo A) y otro de 66 gestantes que no recibirían tratamiento (grupo B).

Las medidas del resultado primario fueron el parto prematuro (nacimiento antes de las 37 semanas de gestación) y el aborto espontáneo (perdida de un embrión/feto antes de la semana 20 de embarazo); como resultados secundarios se recogió información sobre desprendimiento de placenta, parto, admisión neonatal y niveles de TSH neonatal.

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que:

- La tasa de parto prematuro en el grupo B fue superior a las de los grupos A y C. No hubo diferencias significativas entre los grupos A y C.
- La tasa de admisión neonatal en el grupo B fue superior a las de los grupos A y C.

Lo que les lleva a concluir que:

- Las gestantes con TPOAb+ y tiroxina libre normal reducen significativamente los resultados adversos del embarazo (parto prematuro y admisión neonatal) al ser tratadas con Levotiroxina.
- Este efecto beneficioso se observó principalmente en las gestantes con TPOAb + y TSH  $\geq 4\mu\text{IU/ml}$ .

**4.2. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y, Hirtz DG et al. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. N Engl J Med. 2017 Mar;376:815-825.**

Nos encontramos ante dos ensayos multicéntricos aleatorios paralelos, controlados con placebo, en los que participaron mujeres gestantes con hipotiroidismo subclínico o hipotiroxinemia, con el objetivo de averiguar si el tratamiento con Levotiroxina durante el embarazo mejora la función cognitiva de los hijos. Para ello, entre octubre de 2006 y octubre de 2009, 97.228 mujeres de quince centros fueron sometidas a examen de tiroides (Nivel de TSH y T4 libre) durante la primera mitad del embarazo (antes de las 20 semanas de gestación).

El criterio para diagnosticar SCH fue  $TSH \geq 3,00$  mU/L y T4 libre en el rango normal; diez meses después, viendo que la prevalencia del HSC superaba el 6%, se cambió el criterio: nivel de  $TSH \geq 4,00$  mU/L. Para diagnosticar hipotiroxinemia se tomó como referencia un nivel de TSH en el rango normal y de T4 libre  $< 0,86$  ng/dl. Se diagnosticaron 3057 mujeres con SCH y 2805 con hipotiroxinemia.

Finalmente, en ensayos separados para las dos condiciones, 677 gestantes con SCH y 526 con hipotiroxinemia, fueron asignadas aleatoriamente a recibir Levotiroxina o placebo.

Los datos del embarazo y resultados neonatales fueron extraídos de los informes médicos. Los niños fueron sometidos a pruebas de comportamiento y desarrollo anualmente durante 5 años. El resultado primario fue la puntuación de CI a los 5 años.

Los datos obtenidos ponen de manifiesto que:

- El desarrollo neurológico y conductual no difirió significativamente entre los grupos en ninguno de los ensayos: SCH (CI 97 y 94, grupo con tratamiento y con placebo respectivamente) e hipotiroxinemia (CI 94 y 91, grupo con tratamiento y con placebo respectivamente).
- No hubo diferencias significativas entre los grupos, en ninguno de los dos ensayos, ni en el embarazo ni en los resultados adversos que fueron de baja frecuencia.

Por lo que se concluye que el tratamiento con LT4 a gestantes con SCH o hipotiroxinemia:

- No reduda en resultados cognitivos significativamente mejores de los niños a los 5 años respecto a niños cuyas madres no recibieron ese tratamiento.
- No redundan en ninguna mejora significativa en el embarazo o resultados neonatales.

**5. COCHRANE: Reid SM, Middleton P, Cossich MC, Crowther CA, Bain E. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pregnancy and during pregnancy. CochraneDatabase Syst Rev. 2013 May 31;(5):CD007752. doi:10.1002/14651858.cd007752.pub3.**

Esta revisión parte de la base de que el tratamiento del hipotiroidismo puede reducir los resultados obstétricos adversos y se plantea como objetivo identificar las intervenciones utilizadas (antes o durante el embarazo) y determinar su impacto tomando como medidas primarias: preeclampsia, nacimiento prematuro y retraso en el desarrollo neurológico.

Se seleccionaron cuatro estudios aleatorizados en los que participaron 362 mujeres embarazadas y sus bebés; dos ellos estudiaron el tratamiento con Levotiroxina antes del embarazo y durante el mismo, pero al proporcionar solo datos bioquímicos y ninguna información sobre las medidas preestablecidas, se descartaron. Con lo cual la revisión queda limitada a dos ensayos; en el primero 115 mujeres embarazadas se distribuyen al azar entre el grupo intervención (tratamiento con Levotiroxina) y el grupo control (sin tratamiento); en el segundo son 169 las mujeres embarazadas que se distribuyen también al azar entre el grupo intervención (tratamiento con selenio) y el grupo control (administración de placebo).

**Respecto al primer objetivo**, en esta revisión no hay datos suficientes para recomendar el tratamiento del hipotiroidismo clínico y subclínico antes y durante el embarazo.

**Respecto al segundo**, los resultados ponen de manifiesto que el tratamiento con Levotiroxina redujo significativamente el parto prematuro (72%) en mujeres eutiroides TPO+ aunque no hay significación estadística para la preeclampsia. Tampoco la hay para el tratamiento con selenio en ninguna de estas dos

medidas. El retraso en el desarrollo neurológico no fue evaluado por ninguno de los ensayos.

Esta revisión también ha puesto de manifiesto dos cosas:

- El selenio redujo significativamente la tiroiditis posparto.
- Existe una importante falta de ensayos aleatorios: muchos resultados adversos del embarazo asociados con el hipotiroidismo clínico y subclínico nunca se han medido en los ensayos de intervención.

## 6. PUBMED

**6.1. Maraka S, Ospina NM, O’Keeffe DT, Espinosa De Ycaza AE, Gionfriddo MR, Erwin PJ et al. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Thyroid. 2016 Apr;26(4):580-90. doi: 10.1089/thy.2015.0418. Epub 2016 Mar 3.**

Se trata de una revisión sistemática y de un meta-análisis que tiene como objetivos averiguar si existe un efecto adverso del SCH durante el embarazo y neonatales y valorar si la terapia con Levotiroxina mitiga ese efecto.

Para el **primer objetivo** se seleccionaron 18 estudios de entre 1108, que incluían un total de 3995 mujeres embarazadas con SCH. Los resultados ponen de manifiesto una asociación de SCH durante el embarazo con resultados maternos y neonatales adversos: las mujeres embarazadas con SCH, en comparación con mujeres embarazadas eutiroideas, tienen mayor riesgo de pérdida de embarazo, desprendimiento placentario rotura prematura de membranas (PROM) y muerte neonatal.

Para el **segundo objetivo** solo se encontró un estudio que evaluara el efecto del tratamiento con Levotiroxina en mujeres embarazadas con SCH.

- No hay evidencia directa de que este tratamiento redundara en una mejora o paliación de los efectos adversos.
- El estudio diseñado para comparar screening universal/hallazgo de casos en la detección de la disfunción tiroidea, parece proporcionar una evidencia indirecta de la efectividad del tratamiento con Levotiroxina: en el grupo screening universal, las mujeres embarazadas con SCH fueron diagnosticadas y tratadas con Levotiroxina, incluso las incluidas en la categoría de bajo riesgo; en el grupo de hallazgo de casos, solo se

realizaban las pruebas para la disfunción tiroidea si se las consideraba de alto riesgo, las de bajo riesgo no eran diagnosticadas ni tratadas. Al comparar ambos grupos en la categoría de bajo riesgo se observó que la proporción de efectos adversos en mujeres embarazadas con SCH era mayor en el grupo de hallazgo de casos, lo que parece indicar un beneficio del tratamiento con Levotiroxina.

Esta revisión sistemática también ha puesto de manifiesto dos cosas:

- Los estudios incluidos no utilizan todos la misma definición de SCH. Dado que el rango de referencia para TSH y T4 libre puede variar con el área geográfica y la raza, el disponer de un rango de referencia basado en la población podría conducir a un diagnóstico más preciso del SCH.
- Existe una gran variabilidad en las recomendaciones de los expertos respecto a cuándo utilizar la terapia con Levotiroxina en mujeres embarazadas con SCH: mientras la Sociedad Endocrina recomienda este tratamiento para todas las mujeres embarazadas con SCH, la ATA solo lo recomienda para aquellas que, además, tenga anticuerpos positivos de TPO.

**6.2. Velkeniers B, Van Meerhaeghe A, Poppe K, Unuane D, Tournaye H, Haentjens P. Levothyroxine treatment and pregnancy outcome in women with subclinical hypothyroidism undergoing assisted reproduction technologies: systematic review and meta-analysis of RCTs. Hum Reprod Update. 2013 May-Jun;19(3):251-8. doi: 10.1093/humupd/dms052. Epub 2013 Jan 17.**

Se trata de una revisión sistemática y de un meta-análisis que tiene como objetivo averiguar el efecto del tratamiento con L4 en mujeres subfértiles con autoinmunidad tiroidea (TAI) y/o hipotiroidismo subclínico en circunstancias de reproducción asistida.

Para ello, de los 630 artículos inicialmente seleccionados, sólo utilizaron los datos de tres ensayos controlados aleatorios, publicados de 2005 a 2011, que hacían referencia a 220 mujeres. En dos ensayos el grupo control tomaba placebo; en el otro no recibía tratamiento. La medida del resultado fue el parto como resultado primario; como resultados secundarios se recogió información

sobre: embarazo clínico, aborto espontáneo, parto prematuro, hipertensión arterial, preeclampsia, ovocitos (recuperados, maduros, fertilizados) y embriones (transferidos y criopreservados).

Del estudio de los datos obtenidos se concluye que el tratamiento con LT4:

- Aumenta significativamente la tasa de parto.
- Aumenta significativamente la tasa de implantación de embriones.
- Disminuye considerablemente la tasa de aborto espontáneo.
- No tuvo ningún efecto en otros resultados secundarios como tasa de embarazo clínico, número de ovocitos (recuperados, maduros) y de embriones criopreservados.

Todo sugiere un efecto beneficioso del tratamiento con LT4 en mujeres con TAI y/o hipotiroidismo subclínico sometidas a TAR, ya que mejorar la fertilidad y la tasa de parto. Los autores del estudio recomiendan la suplementación con LT4 en estos casos, aunque también aconsejan un seguimiento cercano de la paciente para evitar el sobretratamiento.

**6.3. Seehan PM, Nankervis A, Araujo Júnior E, Da Silva Costa F. Maternal Thyroid Disease and Preterm Birth: Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Nov;100(11):4325-31. doi: 10.1210/jc.2015-3074. Epub 2015 Sep 18.**

Los autores de esta revisión sistemática y meta-análisis se proponen revisar los estudios publicados entre 2005 y 2015 con el objetivo de buscar la relación entre la enfermedad de la tiroides (hipertiroidismo, hipotiroidismo manifiesto y subclínico, hipotiroxinemia) y el parto prematuro, definido como el nacimiento antes de las 37 semanas. Para ello, de las 58 publicaciones inicialmente seleccionadas, sólo utilizaron los datos de quince estudios (14 estudios de cohortes y uno de control de casos) que hacían referencia a 2.532.704 mujeres.

Del estudio de los datos obtenidos se concluye que:

- Tanto el hipotiroidismo manifiesto como el hipertiroidismo muestran relación positiva con el parto prematuro: aumentan la probabilidad de nacimiento prematuro.

- Tanto el hipotiroidismo subclínico como la hipotiroxinemia no muestran relación positiva con el parto prematuro: no aumentan la probabilidad.

**6.4. Tong Z, Xiaowen Z, Baomin C, Aihua L, Yingying Z, Weiping T et al. The Effect of Subclinical Maternal Thyroid Dysfunction and Autoimmunity on Intrauterine Growth Restriction: A Systematic Review and Meta-Analysis. Medicine (Baltimore). 2016 May;95(19):e3677. doi: 10.1097/MD.0000000000003677.**

Actualmente, se considera que la función tiroidea normal es decisiva para el crecimiento fetal y el desarrollo neurocognitivo. Los autores de esta revisión sistemática y meta-análisis proponen revisar la literatura al respecto con el objetivo de buscar la relación entre la enfermedad de la tiroides (hipertiroidismo subclínico, hipotiroidismo subclínico, hipotiroxinemia, TPOAb+) y el riesgo de restricción del crecimiento intrauterino (IUGR). Para ello, de los 769 artículos inicialmente seleccionados, sólo utilizaron los datos de trece estudios prospectivos de cohortes.

Del estudio de los datos obtenidos se concluye que:

- El hipotiroidismo subclínico muestran relación positiva con el IURG
- Tanto el hipertiroidismo subclínico como la hipotiroxinemia o TPOAb+, no muestran relación positiva con el IURG: no aumentan la probabilidad.

**6.5. He H, Jing S, Gong F, Tan YQ, Lu GX, Lin G. Effect of thyroid autoimmunity *per se* on assisted reproduction treatment outcomes: A meta-analysis. Taiwan J Obstet Gynecol. 2016 apr;55(2):159-65. doi: 10.1016/j.tjog.2015.09.003.**

Los autores de este meta-análisis se plantean como objetivo estimar el efecto de la autoinmunidad tiroidea (TA) en los resultados del embarazo en mujeres eutiroides sometidas a TAR. Para ello, se seleccionaron inicialmente 300 estudios, de los que sólo ocho, publicados entre 2003 y 2014, fueron incluidos en la revisión sistemática. Finalmente, una vez que las pacientes con SCH fueron excluidas, sólo cuatro fueron utilizados en el análisis final. Estos estudios incluían datos sobre 1855 mujeres infértiles: 299 ATA-positivas y 1563 ATA-negativas. Las medidas de resultado fueron el embarazo clínico, el aborto espontáneo y las tasas de parto.

Los datos obtenidos ponen de manifiesto que:

- En el grupo de mujeres eutiroides **sin SCH** que fueron sometidas a TAR, la tasa de embarazo, de aborto espontáneo y de parto es similar en mujeres ATA+ y ATA-.
- En el grupo de mujeres eutiroides **cuyo estado de SCH es desconocido** que fueron sometidas a TAR, la tasa de embarazo es similar en mujeres ATA+ y ATA-, sin embargo, la tasa de aborto y de parto fue significativamente mayor y menor respectivamente en mujeres ATA+ que ATA-.

De lo que se concluye que: la TAR *per se* no afecta a los resultados del tratamiento de la reproducción asistida en mujeres sin SCH.

**6.6. Ma L, Qi H, Chai X, Jiang F, Mao S, Liu J et al. The effects of screening and intervention of subclinical hypothyroidism on pregnancy outcomes: a prospective multicenter single-blind, randomized, controlled study of thyroid function screening test during pregnancy. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;29(9);1391-4. doi: 10.3109/14767058.2015.1049150. Epub 2015 Jul 16.**

El presente estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado tiene como objetivo valorar el efecto de la detección (screening) e intervención del SCH en los resultados del embarazo. Para ello se seleccionaron 1671 mujeres en el primer trimestre de embarazo: 675 mujeres, perteneciente a un hospital, fueron adjudicadas al grupo de cribado y 996, pertenecientes a otro, fueron asignadas al grupo control. Los resultados obtenidos indican que el cribado y la intervención de SCH pueden reducir significativamente el riesgo de aborto espontáneo.

**6.7. Maraka S, Mwangi R, McCoy RG, Yao X, Sangaralingham LR, Singh Ospina NM et al. Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment. BMJ. 2017 Jan 25;356:i6865. doi: 10.1136/bmj.i6865.**

Se trata de un estudio de cohorte retrospectivo en el que se analizaron, entre enero de 2010 y diciembre de 2014, los datos de 5405 mujeres embarazadas con hipotiroidismo subclínico. El objetivo planteado era estimar la efectividad y



seguridad del tratamiento con hormonas tiroideas en mujeres embarazadas con hipotiroidismo subclínico. A partir de los datos de laboratorio disponibles se seleccionaron 5405 mujeres embarazadas con hipotiroidismo subclínico; 843 de ellas tenían antes del tratamientos unos niveles de TSH en el intervalo 4,1-10 mU/L y el resto, 4562, entre 2,5-4,0 mU/L.

- Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que el uso de hormona tiroidea se asocia con un menor riesgo de la pérdida del embarazo, pero también con un mayor riesgo de parto prematuro, diabetes gestacional y preeclampsia.
- Es importante resaltar que las mujeres hipotiroideas que resultaron beneficiadas con el tratamiento (medido en menor tasa de pérdida de embarazo), se encontraban todas en el intervalo 4,1-10 mU/L antes del tratamiento; no en el intervalo 2,5-4,0 mU/L.

A la vista de estos resultados, los autores del estudio plantean que es beneficioso el tratamiento a embarazadas con hipotiroidismo a partir de 4, pero que habría que plantarse si el límite superior de 2,5 está bien puesto sobre todo cuando los rangos de referencian de la población no están disponibles.

**6.8. Blumenthal NJ, Eastman CJ. Beneficial Effects on Pregnancy Outcomes of Thyroid Hormone Replacement for Subclinical Hypothyroidism. J Thyroid Res. 2017;2017:4601365. doi: 10.1155/2017/4601365. Epub 2017 Feb 14.**

Se trata de un estudio prospectivo observacional realizado entre 2013 y 2016 que se plantea un doble objetivo:

- Determinar los posibles efectos beneficiosos del tratamiento con tiroxina en la prevención de resultados adversos en mujeres embarazadas con hipotiroidismo manifiesto y subclínico. El grupo control está formado por mujeres embarazadas no tratadas con niveles normales de TSH.
- Evaluar el efecto de la autoinmunidad tiroidea en ambos grupos.

Para ello se tomaron muestras de sangre a 1025 mujeres en el primer trimestre de embarazo y se realizaron medidas de TSH, FT4, TGAb y TPOAb. Las mujeres con una TSH superior a 2,5 mU/L fueron tratadas con tiroxina. Se consideraron anticuerpos positivos si el TGAb o TPOAb era superior a 60 UI/ml.

Se registraron las complicaciones prenatales maternas y los resultados perinatales (hipertensión inducida por el embarazo, desprendimiento de placenta, parto prematuro, SGA, muerte fetal...) y se compararon los resultados de los dos grupos.

Respecto al **primer objetivo**, no hubo diferencias significativas entre el grupo hipotiroideo tratado con tirosina y el grupo del control de mujeres eutiroideas no tratadas. Los autores del estudio concluyen que estos resultados apoyan su tesis de que el tratamiento con tiroxina en mujeres embarazadas que sufren SCH previene los resultados adversos, además no aparecen efectos nocivos de la terapia.

Respecto al **segundo objetivo** los resultados pusieron de manifiesto que no había relación entre los anticuerpos tiroideos y los resultados adversos del embarazo.

Hubo un dato que llama la atención en este estudio: en el grupo de mujeres embarazadas hipotiroideas, a pesar de estar tratadas con tiroxina y mantener los niveles de TSH dentro de los rangos específicos, hubo un aumento de la SGA respecto al grupo control (4,3% frente al 1,5%). Aunque los autores del estudio advierten que estos resultados hay que tomarlos con cautela dado el tamaño de la muestra, sí plantean la posibilidad de que haya otros factores que contribuyan a este resultado adverso como puede ser el momento del diagnóstico y del inicio del tratamiento con tiroxina.

#### **4. CONCLUSIONES E IMPLICACIONES PRÁCTICAS: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DANDO ESPECIAL IMPORTANCIA A SU APLICABILIDAD Y REPERCUSIONES PRÁCTICAS**

Tras revisar los diferentes sumarios de evidencia podemos llegar a las siguientes conclusiones sobre si está recomendado tratar con Levotiroxina a las mujeres gestantes diagnosticadas de hipotiroidismo subclínico y con niveles de TSH entre 2,5 y 5 mU/L:

##### **1. Efectos adversos**

- Las mujeres embarazadas con SCH, en comparación con mujeres embarazadas eutiroideas, tienen mayor riesgo de pérdida de embarazo, desprendimiento placentario, PROM y muerte neonatal.

- El SCH no muestran relación positiva con el parto prematuro.
- El SCH muestran relación positiva con el IURG.
- Hay evidencia diversa sobre si los ATA+ aumentan o no los resultados adversos del embarazo. Es necesario hacer más estudios.

## 2. Tratamiento

Se ha demostrado que el tratamiento con Levotiroxina:

- No es inocuo, sino que supone un mayor riesgo de diabetes gestacional y preeclampsia.
- Redunda en una disminución del riesgo de la pérdida de embarazo.
- No produce resultados cognitivos significativamente mejores de los niños a los 5 años respecto a niños cuyas madres no recibieron ese tratamiento
- Hay evidencia diversa sobre si aumenta o no el riesgo de parto prematuro. Es necesario hacer más estudios.

Unos de los problemas que evidencian los investigadores es la **utilización de diferentes medidas de corte** para el diagnóstico de SCH, lo que puede influir en los resultados.

Anteriormente el diagnóstico de SCH se consideraba a partir de TSH >2,5mU/l y T4 normal, pero la American Association (ATA), en vista de los nuevos descubrimientos, como la demostración de que únicamente las mujeres hipotiroideas subclínicas beneficiadas del tratamiento, medido en menor tasa de pérdida de embarazo, fueron aquellas que se encontraban en el **intervalo 4,1-10 mU/L antes del tratamiento**, no en el intervalo 2,5-4,0 mU/L, ha decidido que en los casos donde no se disponga de los niveles específicos de la población por trimestre, la interpretación de las pruebas de función tiroidea se basen en:

- **Semanas 7 a 12:** Reduzca el límite inferior del rango de referencia de la TSH en aproximadamente 0,4 mU/L y el límite superior en 0,5 mU/L (correspondiente a un rango de referencia de TSH de aproximadamente 0,1 a 4 mU/L).
- **Segundo y tercer trimestre:** Debe haber un retorno gradual de la TSH hacia el rango normal no embarazo.

- El **rango de referencia superior para la T4 total** aumenta aproximadamente un 5 por ciento por semana, comenzando a la semana 7. A las 16 semanas aproximadamente, los niveles totales de T4 (y T3) durante el embarazo son 1,5 veces más altos que en las mujeres no embarazadas (debido al exceso de TBG).

### ¿Cómo tratar y cuándo?

- Las mujeres embarazadas con SCH que tienen peroxidasa tiroidea (TPOAb) positiva en suero deben ser tratadas con LT4 (Grado de Recomendación A).
- A pesar de que haya autores que defienden la intervención en SCH con TPO- los datos son insuficientes para recomendar a favor o en contra el tratamiento universal (Grado de Recomendación D).
- Si se ha decidido no tratar SCH al comienzo del embarazo, se debe monitorizar la evolución de los pacientes con T4 y TSH libres aproximadamente cada 4 semanas hasta la semana 16-20 de gestación y al menos una vez entre 26 y 32 semanas (Grado de Recomendación D).
- El objetivo del tratamiento con LT4 es normalizar la TSH sérica dentro del intervalo de referencia para cada trimestre del embarazo (Grado D).

## 5. BIBLIOGRAFIA

1. Sánchez JA, Aguinaga-Ontoso E, Navarro-Mateu F. Introducción a la Atención Sanitaria basada en la evidencia. En: Consejería de Sanidad, editor. Atención Sanitaria basada en la evidencia: su aplicación a la práctica clínica. Murcia: Quaderna Editorial; 2007. p. 15-46.
2. Junquera LM, Baladrón J, Albertos JM, Olay S. Medicina basada en la evidencia (MBE). Ventajas. Rev Esp Cirug Oral Maxilofac. 2003;25:265-272.
3. Guirao Goris SJA. Utilidad y tipos de revisión en literatura. Ene. 2015;9(2).
4. Soria V, Navarro F. Revisiones sistemáticas y meta-análisis. En: Consejería de Sanidad, editor. Metodología de la Investigación y Práctica Clínica basada en la Evidencia. Programa Transversal y Complemento del residente (PTCR). Murcia: Quaderna Editorial; 2013. p. 67-75.

5. Ortiz, Z. (2005). *¿Qué son las revisiones sistemáticas?*. Recuperado de: [http://www.epidemiologia.anm.edu.ar/pdf/publicaciones\\_cie/2005/Que\\_son\\_revisiones\\_sistematicas\\_2005.pdf](http://www.epidemiologia.anm.edu.ar/pdf/publicaciones_cie/2005/Que_son_revisiones_sistematicas_2005.pdf)
6. López-Navarro, E. y UDENTG (2014). Fisiología de la función tiroidea durante el embarazo. Hipofunción tiroidea y fertilidad. Recuperado de: [http://www.hvn.es/servicios\\_asistenciales/ginecologia\\_y\\_obstetricia/ficheros/actividad\\_docente\\_e\\_investigadora/curso\\_de\\_actualizacion\\_en\\_obstetricia\\_y\\_ginecologia/curso\\_2014/reproduccion/fisiologia\\_de\\_la\\_funcion\\_tiroidea\\_durante\\_el\\_embarazo.pdf](http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/ginecologia_y_obstetricia/ficheros/actividad_docente_e_investigadora/curso_de_actualizacion_en_obstetricia_y_ginecologia/curso_2014/reproduccion/fisiologia_de_la_funcion_tiroidea_durante_el_embarazo.pdf)
7. Ross DS. Hypothyroidism during pregnancy: Clinical manifestations, diagnosis and treatment. 2017 Mar.
8. Navarro-Mateu F, Martín JC. Formulación de preguntas clínicas e introducción a la estrategia de búsqueda de información. En: Consejería de Sanidad, editor. Atención Sanitaria basada en la evidencia: su aplicación a la práctica clínica. Murcia: Quaderna Editorial; 2007. p. 47-72.
9. Sánchez-López MC, Aguinaga-Ontoso E. Identificación y focalización de las preguntas que surgen de la práctica diaria. Diseño de preguntas susceptibles de obtener respuestas aplicables a la práctica diaria. En: Consejería de Sanidad, editor. Metodología de la Investigación y Práctica Clínica basada en la Evidencia. Programa Transversal y Complemento del residente (PTCR). Murcia: Quaderna Editorial; 2013. p. 145-151.
10. Gorroñoitía A, Alcorta I, Rotaèche R. ¿Cómo estar al día?. AMF. 2016;12(1):15-25.

## 6. ANEXOS

Autor y año	Tipo de estudio	Variable de estudio	Intervención	Nº personas estudiadas y características	Principales resultados
<b>Nazarpour S, 2017</b>	Estudio prospectivo (ensayo clínico)	TSH, T4 (TT4), T-captación y TPOAb, yodo urinario, LT4	Evaluar si las mujeres con SCH y TPOAb + se ven afectadas por mayores tasas de complicaciones del embarazo y para determinar la eficacia de la Levotiroxina en los resultados del embarazo en estas mujeres.	N=1746 mujeres embarazadas  TPOAb- 1028 (grupo C, control)  SCH y TPOAb + 131 a) N=65: tto LT4 b) N=66: no tto	El tratamiento con LT4 disminuye el riesgo de parto prematuro entre las mujeres con TPOAB+ y TSH≥4μU / ml.
<b>B.M.Casey, 2017</b>	Estudio clínico aleatorizado	SCH; TSH≥4 mU/L T4L 0.86 a 1.90 ng/dcl  Hipotiroxinemia; TSH 0.08 a 3.99 Y T4L <0.86	Evaluar si el tratamiento con LT4 en las mujeres con SCH o hipotiroxinemia durante el embarazo mejora la función cognitiva en sus hijos.	n= 677 muj con SCH    n= 526 con hipotiroxinemia	El tto con LT4 en ambas situaciones no resulto en resultados cognitivos significativamente mejores en niños hasta los 5 años de edad.
<b>Spyridoula Maraka, 2017</b>	Estudio de cohortes retrospectivo	SCH, TSH, LT4, perdida de embarazo, parto prematuro, diabetes gestacional, preeclampsia	Estimar la efectividad y seguridad del tratamiento con LT4 en mujeres embarazadas con SCH.	5405 mujeres embarazadas SCH  843 TSH 4,1-10 mU/L  4562, TSH 2,5-4,0 mU/L	Tto LT4: disminuye riesgo de la pérdida del embarazo; aumenta riesgo de parto prematuro, diabetes gestacional y preeclampsia.  Tto beneficioso en el rango TSH 4,1-10 mU/L
<b>Ma L, 2016</b>	Ensayo clínico (DUDA: estudio)	SCH (TSH entre 2.5 y 10 mIU/l y FT4 normal), LT4,	Valorar el efecto de la detección (screening) e intervención del	N= 1671 total	El cribado y la intervención de SCH pueden reducir

	<b>prospectivo) Tengo que ponerlo o simplemente con ensayo clínico vale?</b>	T3, TPOAb (534U/ml**), TgAB (5115U/ml**), aborto espontáneo, cesárea, macrosomia fetal	SCH en los resultados del embarazo.	675 g. cribado - 167 SCH 996 g. control - 252 SCH	significativamente el riesgo de aborto espontaneo.
		<b>**Pongo los rangos de referencia??</b>			
<b>Hui He, 2016</b>	Revisión sistemática y meta-análisis	ATA, SCH, T3, T4, aborto espontaneo, tasas de parto	Evalúa el efecto del estado de ATA en los resultados del embarazo en mujeres eutiroideas sometidas a TAR.	4 estudios clínicos  N= 1855 a)292 ATA+ b)1563 ATA-	La presencia de TA no afecta los resultados de TAR en mujeres sin SCH.  ATA + asociado a un aumento del aborto espontaneo, una disminución de la tasa de parto y no se asoció con la tasa de embarazo.
<b>Norman J. Blumenthal,2016</b>	Estudio prospectivo observacional	SCH (TSH>2.5), FT4, TGAb y TPOAb + >60 UI/ml., LT4, hipertensión inducida por el embarazo, desprendimiento de placenta, parto prematuro, SGA, muerte fetal	1.Determinar los posibles efectos beneficiosos del tratamiento con LT4 en la prevención de resultados adversos en mujeres embarazadas con hipotiroidismo manifiesto y subclínico.  2.Evaluar el efecto de la autoinmunidad tiroidea en ambos grupos	N= 1025 mujeres	1.El tratamiento con LT4 en mujeres embarazadas que sufren SCH, previene los resultados adversos, además no aparecen efectos nocivos de la terapia.  2.No hay relación estadísticamente significativa entre ATA+ y los resultados adversos del

					embarazo.
<b>Spyridoula Maraka, 2016</b>	Revisión sistemática y meta-análisis	SCH = T4 normal (4.5 a 11.2 mcg/dL) + TSH entre 2.5 – 5 mU/L, pérdida de embarazo, parto prematuro, preclampsia, eclampsia, placenta previa, PROM, cesárea, IUGR, Apgar bajo ( $\leq 7$ a los 5 min)	1. Evaluación del impacto de SCH durante el embarazo en los resultados maternos y neonatales 2. Evaluación del efecto de la terapia de reemplazo de LT4 en estos pacientes.	18 estudios de cohortes. N=3995 mujeres embarazadas + SCH	1. Las mujeres embarazadas con SCH tienen un mayor riesgo de pérdida del embarazo desprendimiento placentario, ruptura de membranas y muerte neonatal.  2. El valor de la terapia con LT4 es incierto.
<b>Tong Z, 2016</b>	Revisión sistemática y meta-análisis	IUGR, SGA, SCH TPOAb +	Evaluar la asociación entre SCH y la autoinmunidad con el riesgo de restricción del crecimiento intrauterino.	13 artículos prospectivos de cohortes	SCH está asociado con IUGR.
<b>Penelope M, 2015</b>	Revisión sistemática y meta-análisis	Parto prematuro	Evaluar el efecto del hipotiroidismo subclínico, manifiesto, el hipertiroidismo y la hipotiroxinemia aislada, en el parto prematuro	14 estudios de cohortes y un estudio de control de casos. N= 2 532 704 Con SCH 48 684.	No se demuestra asociación entre el SCH y el parto prematuro.
<b>Sally M Reid, 2013</b>	Meta-análisis	Anticuerpos, LT4, Selenio, Placebo Preclampsia parto prematuro, retraso en el desarrollo neurológico,	Determinar el impacto de las intervenciones en el manejo del hipotiroidismo y el hipotiroidismo subclínico antes del embarazo o durante el embarazo sobre los resultados maternos, fetales, neonatales y de la infancia	4 ensayos controlados aleatorizados. N=362	Tratamiento con LT4 en mujeres embarazadas eutiroides TPO+ redujo el parto prematuro en un 72%



<b>Velkeniers B, 2013</b>	Revisión sistemática y meta-análisis	TSH=4,0-4,5mIU,(Varios estudios, varias cifras) /l, TPO-Abs, LT4, tasa de parto, embarazo clínico, aborto espontaneo, parto prematuro, hipertensión arterial, preeclampsia, ovocitos (recuperados, maduros, fertilizados) y embriones (transferidos y criopreservados).	Suplementación con LT4 versus placebo en mujeres con SCH sometidas a tecnologías de reproducción asistida	3 ensayos clínicos. n= 220	La suplementación con LT4 mejora el desarrollo clínico del embarazo en mujeres con SCH y/o autoinmunidad tiroidea sometidas a TAR.
---------------------------	--------------------------------------	---	---	----------------------------	--