

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

ANÁLISIS DE LA PREVALENCIA DE ANTICUERPOS ANTIPEROXIDASA Y SU  
VALOR CLÍNICO EN EL ABORDAJE DEL HIPOTIROIDISMO EN EL EMBARAZO:  
UNA REVISIÓN DE LITERATURA

Trabajo final de graduación sometido a la consideración de la Comisión del  
Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades en Microbiología para  
optar al grado y título de Especialista en Inmunología Clínica

JÉSSICA PAMELA MORA SÁNCHEZ

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2025

## **DEDICATORIA**

Para mimi, quien siempre ha entendido el sacrificio de tiempo a su lado, todo esfuerzo y trabajo ha sido por ambas.

## **AGRADECIMIENTO**

A todas las personas que de una u otra forma han sido parte de todo este proceso. A mimi y Andrés, por todo el sacrificio en tiempo y paciencia para apoyarme y continuar. A mis compañeros de trabajo y jefatura, quienes estuvieron anuentes a realizar cambios de horario para poder asistir a clases. A mis amigas quienes siempre han estado pendientes. A mi tutor por darme la oportunidad de trabajar con él y su paciencia en todo el proceso. A mis lectoras por confiar en mi trabajo y ser una guía para concluirlo. Gracias.

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Comisión del Programa de Posgrado en Especialidades en Microbiología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialidad en Inmunología Clínica.

FIRMA DIGITAL

---

Esp. Óscar Miguel Calderón Trejos

**Profesor tutor**

FIRMA DIGITAL

---

Esp. Silvia Araya Segura

**Lectora**

FIRMA DIGITAL

---

MSc. Daniela Jaikel Víquez

**Lectora**

FIRMA DIGITAL

---

MSc. Ingrid Salas Campos

**Directora**

**Programa de Posgrado en Especialidades en Microbiología**

FIRMA DIGITAL

---

MSc. Lucía Figueroa Protti

**Coordinadora Especialidad en Inmunología clínica**

FIRMA DIGITAL

---

Jéssica Pamela Mora Sánchez

**Sustentante**

## TABLA DE CONTENIDO

DEDICATORIA .....	ii
AGRADECIMIENTO .....	iii
HOJA DE APROBACIÓN .....	iv
TABLA DE CONTENIDO .....	v
RESUMEN .....	viii
ABSTRACT.....	ix
LISTA DE CUADROS.....	x
LISTA DE FIGURAS.....	xi
LISTA DE ABREVIATURAS .....	xii
INTRODUCCIÓN.....	1
Planteamiento del problema.....	1
JUSTIFICACIÓN .....	3
OBJETIVOS .....	5
I.    Objetivo general.....	5
II.   Objetivos específicos .....	5
CAPÍTULO 1: MARCO TEÓRICO.....	6
Fisiología del Sistema Endocrino.....	6
I.    Generalidades de la glándula tiroides .....	6
a)    Síntesis de hormonas tiroideas.....	7
b)    Control de la función tiroidea .....	9
c)    Transporte y metabolismo de la hormona tiroidea .....	11
d)    Efectos fisiológicos de las hormonas tiroideas .....	13
e)    Efectos en el desarrollo embrionario .....	14
f)    Función endocrina.....	14
Estado tiroideo durante el embarazo .....	15
I.    Disfunción tiroidea y gestación .....	16
a)    Hipertiroidismo en el embarazo.....	17
b)    Hipotiroidismo en el embarazo.....	18

Pruebas analíticas de función tiroidea.....	18
a) Cuantificación de las hormonas tiroideas séricas .....	19
b) Evaluación de autoanticuerpos tiroideos .....	20
c) Pruebas complementarias .....	21
Positividad de anti-TPO en el embarazo.....	21
<b>CAPÍTULO II. MARCO METODOLÓGICO .....</b>	<b>23</b>
Diseño del estudio .....	23
Población de estudio .....	23
Criterios de inclusión .....	23
Criterios de exclusión.....	23
Muestra de estudio .....	24
Aspectos éticos.....	24
Variables de estudio .....	24
Métodos y técnicas.....	24
Técnicas de recolección de datos .....	25
I. Validez de la información.....	25
II. Resguardo de información.....	25
III. Técnicas de análisis .....	25
<b>CAPÍTULO III: REVISIÓN DE LITERATURA .....</b>	<b>27</b>
Hipotiroidismo en población gestante.....	27
Prevalencia de anticuerpos anti-TPO en mujeres embarazadas.....	28
Relación entre anti-TPO y desarrollo de hipotiroidismo en embarazadas.....	29
Complicaciones maternas y fetales asociadas a la positividad de anti-TPO.....	30
Guías clínicas y recomendaciones para el manejo de embarazadas con anti-TPO positivo .....	32
I. Guía de la Asociación Americana de Tiroides para el diagnóstico y manejo de Enfermedad Tiroidea durante el embarazo y posparto (2017). .....	32
II. Guía del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG). Enfermedad Tiroidea en embarazo (2020).....	36
III. Guía del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), Manejo de los Trastornos de la Tiroides durante el Embarazo (2025).....	37
<b>CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN .....</b>	<b>40</b>

Importancia de la detección de anti-TPO en mujeres embarazadas con sospecha de hipotiroidismo .....	40
Comparación de resultados en diferentes estudios.....	40
Implicaciones para la práctica clínica .....	42
Revisión de guías clínicas y protocolos nacionales .....	44
Limitaciones de la revisión .....	45
Fortalezas de la revisión.....	46
Desafíos y vacíos en la literatura sobre la determinación de anticuerpos anti-TPO en el embarazo .....	47
Sugerencias para futuras investigaciones.....	48
Propuesta de mejora al protocolo nacional para el manejo de disfunciones tiroideas en gestación.....	49
CONCLUSIONES .....	52
BIBLIOGRAFÍA .....	55
Anexos .....	64

## RESUMEN

El hipotiroidismo durante el embarazo constituye un desafío clínico relevante debido a su asociación con complicaciones maternas y fetales. Dentro de este contexto, la determinación de anticuerpos antiperoxidasa (anti-TPO) ha emergido como una herramienta diagnóstica y pronóstica de interés, dado que su positividad se ha vinculado con un mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo subclínico o clínico durante la gestación, incluso en mujeres con niveles iniciales de hormona tiroidea en rango normal

Este trabajo pretende evaluar la relevancia clínica y la prevalencia de los anticuerpos anti-TPO en mujeres embarazadas con sospecha de hipotiroidismo, mediante una revisión bibliográfica que permita comprender su impacto en la salud materno-fetal y su contribución en la mejora de los protocolos de manejo médico. Realizándose un estudio de diseño narrativo-descriptivo, basado en la búsqueda y análisis de literatura científica publicada en bases de datos biomédicas internacionales.

En los 23 artículos analizados se encontró que la prevalencia de positividad de anticuerpos anti-TPO oscila entre el 5 y 18 %, incluso hasta 49 % en mujeres con hipotiroidismo gestacional de poblaciones en India. Por su parte, en población latinoamericana oscila entre 12 y 22 %. Diversos estudios coinciden en que la presencia de estos anticuerpos se asocia con un mayor riesgo de hipotiroidismo subclínico y complicaciones obstétricas como aborto recurrente, preeclampsia y parto pretérmino.

Aunque las guías clínicas internacionales recomiendan la medición de anticuerpos anti-TPO en determinados escenarios, aún no existe acuerdo sobre su implementación como parte del tamizaje universal. Su determinación constituye un marcador clave para identificar riesgo de hipotiroidismo y complicaciones obstétricas, lo que plantea la necesidad de contextualizar los hallazgos según factores genéticos, ambientales y socioeconómicos. La falta de consenso evidencia la necesidad de mayor investigación y de protocolos clínicos unificados que garanticen una mejor atención materno-fetal.

## ABSTRACT

Hypothyroidism during pregnancy represents a relevant clinical challenge due to its association with maternal and fetal complications. Within this context, the determination of antithyroid peroxidase antibodies (anti-TPO) has emerged as a diagnostic and prognostic tool of interest, since their positivity has been linked to an increased risk of developing subclinical or clinical hypothyroidism during gestation, even in women with initial thyroid hormone levels within the normal range.

This work aims to evaluate the clinical relevance and prevalence of anti-TPO antibodies in pregnant women with suspected hypothyroidism through a literature review that allows for a better understanding of their impact on maternal-fetal health and their contribution to improving medical management protocols. A narrative-descriptive study design was carried out, based on the search and analysis of scientific literature published in international biomedical databases.

In the 23 articles analyzed, the prevalence of anti-TPO antibody positivity ranged from 5 % to 18 %, and even up to 49 % among women with gestational hypothyroidism in Indian populations. In Latin American populations, prevalence ranged between 12% and 22%. Several studies agree that the presence of these antibodies is associated with an increased risk of subclinical hypothyroidism and obstetric complications such as recurrent miscarriage, preeclampsia, and preterm birth.

Although international clinical guidelines recommend the measurement of anti-TPO antibodies in certain scenarios, there is still no consensus on their implementation as part of universal screening. Their determination constitutes a key marker for identifying the risk of hypothyroidism and obstetric complications, highlighting the need to contextualize findings according to genetic, environmental, and socioeconomic factors. The lack of consensus underscores the need for further research and the development of unified clinical protocols to ensure better maternal-fetal care.

## LISTA DE CUADROS

Cuadro 1. Cuadro comparativo de guías clínicas para el manejo del hipotiroidismo durante el embarazo: ATA 2017, ACOG 2020 y RCOG 2025. ....	39
---	----

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Anatomía macroscópica de la glándula tiroides humana (vista anterior). .....	6
Figura 2. Metabolismo del yodo. ....	8
Figura 3. El transportador de yoduro en la célula tiroidea. ....	9
Figura 4. El eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo. ....	10
Figura 5. Cambios en las pruebas de función tiroidea durante el embarazo. ....	16
Figura 6. Diagrama de flujo del manejo de paciente gestante para evaluación de pruebas tiroideas, según la guía ATA 2017. ....	34
Figura 7. Propuesta de tamizaje y manejo del hipotiroidismo gestacional en Costa Rica. ..	51

## LISTA DE ABREVIATURAS

anti-TG: anticuerpos antitiroglobulina  
anti-TPO: anticuerpos antiperoxidasa tiroidea  
anti-TR: anticuerpos antireceptor de tirotropina  
TSI: inmunoglobulinas estimulantes de la tiroides  
ATA: Asociación Americana de Tiroides  
CCSS: Caja Costarricense de Seguro Social  
ETA: Asociación Europea de Tiroides  
DIT: diyodotirosina  
hCG: hormona gonadotropina coriónica humana  
MIT: monoyodotirosina  
MYH6: miosina pesada  $\alpha$   
PEPCK: fosfoenolpiruvato carboxiquinasa  
rT3: T3 inversa  
TBG: globulina fijadora de tiroxina  
TBPA: prealbúmina fijadora de tiroxina, transtiretina  
TG: Tiroglobulina  
TRH: Hormona liberadora de tirotropina  
TSH: Hormona estimulante de la tiroides, Tirotropina  
T3: Triyodotironina, 3,5,3'-l-triyodotironina  
T4: Tiroxina, 3,5,3',5'-l-tetrayodotironina  
TRES: thyroid hormone response elements  
UCP1: proteína desacoplante 1  
VES: velocidad de eritrosedimentación

## INTRODUCCIÓN

### **Planteamiento del problema**

Un adecuado funcionamiento de la glándula tiroidea es necesario para el mantenimiento del embarazo y el favorable desarrollo del feto. Sin embargo, las disfunciones tiroideas se presentan comúnmente en mujeres en edad reproductiva, especialmente una baja función tiroidea o hipotiroidismo, en su forma clínica y subclínica (Taylor & Lazarus, 2019). Durante el embarazo, la enfermedad tiroidea junto con la diabetes mellitus, constituyen las endocrinopatías de presentación más frecuente (Builes-Barrera, 2022).

El diagnóstico de disfunción tiroidea en el embarazo representa un reto clínico. La determinación de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) y hormonas tiroideas tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) se ve modificada por los cambios fisiológicos propios de la gestación, lo que dificulta establecer puntos de corte universales aplicables a todas las poblaciones (Taylor & Lazarus, 2019).

Esta complejidad es aún mayor en el caso del hipotiroidismo subclínico, caracterizado por elevación de TSH con niveles normales de T4 y T3. Esta condición puede progresar a hipotiroidismo clínico hasta en un 55 % de las pacientes, especialmente en presencia de anticuerpos antiperoxidasa (anti-TPO), antecedentes de enfermedad tiroidea autoinmune o tratamiento previo con yodo radioactivo (Roldán et al., 2015).

El hipotiroidismo durante el embarazo se ha vinculado a varias complicaciones obstétricas, incluyendo abortos espontáneos, partos prematuros y afectación en el desarrollo cognitivo y neurológico del feto (Brent, 2012b). Ante este panorama, el monitoreo de la función tiroidea se ha convertido en una práctica esencial en la vigilancia prenatal, particularmente en poblaciones de riesgo.

En este contexto, la presencia de anticuerpos anti-TPO adquiere especial relevancia. Estos anticuerpos son los marcadores más frecuentes de autoinmunidad tiroidea y su detección permite identificar a mujeres con mayor riesgo de progresar hacia hipotiroidismo clínico o subclínico durante la gestación. Además, se ha descrito que la positividad de anti-TPO se asocia no solo a disfunción tiroidea, sino también a complicaciones obstétricas e incluso mayor incidencia de tiroiditis posparto (Resnik et al., 2020).

A nivel mundial, la prevalencia de anticuerpos anti-TPO en embarazadas varía entre el 2 y 17%, con diferencias según el origen étnico y los factores de riesgo individuales, siendo más frecuente en mujeres caucásicas y asiáticas (Resnik et al., 2020). No obstante, en regiones como Latinoamérica, y específicamente en Costa Rica, existe un vacío de información respecto a la prevalencia real de anti-TPO en gestantes y su impacto en los protocolos de control prenatal. Este desconocimiento limita la posibilidad de adaptar guías clínicas nacionales y de establecer estrategias de tamizaje costo-efectivas.

## JUSTIFICACIÓN

El embarazo representa un estado fisiológico en el que la función tiroidea materna adquiere especial relevancia para la salud de la madre y el desarrollo adecuado del feto. Hasta las semanas 18-20 de gestación, la glándula tiroidea fetal no tiene madurez funcional, dependiendo completamente de la transferencia placentaria de las hormonas tiroideas maternas. Por tanto, la mujer embarazada debe ser capaz de generar la cantidad suficiente de hormonas tiroideas para satisfacer las necesidades fisiológicas propias y las del producto en desarrollo (Korevaar et al., 2017). Debido al aumento de la demanda, la producción de T4 y T3 incrementa cerca de un 50 %, así mismo el requerimiento diario de yodo (Alexander et al., 2017).

Se ha determinado que tanto la deficiencia de yodo como el exceso de este, son causas potenciales de hipotiroidismo gestacional. Por lo tanto, se considera que la ingesta diaria de yodo debe ser complementada para cubrir todas las necesidades maternas y fetales (Teng et al., 2013). Por su parte, la concentración de la hormona gonadotropina coriónica humana (hCG) aumenta durante el embarazo, y ésta actúa como un agonista débil del receptor de TSH. Lo que conlleva a un incremento de la producción de hormonas tiroideas. Estos cambios específicos, debido al estado de embarazo, pueden empeorar o poner de manifiesto disfunciones tiroideas preexistentes en la mujer (Korevaar et al., 2017).

La prueba por excelencia en la evaluación de la función tiroidea es la TSH. Según las guías de tiroides y embarazo de la Asociación Americana de Tiroides (ATA), se establecen valores de corte para el manejo de las gestantes, apoyándose en pruebas como la medición de anticuerpos anti-TPO para determinar la enfermedad (Alexander et al., 2017). El aumento de los valores séricos de la hormona TSH se ha asociado de manera variable a eventos adversos en el embarazo. El riesgo de aborto espontáneo o muerte fetal o neonatal, así como la posibilidad de presentarse partos prematuros, se ha asociado a concentraciones altas de TSH. El hipotiroidismo primario se asocia a bajo peso al nacer y pre-eclampsia, así como el desarrollo neurocognitivo fetal también se compromete al presentarse un hipotiroidismo materno no tratado, aunque sea considerado leve. Además, el riesgo se aumenta si los anticuerpos anti-TPO se encuentran positivos. (Korevaar et al., 2017).

El principal factor de riesgo asociado a hipotiroidismo gestacional es la presencia de anti-TPO (Korevaar et al., 2017). En este contexto, los anticuerpos anti-TPO constituyen un marcador de autoinmunidad tiroidea de gran valor clínico, pues permiten identificar a las gestantes con mayor riesgo de progresar hacia hipotiroidismo clínico o subclínico, así como aquellas con alta probabilidad de desarrollar tiroiditis posparto.(Alexander et al., 2017).

La prevalencia de anticuerpos anti-TPO durante el embarazo varía ampliamente entre poblaciones, influenciada por factores genéticos, ambientales y étnicos. Hasta nuestro conocimiento, a nivel nacional no se ha realizado ningún estudio que establezca la prevalencia de hipotiroidismo en la población gestante que permitan dimensionar la magnitud del problema a nivel nacional. Esta carencia de evidencia local limita la posibilidad de adaptar las recomendaciones de guías internacionales al contexto del país, en el cual la aplicación de protocolos de tamizaje y manejo debe considerar tanto la carga epidemiológica como la disponibilidad de recursos en el sistema de salud.

Por lo tanto, una revisión de la literatura sobre la relevancia clínica y la prevalencia de los anticuerpos anti-TPO en mujeres embarazadas con sospecha de hipotiroidismo resulta pertinente y necesaria. Este trabajo busca aportar un análisis actualizado que permita comprender mejor el impacto de estos anticuerpos en la salud materno-fetal, así como evidenciar la importancia de su inclusión en los protocolos de diagnóstico y manejo de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS). Con ello, se pretende contribuir a la optimización del abordaje clínico de las gestantes en el país, reduciendo riesgos asociados a la disfunción tiroidea y mejorando los desenlaces obstétricos y neonatales.

## OBJETIVOS

### I. Objetivo general

Evaluar la relevancia clínica y la prevalencia de la determinación de anticuerpos antiperoxidasa (anti-TPO) en mujeres embarazadas con sospecha de hipotiroidismo, a partir de una revisión bibliográfica, para comprender su impacto en la salud materna y fetal, y su contribución a mejorar los protocolos de manejo médico nacional.

### II. Objetivos específicos

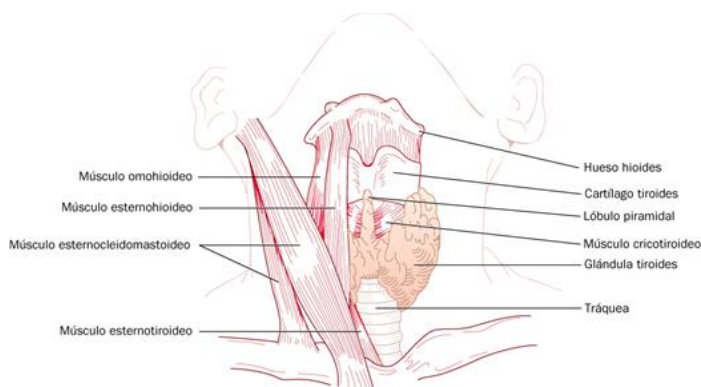
- Analizar la relación entre la presencia de anticuerpos anti-TPO y el desarrollo de hipotiroidismo subclínico o clínico en mujeres embarazadas, mediante la revisión de estudios epidemiológicos.
- Determinar la prevalencia de positividad de anticuerpos anti-TPO en mujeres embarazadas según diferentes poblaciones, factores de riesgo y antecedentes clínicos, a través de la recopilación de datos de estudios internacionales y regionales.
- Examinar el impacto de los anticuerpos anti-TPO en las complicaciones obstétricas, como preeclampsia, abortos espontáneos y partos prematuros, a partir de estudios clínicos disponibles.
- Revisar las guías clínicas actuales sobre el manejo del hipotiroidismo en el embarazo en relación con la detección de anticuerpos anti-TPO, y evaluar las propuestas de mejoras o cambios en los protocolos médicos nacionales a nivel de la CCSS.
- Identificar las áreas de controversia o vacíos en la literatura sobre el uso clínico de la determinación de anticuerpos anti-TPO en el seguimiento de mujeres embarazadas con sospecha de hipotiroidismo, y sugerir líneas de investigación futuras.

## CAPÍTULO 1: MARCO TEÓRICO

### Fisiología del Sistema Endocrino

#### I. Generalidades de la glándula tiroides

La glándula tiroides se encuentra ubicada en la porción anterior de la tráquea, entre el cartílago tiroides y la horquilla esternal. Esta glándula está conformada por dos lóbulos que se encuentran unidos por un istmo, asemejando la forma de una mariposa, cada lóbulo llega a medir aproximadamente 4 cm de largo, 2 cm de ancho y 1 cm de profundidad, en la edad adulta (ver Figura 1 ). Posterior a los polos superior e inferior de cada lóbulo de la glándula tiroides se encuentran las glándulas paratiroides, normalmente se encuentran cuatro de estas (Goldman & Cooney, 2024). Por su ubicación anatómica, cuando la glándula tiroides se hipertrofia puede provocar compresión de estructuras como la tráquea y el esófago.



*Figura 1. Anatomía macroscópica de la glándula tiroides humana (vista anterior). Tomado de (Gardner & Shoback, 2019).*

A nivel microscópico, el tejido tiroideo está constituido por folículos esféricos formados por tirocitos, que rodean un coloide donde se encuentra la tiroglobulina, la forma de almacenaje de las hormonas tiroideas. Además, entre los folículos tiroideos se ubican las células C parafoliculares, las cuales son productoras de calcitonina, un polipéptido que inhibe la resorción ósea. La calcitonina, aunque en apariencia, no posee actividad fisiológica en humanos, se ha utilizado como marcador tumoral en cánceres de tiroides medulares (Gardner & Shoback, 2019).

La glándula tiroidea constituye el órgano especializado en producción de hormonas endocrinas de mayor tamaño en el cuerpo humano. Su función consiste en secretar las hormonas tiroideas en cantidades adecuadas, principalmente 3,5,3',5'-l-tetrayodotironina (tiroxina, T4) y en menor cantidad la 3,5,3'-l-triyodotironina (T3). Durante el desarrollo y crecimiento fetal e infantil, las hormonas tiroideas tienen papeles fisiológicos muy importantes. Están involucradas en la regulación de la frecuencia cardíaca y la función contráctil, influyen en la motilidad gastrointestinal, la función respiratoria y la eliminación renal del agua, así como la regulación del gasto energético, el peso y el metabolismo lipídico (Gardner & Shoback, 2019).

#### a) Síntesis de hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas son tironinas yodadas, las cuales consisten en dos extremos de tiroxina unidos por un enlace de éter. En los folículos tiroideos, las células foliculares se especializan en sintetizar tiroglobulina (TG), proteína hormonal precursora; concentran intracelularmente el yoduro, necesario para la formación de las hormonas tiroideas; y expresar el receptor para la hormona estimulante de la tiroides (tirotropina, TSH) (Gardner & Shoback, 2019).

La TG es una glucoproteína conformada por dos subunidades de 5496 aminoácidos cada una. Contiene 140 residuos de tirosilo aproximadamente, de los cuales solamente cuatro poseen la orientación estérica adecuada para la hormonogénesis. El gen codificante para TG, se ubica en el brazo largo del cromosoma 8, cuya expresión está regulada por la TSH. Cuando el ARNm de la TG se traduce, la proteína resultante se incorpora en vesículas exocíticas, que se fusionan con la membrana apical de la célula, liberándose hacia la luz folicular (Gardner & Shoback, 2019).

El yodo al ser un componente estructural clave de las hormonas tiroideas, se recomienda una ingesta dietética diaria de 150 µg para adultos, 200 µg para embarazadas y lactantes, y 90 µg para niños. El consumo requerido diariamente se adquiere de los alimentos o el agua; se ha añadido a la sal, conservantes de yodato en productos horneados, productos lácteos, entre otros. Una ingesta insuficiente de yoduro provoca una inadecuada producción hormonal, resultando en agrandamiento de la glándula (bocio). Durante el desarrollo fetal y

niñez, la deficiencia del consumo de yodo tiene consecuencias en el desarrollo neurológico y de crecimiento (Gardner & Shoback, 2019).

El yoduro o yodato proveniente de la ingesta, se absorbe y se distribuye en el líquido extracelular. Luego, por transporte activo, el yodo ingresa a los tirocitos gracias a un cotransportador unidireccional de yoduro sódico ( $\text{Na}^+ \text{I}^-$  importador, NIS) que se encuentra en la membrana basolateral. Este transportador NIS es estimulado por la TSH. El yoduro se desplaza por el tirocito hasta su membrana apical, para su salida hacia el lumen coloidal. Se han descrito tres posibles transportadores apicales implicados en este proceso: la pendrina, la anoctamina 1 y el canal de cloruro 5. Aquí, el yoduro es oxidado por la peroxidasa tiroidea presente en la superficie apical del tirocito, produciendo el ion reactivo yodonio. Éste a su vez, se une covalentemente a residuos de tirosilo en la tiroglobulina, generando residuos de monoyodotirosina y diyodotirosina. El acoplamiento de estos residuos, catalizado también por la peroxidasa tiroidea resulta en la formación de tiroxina  $\text{T}_4$  y triyodotironina  $\text{T}_3$  (Goldman & Cooney, 2024) (ver Figura 2).

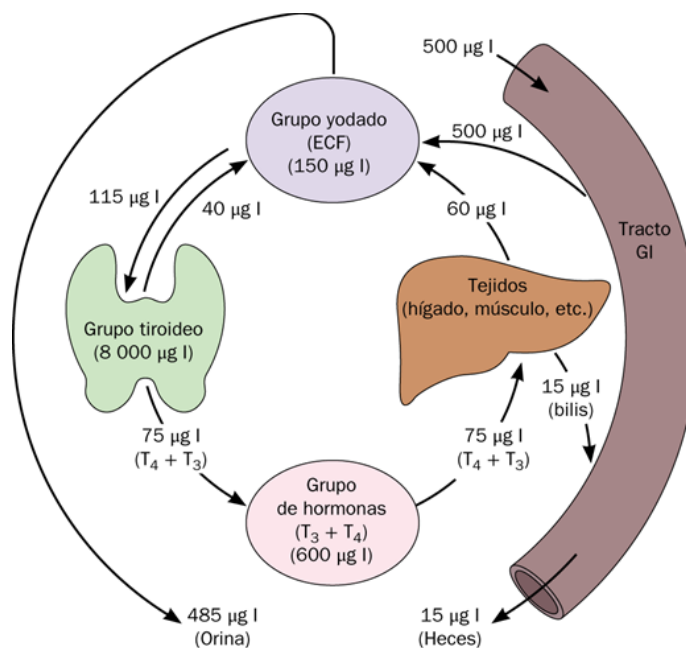


Figura 2. Metabolismo del yodo.

Los valores indicados son representativos de los que se pueden encontrar en un sujeto saludable que ingiere 500 µg de yodo por día. La ingesta de yodo real varía considerablemente entre las diferentes personas. Tomado de (Gardner & Shoback, 2019).

La enzima peroxidasa tiroidea es una glucoproteína unida a la membrana apical de los tirocitos. Contiene un grupo hemo, es catalizadora de la oxidación del yoduro y del enlace covalente del yodo a los residuos de tiroxina de TG. La TSH estimula la expresión del gen *TPO*, por lo que alteraciones en TSH tienen repercusiones directas hacia esta enzima. Su función en la interfaz célula tirocito-coloide, es facilitar la yodación y el acoplamiento de los residuos de tiroxina dentro de la tiroglobulina (ver Figura 3) (Gardner & Shoback, 2019).

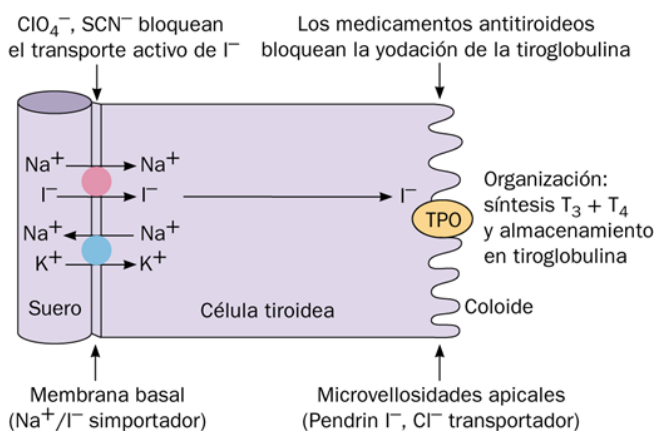


Figura 3. El transportador de yoduro en la célula tiroidea.

El círculo sólido rosado representa el simportador  $\text{Na}^+/\text{I}^-$  transportando activamente  $\text{I}^-$  a la célula; el círculo azul sólido representa  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  ATPasa que suministra el gradiente iónico que impulsa la reacción.  $\text{I}^-$  es transportado a través de la membrana apical por pendrina. La síntesis hormonal tiene lugar en el coloide en la membrana coloidal-apical, catalizada por la tiroperoxidasa (TPO). Tomado de (Gardner & Shoback, 2019).

La tiroglobulina presente en el coloide es ingresada a los tirocitos por medio de pinocitosis desde la membrana apical. Luego de un proceso de proteólisis por parte de las enzimas contenidas en lisosomas, se obtienen segregadas la  $\text{T}_4$  y la  $\text{T}_3$ . Además, se liberan monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT), compuestos que sufren desyodación para reciclar el yoduro. Por su parte, el transportador de monocarboxilato 8 ubicado en la membrana basolateral del tirocito, facilita la liberación de  $\text{T}_4$  y  $\text{T}_3$  a circulación (Goldman & Cooney, 2024).

#### b) Control de la función tiroidea

Así como muchas otras, la producción de hormonas tiroideas se encuentra controlada bajo el sistema hipotalámico-hipofisiario. Desde las neuronas en el hipotálamo se sintetiza la hormona liberadora de tirotrópina (TRH), un tripéptido que se almacena en la altura media del hipotálamo y después es transportada hasta la hipófisis a través del sistema venoso portal

hipofisiario. En hipófisis anterior, la TRH se une a receptores en las células tirótropas, estimulando la síntesis y secreción de TSH. El gen que codifica por la TRH se encuentra en el cromosoma 3, y su expresión está regulada negativamente por la concentración sérica de la hormona tiroidea (Gardner & Shoback, 2019).

La TSH es una glucoproteína heterodimérica conformada por una subunidad  $\alpha$  (subunidad común de la hormona estimulante de folículo, hormona luteinizante y gonadotropina coriónica humana) que se acopla a una subunidad  $\beta$  única. En los cromosomas 6 y 1, se encuentran los genes que codifican para las subunidades  $\alpha$  y  $\beta$  de la TSH, respectivamente. Al llegar a la tiroides se une a los receptores de TSH en tirocitos, estimulando el crecimiento del tejido tiroideo, además la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas. Las cuales ejercen una retroalimentación negativa en el hipotálamo inhibiendo la síntesis de TRH y en hipófisis la síntesis de TSH (ver Figura 4) (Goldman & Cooney, 2024).

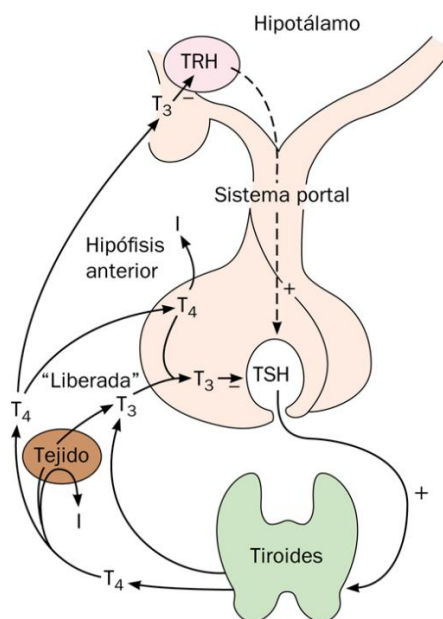


Figura 4. El eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo.

La TRH producida en el hipotálamo alcanza los tirotrópicos en la adenohipófisis por el sistema portal hipotálamico-hipofisario y estimula la síntesis y liberación de TSH. Tanto en el hipotálamo como en la hipófisis, es principalmente T<sub>3</sub> la que inhibe la secreción de TRH y TSH, respectivamente. T<sub>4</sub> se somete a monodesyodación a T<sub>3</sub> en los tejidos neurales e hipofisarios, así como en los tejidos periféricos. Tomado de (Goldman & Cooney, 2024).

El eje hipotálamo-hipofisario controla la concentración circulante de las hormonas tiroideas, sin embargo, las concentraciones intracelulares y el efecto de la T<sub>3</sub> se regulan por diversos factores. Los transportadores de hormona tiroidea, las enzimas desyodasas, los

receptores de hormona tiroidea específicos de tejido y correguladores, son algunos de estos factores. Existen al menos tres isoformas de los receptores de hormona tiroidea que se unen a T3 ( $\alpha 1$ ,  $\beta 1$  y  $\beta 2$ ). Al ser miembros de la superfamilia de receptores nucleares, se unen a secuencias específicas de ADN, conocidas como elementos de respuesta a la hormona tiroidea (Goldman & Cooney, 2024).

La regulación positiva de la expresión génica por parte de la hormona tiroidea se puede observar en diversos tejidos. En hígado, la T3 aumenta la expresión del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL), generando una aceleración en la eliminación del colesterol LDL. En miocardio, la T3 se involucra tanto en la contractilidad de los miocitos como en su relajación. La frecuencia cardíaca puede acelerarse por la despolarización y repolarización en el nódulo sinusal, favorecido por la T3. Además, la T3 aumenta el metabolismo basal, la termogenia, el impulso respiratorio, la motilidad gastrointestinal, la agilidad mental y el recambio óseo. La hormona tiroidea es fundamental durante el desarrollo fetal, ya que regula la maduración esquelética y el desarrollo cerebral. La regulación de manera negativa también es posible, donde la T3 regula a la baja la expresión del gen que codifica para la subunidad  $\beta$  de la TSH (Goldman & Cooney, 2024).

La T3 clásicamente se considera la hormona tiroidea con actividad biológica y la T4 como una prohormona. La T4 debe sufrir una conversión a T3, sin embargo, en ciertas ocasiones la T4 también puede unirse a receptores de hormona tiroidea. No obstante, la capacidad de respuesta del receptor para responder al estímulo de T4 difiere según la isoforma de dicho receptor. Por lo que, la T4 bajo circunstancias fisiológicas específicas podría actuar directamente como una hormona (Goldman & Cooney, 2024).

### c) Transporte y metabolismo de la hormona tiroidea

En circulación, prácticamente el total de las hormonas tiroideas T4 y T3 se encuentran unidas a proteínas plasmáticas. Solamente el 0,04 % de T4 y el 0,4 % de T3 se encuentran libres o no enlazadas, por lo tanto, disponibles para ingresar y actuar en tejidos blanco. El restante porcentaje, principalmente son transportadas por la globulina fijadora de tiroxina (TBG), y en menor cantidad a la prealbúmina fijadora de tiroxina (TBPA) (conocida como transtiretina) y a la albúmina. Las yodotironinas al ser poco solubles en agua, requieren ser

transportadas por las proteínas plasmáticas, que les confiere estabilidad y una distribución homogénea en tejidos (Gardner & Shoback, 2019).

La TBG es una glucoproteína de la familia SERPIN, compuesta por una sola cadena polipeptídica. Cada molécula de TBG posee un único sitio de enlace para T4 o T3. Su alta afinidad en la unión con las hormonas tiroideas hace que sea la principal proteína transportadora, acarreado hasta un 70 % de las mismas. Diversas situaciones pueden generar alteraciones de esta unión, como trastornos congénitos de TBG, circunstancias fisiológicas y fisiopatológicas, y varias drogas (Gardner & Shoback, 2019).

Aumentos de concentración sérica de globulina fijadora de tiroxina, pueden observarse en diferentes situaciones como el embarazo, hepatitis, consumo de estrógenos o ciertos medicamentos como el 5-fluorouracilo, tamoxifeno y metadona. A su vez, disminuciones en cantidades de esta proteína pueden observarse en insuficiencia hepática, enfermedad generalizada grave, síndrome nefrótico y por consumo de algunos medicamentos como andrógenos, glucocorticoides y ácido nicotínico de lenta liberación. Los cambios de concentración de la globulina fijadora de tiroxina modifican la cuantificación total de T4 y T3, sin embargo, las concentraciones séricas libres de estas hormonas, permanecen constantes (Goldman & Cooney, 2024).

La TBPA es un compuesto globular compuesto por cuatro subunidades idénticas. Posee una afinidad 10 veces mayor por T4 que para T3, uniendo un 10 % de la T4 circulante. Además, actúa como una fuente disponible fácil, ya que la disociación de las hormonas tiroideas de esta proteína es rápida. Por su parte, la albúmina tiene una menor afinidad a las hormonas tiroideas que la TBG y TBPA, pero debido a que su concentración en plasma es elevada, puede transportar hasta un 15 % de las hormonas tiroideas circulantes. Sin embargo, al igual que la transtiretina, la disociación es rápida, convirtiéndose en fuente adicional de hormonas libres para los tejidos (Gardner & Shoback, 2019).

La mayor cantidad de T3 encontrada en tejido diana es producto de la eliminación de un yodo del anillo externo de la T4. Siendo la T3 el ligando preferente de los receptores de hormonas tiroideas. Las enzimas desyodasas se encargan de la desyodación, generando la T3 en el tejido y contribuyendo también a su presencia en circulación. En músculo esquelético, hipófisis y cerebro se encuentra la desyodasa tipo 2, mientras que en tejidos periféricos como tiroides, hígado y riñones, está presente la desyodasa tipo 1. También se puede encontrar una

T3 inversa que no posee actividad biológica (rT3), obtenida de la desyodación del anillo interno en la T4 por la desyodasa tipo 1 y desyodasa tipo 3. Esta última enzima, se encuentra expresada en células neurogliales, también en placenta y tejidos fetales, lo cual provoca un aumento en la necesidad de dosis de tiroxina en embarazadas. Por su parte, la T3 y la rT3 pueden ser desyodadas nuevamente convirtiéndose en diyodotironina inactiva (T2) (Goldman & Cooney, 2024).

Hasta un 80 % de la T4 es metabolizada por las desyodasas. Las desyodasas poseen funciones fisiológicas muy importantes, como la modulación celular y tisular local de las hormonas tiroideas, así como la colaboración en la adaptación en los estados cambiantes producidas por deficiencia de yodo o enfermedad crónica; además, la regulación de las hormonas tiroideas durante el desarrollo temprano de individuos (Gardner & Shoback, 2019).

#### d) Efectos fisiológicos de las hormonas tiroideas

Las acciones de las hormonas tiroideas se pueden explicar mediante dos mecanismos generales: 1. acciones tipo genómicas que se dan por las interacciones de T3 con sus receptores nucleares TR $\alpha$  y TR $\beta$ , que al interactuar con los elementos de respuesta de hormonas tiroideas (TREs) regulan la expresión de genes clave como la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa, la proteína desacoplante 1 (UCP1), la malato deshidrogenasa, la citocromo c oxidasa, la miosina pesada  $\alpha$  (MYH6), y enzimas lipogénicas y gluconeogénicas como la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK). Y 2. acciones tipo no genómicas dadas por las interacciones de T3 y T4 con diferentes moléculas, como enzimas, transportadores de glucosa, proteínas mitocondriales, de membrana plasmática o incluso receptores de superficie como la integrina  $\alpha v \beta 3$  (Gardner & Shoback, 2019; Melmed et al., 2020; Oetting & Yen, 2007).

El mecanismo tipo genómico implica una transcripción y traducción, por lo que se caracteriza por un efecto con tiempo retrasado ya sea de horas o incluso días para obtenerse la acción completa. Entre las acciones con este tipo de mecanismo se incluyen efectos esenciales como el crecimiento tisular, maduración cerebral, estimulación de la calorogénesis y aumento en consumo de oxígeno. Por otra parte, algunas acciones no genómicas de las hormona tiroideas son rápidas (en cuestión de minutos) y no requieren de síntesis proteica directa. Entre ellas se describen la disminución de la actividad de la desyodasa tipo 2 en

hipófisis, así como el aumento del transporte de glucosa y aminoácidos en ciertos tejidos, además de efectos directos sobre la función mitocondrial (Brent, 2012a; Davis et al., 2016; Gardner & Shoback, 2019).

e) Efectos en el desarrollo embrionario

Durante las primeras semanas de gestación, el feto no posee producción propia de hormona tiroidea. En la placenta se encuentra gran cantidad de desyodasa tipo 3, por lo que la mayoría de la T3 y T4 provenientes de la madre se inactivan. Sin embargo, una pequeña fracción de hormona libre atraviesa la barrera placentaria y llega a la circulación fetal, siendo crítica para el desarrollo temprano del sistema nervioso central embrionario, incluyendo la diferenciación neuronal, la mielinización, la migración de neuronas y la formación de sinapsis (Gardner & Shoback, 2019; Zoeller & Rovet, 2004)

A partir de las semanas 15 a 18 de gestación, el feto inicia la producción endógena de hormonas tiroideas, aunque la dependencia de la hormona materna sigue siendo significativa hasta el tercer trimestre (Gardner & Shoback, 2019). Por ello, las primeras 14 semanas constituyen un período de extrema vulnerabilidad para el desarrollo cerebral ante alteraciones tiroideas maternas, asociándose alteraciones en la estructura cerebral, menor volumen total de materia gris y cortical, y potencial impacto en el coeficiente intelectual y su desarrollo psicomotor (Jansen et al., 2019).

Además del sistema nervioso, la hormona tiroidea materna es esencial para la maduración esquelética fetal, el desarrollo de órganos como corazón y riñón, y la regulación del metabolismo energético. En casos de hipotiroidismo congénito no diagnosticado, se observa retraso en la maduración ósea, alteraciones en la estatura y, si no se administra tratamiento oportuno con hormona tiroidea al nacimiento, puede desarrollarse cretinismo, caracterizado por discapacidad intelectual y deformidades físicas (Gardner & Shoback, 2019; Léger et al., 2014).

f) Función endocrina

Las hormonas tiroideas cumplen funciones en la evolución reproductiva, por lo que alteraciones de éstas, poseen consecuencias en el desarrollo sexual. Las pruebas de función tiroidea correlacionan en su mayoría entre una disfunción tiroidea y la infertilidad o

problemas gestacionales. El hipertiroidismo se relaciona con diferentes trastornos menstruales como oligomenorrea, hipomenorrea, amenorrea e infertilidad. La pérdida de peso presentada en hipertiroidismo grave contribuye a la afectación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, generando infertilidad. Por su parte, el hipotiroidismo en la infancia puede generar inmadurez sexual, retraso en el desarrollo y ciclos anovulatorios. Entre los trastornos menstruales comunes se encuentra la menorragia, con aumento de riesgo de aborto espontáneo por una madurez ineficiente del endometrio (Resnik et al., 2020).

### **Estado tiroideo durante el embarazo**

Durante el embarazo, la función tiroidea materna experimenta adaptaciones fisiológicas importantes para satisfacer las demandas metabólicas propias y del feto en desarrollo. Uno de los cambios más relevantes es el aumento del aclaramiento renal de yoduro, debido a la mayor filtración glomerular, lo que puede predisponer a bocio materno o hipotiroidismo si la ingesta dietética de yodo es insuficiente (Brent, 2012a; Gardner & Shoback, 2019).

Asimismo, los estrógenos elevados durante el embarazo inducen un aumento de la TBG, lo que provoca un incremento en las concentraciones séricas totales de T4 y T3, mientras que las fracciones libres se mantienen relativamente estables gracias a mecanismos compensatorios (Melmed et al., 2020; Brent, 2012).

La gonadotropina coriónica humana (hCG), aunque con débil actividad agonista sobre el receptor de TSH, contribuye a la estimulación transitoria de la tiroides materna. Durante el primer trimestre, cuando los niveles de hCG alcanzan su máximo alrededor de la semana 10–12, se observa un aumento moderado de T4 sérica, acompañado de una supresión fisiológica transitoria de TSH. Esto explica la fisiología típica del primer trimestre: T4 y T3 ligeramente elevadas y TSH disminuida, mientras que durante el segundo y tercer trimestre los niveles tienden a estabilizarse a valores normales de embarazo (ver Figura 5) (Gardner & Shoback, 2019; Melmed et al., 2020).

En situaciones patológicas con elevación extrema de hCG, como embarazos molares, coriocarcinoma o hiperémesis gravídica severa, puede desarrollarse un hipertiroidismo materno transitorio, conocido como tirotoxicosis gestacional, caracterizado por aumento significativo de T4/T3 y supresión marcada de TSH (Alexander et al., 2017; Brent, 2012a).

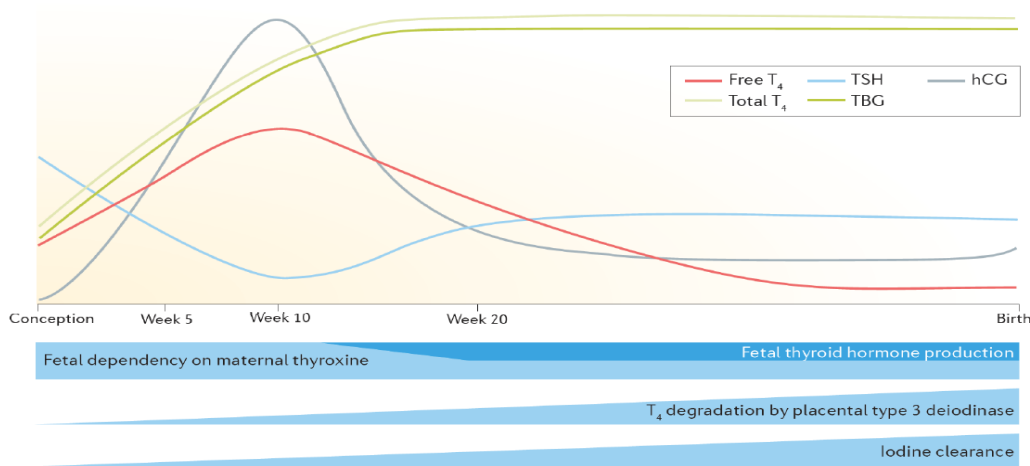


Figura 5. Cambios en las pruebas de función tiroidea durante el embarazo.

Un incremento en la globulina fijadora de tiroxina (TBG), un incremento del consumo de tiroxina por el feto y un incremento de la expresión de desyodasa tipo 3 placentaria requiere una desregulación de la producción de hormonas tiroideas para mantener una adecuada disponibilidad de esta hormona. Esta regulación positiva está mediada principalmente por una mayor estimulación tiroidea por la gonadotropina coriónica humana (hCG), lo que provoca un aumento neto de la concentración de T4 libre y una posterior disminución de la concentración de TSH. Tomado de (Visser & Peeters, 2020).

## I. Disfunción tiroidea y gestación

Existen diferentes causas para la presentación de una disfunción tiroidea que resultan en una alteración en la producción hormonal. Una dieta con bajo consumo de yodo, así como defectos genéticos hereditarios que provocan modificaciones en proteínas necesarias en la biosíntesis de la hormona tiroidea son elementos responsables de una baja producción tiroidea. Como consecuencia del limitado contenido de yodo intratiroideo y de la baja producción hormonal, en la glándula tiroidea se aumentan las proporciones de MIT a DIT, así como la proporción de T3 secretada. Debido a esto, las personas afectadas generalmente presentan agrandamiento de la glándula, siendo en ciertos casos suficiente para compensar la producción ineficiente (Gardner & Shoback, 2019).

Por otra parte, el exceso de consumo de yodo puede llegar a inhibir etapas en la producción de las hormonas tiroideas. Afectando el atrapamiento de yoduro, la yodación de la TG y la liberación de la hormona tiroidea desde la glándula. Aunque, se debe destacar que estas inhibiciones son transitorias, y que una glándula tiroidea en condición normal puede reponerse de los efectos del exceso de yodo, luego de 10 a 14 días. Sin embargo, cuando existe una tiroiditis autoinmune o formas hereditarias de dishormogénesis, la tiroidea no

puede reponerse de la inhibición provocada por el exceso de yodo, desarrollándose hipotiroidismo. O bien, por el contrario, producir hipertiroidismo en ciertos pacientes afectados con bocio multinodular, enfermedad de Graves latente, o incluso en personas con tiroides de apariencia normal (Gardner & Shoback, 2019).

Además, se han descrito formas congénitas y adquiridas de hipotiroidismo e hipertiroidismo donde se encuentra afectado el receptor de TSH (Gardner & Shoback, 2019).

#### a) Hipertiroidismo en el embarazo

Durante el embarazo se produce un estado hipermetabólico normal que se puede confundir con estado hipertiroideo leve o moderado, donde se presentan síntomas como intolerancia al calor, taquicardia, diaforesis, fatiga, ansiedad, inestabilidad emocional y presión de pulso elevada. No obstante, el hipertiroidismo se caracteriza por la pérdida de peso, taquicardia superior a 100 latidos/ min y bocio difuso. Además, se pueden presentar síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea (Resnik et al., 2020).

El diagnóstico se debe confirmar con la interpretación de las mediciones de hormonas tiroideas T4 libre, T3 libre y TSH. Generalmente, se observan concentraciones de T4 y T3 libre aumentadas, mientras que los valores de TSH están muy disminuidos. Otros análisis que se pueden asociar son la presencia de una anemia normocítica normocrómica, neutropenia leve, aumento en valores de enzimas hepáticas y una leve hipercalemia. La presencia de anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina no son específicos para diagnosticar enfermedad de Graves, como si se considera a la presencia de anticuerpos TSI (Resnik et al., 2020).

El hipertiroidismo durante el embarazo se puede generar por diferentes causas, entre ellas la enfermedad de Graves, adenoma tóxico, bocio multinodular tóxico, hiperémesis gravídica, enfermedad trofoblástica gestacional, tumor hipofisiario productor de TSH, entre otras. Cuando el hipertiroidismo es diagnosticado previo al embarazo y se trata de manera adecuada, tienen menores complicaciones que aquellas embarazadas cuyo tratamiento fue inadecuado o nulo. Si el hipertiroidismo no se controla apropiadamente pueden ocurrir abortos espontáneos, partos prematuros, muerte al nacer, bajo peso al nacer, preeclampsia y/o insuficiencia cardíaca (Resnik et al., 2020).

## b) Hipotiroidismo en el embarazo

El hipotiroidismo durante la gestación se determina con concentraciones de TSH mayores al rango de referencia. En este contexto se pueden diferenciar dos presentaciones de hipotiroidismo, el manifiesto o clínico; o el hipotiroidismo subclínico (Resnik et al., 2020). Se ha observado que la edad (> 30 años) de la gestante e historia familiar de disfunción tiroidea son los mayores factores de riesgo asociados a hipotiroidismo (Donnay et al., 2020). En la presentación clínica las concentraciones de TSH son elevadas con T4 libre baja o una concentración de TSH mayor a 10 mUI/L, con presencia de anticuerpos antitiroideos. Existe un mayor riesgo de padecer complicaciones adversas en el embarazo, como parto prematuro, aborto espontáneo, bajo peso al nacer, muerte fetal e incluso deficiencia en el desarrollo neurocognitivo. En estos casos la indicación es iniciar el tratamiento de inmediato debido a los efectos perjudiciales hacia el feto (Resnik et al., 2020).

El hipotiroidismo subclínico por su parte se caracteriza por presentar valores de TSH mayores al rango de referencia en embarazo, con la diferencia que son concentraciones menores a 10 mUI/L y con T4 libre en valores normales. Entre las consecuencias adversas mayormente descritas se encuentran la pérdida gestacional, parto prematuro y deficiencia en el neurodesarrollo cognitivo. La presencia de anticuerpos antiperoxidasa se asoció a un mayor riesgo de presentar pérdida o parto prematuro (Resnik et al., 2020).

### **Pruebas analíticas de función tiroidea**

Por lo general, la medición sérica de TSH, T4 libre y anti-TPO, se utilizan como indicador de la función tiroidea. Sin embargo, una adecuada interpretación de estas pruebas durante la gestación, posee una cierta dificultad debido a los cambios fisiológicos específicos del embarazo (Visser & Peeters, 2020). Durante el embarazo, los rangos de referencia para diferentes hormonas varían de los analizados en la población general. Por lo tanto, deben tomarse en cuenta estos ajustes de los valores referenciales en la evaluación de las gestantes. Se presenta un aumento en la producción de tiroglobulina, por lo que aumenta la capacidad de transportar hormonas tiroideas, y se disminuye la capacidad de aclaramiento dado por el estado hiperestrogénico del embarazo (Resnik et al., 2020).

a) Cuantificación de las hormonas tiroideas séricas

La mayoría de los ensayos para medir TSH se basan en pruebas inmunométricas de captura tipo sándwich. Anticuerpos humanos anti-animal o heterofílicos, así como la presencia de macroTSH pueden alterar los resultados de medición de TSH. Además, el uso de medicamentos como agonistas de dopamina y glucocorticoides, pueden generar interferencias, de igual manera ciertas condiciones médicas como adenomas pituitarios productores de TSH o resistencia a la hormona tiroidea debido a mutaciones en el gen *THRB* (Visser & Peeters, 2020).

La concentración de la TSH guarda una relación logarítmica inversa con las hormonas tiroideas. Así es como, se pueden obtener valores séricos de T4 libre normal y TSH sérica elevada en un hipotiroidismo asintomático; o una T4 libre sérica normal con una TSH sérica por debajo del rango de referencia en una tirotoxicosis asintomática. Ambos escenarios presentan valores de T4 libre dentro del rango normal; sin embargo, según el ajuste individual del paciente puede ser más bajo o alto. Al obtener un valor de TSH anómalo, el análisis paralelo de la concentración de T4 libre permite confirmar la importancia clínica, definir la gravedad de cualquier disfunción tiroidea e incluso indicar una causa subyacente (Goldman & Schafer, 2020). Diversos estudios han sugerido que la T4 libre es un marcador más sensible de la función tiroidea durante la etapa temprana del embarazo (Visser & Peeters, 2020).

Las mediciones de T4 y T3 totales no distinguen entre las fracciones grandes unidas a proteínas plasmáticas (> 95,5 %) y las fracciones libres (< 0,5 %). Existen anomalías que alteran las concentraciones totales de las hormonas tiroideas, pero no las fracciones libres, como las encontradas en defectos congénitos y adquiridos de la globulina fijadora de tiroxina. En estos casos, se debe evaluar las cantidades de TSH para esclarecer el diagnóstico. Los análisis séricos de T3 libre no poseen tanta confiabilidad como los de T4 libre, debido a las pequeñas cantidades circulantes de T3 libre. Sin embargo, en pacientes con tirotoxicosis pueden resultar útiles al estar elevadas, por ejemplo, en enfermedad de Graves y bocio multinodular tóxico. Caso opuesto en tiroiditis, donde la T4 y T4 libre séricas se elevan en mayor cantidad. Esto se debe a que en la tirotoxicosis las reservas hormonales tiroideas se fugan hacia circulación, y en el tejido tiroideo se almacena más T4 que T3 (Goldman & Schafer, 2020).

Debido a los cambios dinámicos durante las etapas de gestación, que influyen directamente en la producción de las hormonas tiroideas, se requiere rangos específicos por trimestre para la evaluación precisa del estado de la tiroides durante el embarazo (Soh & Aw, 2019).

b) Evaluación de autoanticuerpos tiroideos

La medición de autoanticuerpos tiroideos aporta valor en la evaluación de la disfunción tiroidea. Estos anticuerpos pueden estimular o bloquear la función tiroidea y causar inflamación, desencadenando una destrucción de células foliculares. Estos efectos se pueden traslapar dependiendo de la presentación autoinmune. Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO), anticuerpos antitiroglobulina (anti-TG) y anticuerpos antireceptor de tirotrópina (anti-TR) conforman los autoanticuerpos clínicamente más importantes (Dhillon-Smith & Coomarasamy, 2020). También se pueden encontrar los autoanticuerpos estimulantes de la tiroides (TSI, por sus siglas en inglés). Estos se unen al receptor para TSH, lo activan y a su vez incentiva su función; encontrándose principalmente en pacientes con enfermedad de Graves (Gardner & Shoback, 2019).

Los anti-TPO son los autoanticuerpos tiroideos más comúnmente encontrados, hasta un 90 % en casos de tiroiditis de Hashimoto, 75 % de enfermedad de Graves y un (10-20) % de bocio nodular o carcinoma tiroideo. Sin embargo, hasta un 15 % de población eutiroidea pueden presentar valores elevados de anti-TPO (Dhillon-Smith & Coomarasamy, 2020). Además, se pueden encontrar en un 10 % de mujeres con embarazos normales, aumentando el riesgo de efectos adversos cuando además la TSH está elevada (Taylor & Lazarus, 2019).

La mayoría de los anti-TPO son producto de linfocitos infiltrados en la tiroides, actuando contra la función enzimática de la peroxidasa tiroidea, provocando daño celular a través de la activación del sistema de complemento y la citotoxicidad celular (Dhillon-Smith & Coomarasamy, 2020). Su naturaleza es principalmente de inmunoglobulinas clase G, en su mayoría IgG1, con poco de las otras subclases IgG2, IgG3 e IgG4 (Li et al., 2020).

Títulos aumentados de anti-TPO pueden usarse como marcadores tempranos de disfunción tiroidea, ya que se considera el estándar para el diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto, y un índice asociado a enfermedad de Graves que correlaciona con niveles de TSH (Li et al., 2020).

La explicación de la relación entre los efectos adversos en el embarazo y la presencia de anti-TPO aún es desconocida, señalándose un origen multifactorial. Se han propuesto diversas teorías, por ejemplo, que la pérdida fetal no se relaciona directamente con la presencia de estos autoanticuerpos, sino que son un marcador del desbalance autoinmune subyacente, que como efecto rechaza el desarrollo del feto. Otra teoría, es que representan una disminución de la adaptabilidad de la glándula tiroidea a los cambios durante la gestación debido a una tiroiditis crónica. Así como la teoría del envejecimiento, donde al aumentarse la edad se aumentan los títulos de anti-TPO (Dhillon-Smith & Coomarasamy, 2020).

### c) Pruebas complementarias

Adicional a las pruebas de cuantificación sérica y la exploración física, las imágenes anatómicas proveen información suplementaria sobre el estado de la glándula. Una ecografía consigue valorar el tamaño, la textura, la vascularización, la simetría y detectar anomalías estructurales como nódulos sólidos y nódulos quísticos. Otras imágenes utilizadas son la gammagrafía con yodo 123 (123I) radiactivo, lo que permite observar el perfil de absorción de yodo dentro de la glándula tiroidea. Sin embargo, estas pruebas de medicina nuclear se han sustituido por la ecografía y la biopsia con aguja fina para la evaluación de nódulos tiroideos (Goldman & Cooney, 2024).

Otras pruebas utilizadas para confirmar el diagnóstico de enfermedad de Graves son la concentración de inmunoglobulinas estimulantes y de unión a los receptores de TSH. En tiroiditis subaguda la velocidad de eritrosedimentación (VES) se encuentra alterada. Otros parámetros son la tiroglobulina y calcitonina, utilizados como marcadores tumorales en el seguimiento de tratamiento en pacientes con cáncer tiroideo diferenciado y medulares (Goldman & Schafer, 2020).

### **Positividad de anti-TPO en el embarazo**

La positividad de anti-TPO ha sido asociada a diversas complicaciones durante la etapa de la gestación incluso en mujeres eutiroideas (L. Chen et al., 2023), se han planteado diferentes teorías para explicar su relación etiológica; sin embargo, no se ha concluido certeramente. Debido a que células T autoreactivas y moléculas coestimuladoras como CD40-CD40L intervienen en la respuesta inmune inflamatoria, han sido estudiadas y

relacionadas a una mayor concentración en gestantes eutiroideas con anti-TPO positivo. (X. Chen et al., 2023)

Mantener una homeostasis inmunitaria entre tolerancia y niveles de citoquinas inflamatorias es crucial para un embarazo exitoso. No obstante, se ha observado que ciertas condiciones desfavorables tanto para la continuación del embarazo, como para el óptimo desarrollo del feto se presentan cuando los valores de anti-TPO se encuentran elevados. Se ha planteado la relación entre la presencia de niveles elevados de anti-TPO y la elevada expresión de citoquinas inflamatorias como factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucinas (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8) y proteína MCP-1 en tejidos de membrana fetal, cérvix, fluido amniótico y placenta. Por lo tanto, altos niveles de anti-TPO se pueden asociar con elevados valores de citoquinas de estrés oxidativo placentarias (Ru et al., 2023). Estudios han encontrado que positividad de anti-TPO materna se relaciona negativamente con la morfología placentaria, obteniéndose placentas con menor área, longitud y grosor, y a su vez anomalías morfológicas placentarias se asocia a mayor riesgo de complicaciones durante el embarazo (Ru et al., 2023).

La elevación anormal de anti-TPO es un factor de riesgo para otras patologías como diabetes mellitus gestacional y anemia durante el embarazo, así como otras complicaciones obstétricas como abortos espontáneos, partos prematuros, muerte perinatal, baja tasa de partos, polihidramnios y desprendimiento de placenta. Además, se relaciona a efectos postparto como disfunción tiroidea postparto, tiroiditis postparto y síntomas de depresión postparto (Li et al., 2020). Estudios también han relacionado la presencia de estos anti-TPO maternos con efectos negativos en el desarrollo verbal, cognitivo y motor de los niños nacidos bajo estas condiciones (Li et al., 2020). Incluso la positividad de anti-TPO se considera un factor de riesgo post parto para la madre, ya que se ha asociado con eventuales casos de hipotiroidismo a largo plazo (Springer et al., 2017).

## CAPÍTULO II. MARCO METODOLÓGICO

### Diseño del estudio

El presente trabajo corresponde a una revisión bibliográfica descriptiva, cuyo objetivo es recopilar, analizar y sintetizar la información disponible en la literatura científica sobre la relevancia clínica de los anticuerpos antiperoxidasa (anti-TPO) en mujeres embarazadas con sospecha de hipotiroidismo.

### Población de estudio

La población de estudio está compuesta por artículos científicos, revisiones sistemáticas, estudios observacionales y ensayos clínicos que investigan la presencia de anticuerpos antiperoxidasa (anti-TPO) en mujeres embarazadas con sospecha de hipotiroidismo. Se incluyen estudios que abordan la prevalencia de anticuerpos anti-TPO, así como su impacto en la salud materna y fetal, publicados en los últimos 12 años en bases de datos científicas reconocidas.

### Criterios de inclusión

Los estudios seleccionados para esta revisión cumplieron con los siguientes criterios:

- Publicaciones científicas realizadas en los últimos 12 años (2012-2024).
- Estudios originales, revisiones sistemáticas, y meta-análisis sobre la prevalencia de hipotiroidismo subclínico gestacional.
- Estudios originales, revisiones sistemáticas, y meta-análisis sobre la determinación de anticuerpos anti-TPO en mujeres embarazadas.
- Estudios que incluyan información sobre la prevalencia de anticuerpos anti-TPO en diferentes poblaciones.
- Artículos que aborden las implicaciones clínicas maternas y fetales de la presencia de anti-TPO en embarazadas con sospecha de hipotiroidismo.
- Publicaciones en idioma **inglés y español**.

### Criterios de exclusión

Se excluyeron de la revisión aquellos artículos que:

- Estudios duplicados o que no presenten resultados concluyentes.

### **Muestra de estudio**

La búsqueda inicial identificó 152 artículos. Tras la eliminación de 23 duplicados, se revisaron 129 títulos y resúmenes, de los cuales 78 fueron excluidos por no cumplir con los criterios de inclusión. Posteriormente, se evaluaron 51 textos completos, descartándose 28 artículos por las siguientes razones principales:

- La población de estudio no correspondía a mujeres embarazadas.
- El diseño del estudio no era pertinente (cartas al editor, editoriales o reportes aislados).
- Existencia de datos insuficientes o inconsistentes para responder a los objetivos de investigación.

Finalmente, la muestra quedó conformada por 23 artículos pertinentes, incluyendo estudios observacionales, ensayos clínicos y revisiones sistemáticas, los cuales aportaron evidencia sólida para el análisis de la prevalencia y la importancia clínica de la positividad de anticuerpos antiperoxidasa durante la gestación.

### **Aspectos éticos**

Debido a la naturaleza del estudio, se velará por la honestidad intelectual, la transparencia en la metodología y el respeto a los derechos de autor.

### **VARIABLES DE ESTUDIO**

Entre las variables que se tomarán en cuenta para la revisión documental para el estudio están la población gestante, evaluación de perfil tiroideo, análisis de anticuerpos TPO, implicaciones clínicas maternas y fetales en hipotiroidismo.

### **Métodos y técnicas**

Se utilizaron bases de datos científicas reconocidas para obtener artículos relevantes sobre el tema, incluyendo: PubMed, Scopus, Web of Science y Google Scholar

También se revisaron guías clínicas de organismos reconocidos, como la Asociación Americana de Tiroides (ATA) y la Sociedad de Endocrinología, así como informes epidemiológicos.

### **Técnicas de recolección de datos**

La búsqueda de los artículos se realizó utilizando las siguientes palabras clave combinadas con operadores booleanos:

- "anticuerpos antiperoxidasa" OR "anti-TPO" AND "embarazo" OR "hipotiroidismo gestacional"
- "anticuerpos tiroideos" AND "embarazo" AND "complicaciones obstétricas"
- "anti-TPO" AND "prevalencia" AND "hipotiroidismo subclínico"

Se ajustaron los términos de búsqueda según las especificidades de cada base de datos para maximizar los resultados relevantes.

#### **I. Validez de la información**

Una vez obtenidos los artículos mediante las estrategias de búsqueda se revisaron los títulos y resúmenes para seleccionar los artículos más pertinentes. Los estudios seleccionados fueron evaluados en su texto completo para determinar su relevancia y calidad metodológica.

#### **II. Resguardo de información**

Toda la información recopilada de los estudios seleccionados fue analizada individualmente para su posterior comparación entre estudios similares, y fue resguardada en documentos de Word para su fácil manejo, así como como en tablas de Excel para su análisis. Todo almacenado en la computadora de la investigadora, bajo archivos destinados para este fin.

#### **III. Técnicas de análisis**

Los datos extraídos de los estudios seleccionados se organizaron en categorías, tales como:

- Prevalencia de hipotiroidismo subclínico gestacional.
- Prevalencia de anti-TPO en población gestante.
- Complicaciones maternas asociadas con la positividad de anti-TPO (hipotiroidismo subclínico o clínico, abortos espontáneos, preeclampsia).
- Complicaciones fetales relacionadas (peso bajo al nacer, partos prematuros, desarrollo neurológico).
- Guías y recomendaciones clínicas actuales sobre el cribado y manejo de anti-TPO en el embarazo.

La información se sintetizó para identificar patrones, resultados consistentes y áreas de discrepancia entre estudios.

## CAPÍTULO III: REVISIÓN DE LITERATURA

### Hipotiroidismo en población gestante

En la población en general se calcula una prevalencia de hipotiroidismo subclínico entre 4 hasta 8,5 %, y en mujeres embarazadas alrededor de 2,3 % (Resnik et al., 2020). Sin embargo, diversos estudios realizados en distintos países revelan rangos mucho más amplios (ver Anexo 1). Entre los estudios analizados: un grupo de población gestante mexicana (n = 839) con 11,9 % (Ayala-Yáñez et al., 2022), peruana (n = 99) con 7,07 % (Zamora Idrogo, 2023), así como en paraguaya (n = 18845) con un reporte de prevalencia de hipotiroidismo gestacional de 0,902 % (Núñez et al., 2021), contrarrestando a otro estudio realizado anteriormente que calculaba un 40,5 % (n = 200) (Jara et al., 2016). Comparado a estudios realizados en España, donde en Cataluña determinaron una prevalencia de un 6,5 % en un amplio grupo de gestantes (n = 17177) (Siscart et al., 2023). Contrarrestando al resultado en Ahvaz, ciudad en Irán (n = 448) con 41,29 % (Shahbazian et al., 2024).

Un estudio realizado en la zona cafetalera de Colombia (n=467) demostró que su población prenatal maneja niveles de hipotiroidismo superiores, siendo de hasta un 22,69 % de prevalencia de hipotiroidismo clínico y 15,99 % de hipotiroidismo subclínico (Espitia & Orozco, 2019). En otro estudio en población colombiana de Santa Marta (n = 111), se obtuvo una prevalencia de 19,82 % de hipotiroidismo subclínico (Macchia de Sánchez & Sánchez-Flórez, 2018). Análisis en población ecuatoriana de Guayaquil (n = 1121) y Quito (n = 602) revelaron un 3,83 y un 33,1 %, respectivamente, de hipotiroidismo subclínico en población gestante en centros de salud estudiados (Patiño Mora & Ramirez Romero, 2020; Soledispa et al., 2014). Mientras que en una población paraguaya (n = 200) se registró hasta 40,5% (Jara et al., 2016).

Por su parte, una revisión sistemática elaborada (*The Consortium on Thyroid and Pregnancy—Study Group on Preterm Birth*, 2019) con 19 estudios de cohorte realizados en Europa, Estados Unidos, Chile, Australia, Pakistán y Japón; donde se incluyeron 47045 participantes se describió una presentación de hipotiroidismo subclínico en 3,1 %. Resultado similar al presentado en un estudio Guangdong, China (n=8985) con 2,39 % (G.-D. Chen et al., 2021).

En contraste, estudios realizados en diferentes regiones de la India revelaron grandes diferencias entre la prevalencia de hipotiroidismo subclínico materno entre las ciudades analizadas: 37,69 % en Bhubaneswar (n = 382) (Dash et al., 2022); 9,6 % (n = 450) en Pune (Kanawala & Shekhawat, 2023); 25,3 % (n = 300) en Bathinda (Kumar et al., 2023); y 36,8 % (n = 500) en Mumbai (Parulekar & Sonawane, 2024). Datos que contrarrestan a los evidenciados en 2011 (Nambiar et al., 2011) (n = 483) en Mumbai con un registro de 4,8 % de hipotiroidismo. Mientras que en un estudio en León, España (n = 1551), se registró un 18,31 % de hipotiroidismo subclínico gestacional (Fernández Martínez et al., 2018) y otro estudio en Pakistán (n = 708) con 37 % (Kiran et al., 2019).

En nuestro país en el año 2015, se realizó un estudio sobre evaluación tiroidea entre un grupo de adultos residentes del área metropolitana (n = 297). Obteniendo una prevalencia de 3,9 % para hipertiroidismo subclínico, con concentraciones promedio de TSH disminuidas y T4 libre dentro del rango de referencia. Además, el 11,8 % de los participantes presentaron disfunción hipotiroidea subclínica, siendo tres veces más frecuente en mujeres que hombres, con valores de TSH significativamente más elevadas y concentraciones de T4 libre disminuidos en comparación con el grupo eutiroideo (Guevara et al., 2015).

En cuanto a la evaluación sociodemográfica en las poblaciones gestantes, un estudio en el Norte de India no encontró asociación estadísticamente significativa entre la edad y la presentación de hipotiroidismo, siendo el rango de edad con mayores casos de 26 a 30 años. No obstante, sí se evidenció una diferencia al evaluar estatus socioeconómico y nivel educacional, obteniéndose mayor cantidad de casos de gestantes hipotiroideas en estratos sociales medio y medio bajo, así como en población analfabeta o solamente con primaria (Kumar et al., 2023).

### **Prevalencia de anticuerpos anti-TPO en mujeres embarazadas**

Diversos estudios han evaluado la positividad de anti-TPO en gestantes encontrándose prevalencias desde 5,1 hasta 12,4 % (Springer et al., 2017). En la revisión sistemática (*The Consortium on Thyroid and Pregnancy—Study Group on Preterm Birth*, 2019) se obtuvo un 7,5 % de positividad. En las zonas colombianas evaluadas oscilaron entre un 12,41 (Espitia & Orozco, 2019) y un 22,7 % (Macchia de Sánchez & Sánchez-Flórez, 2018) de gestantes con anti-TPO detectables. Mientras que en tres estudios de cohorte

retrospectivos en diferentes poblaciones de China asociaron un 4,9 % (L. Chen et al., 2023), 9,10 % (G.-D. Chen et al., 2021) y 12,6% (Ru et al., 2023) de gestantes con anti-TPO positivo. En Irán fue de 24,10 % (Shahbazian et al., 2024) y Pakistán de 22,3 % (Kiran et al., 2019).

En las zonas de India, para el 2011 se registró un 12,4 % (Nambiar et al., 2011) la detección de autoinmunidad tiroidea evaluada en las gestantes. En otros estudios recientes los valores oscilan entre 23,5 (Shruthi et al., 2021), 29,5 (Kanawala & Shekhawat, 2023), 46,2 (Parulekar & Sonawane, 2024) y 49,31 % (Dash et al., 2022). Mientras que en León, España el 19,37 % de las gestantes diagnosticadas con hipotiroidismo subclínico presentaban anti-TPO positivo (Fernández Martínez et al., 2018).

### **Relación entre anti-TPO y desarrollo de hipotiroidismo en embarazadas**

El riesgo de presentar hipotiroidismo e hipotiroidismo subclínico durante y después del embarazo aumenta el doble en mujeres que presentaron positividad de anti-TPO antes del embarazo (Li et al., 2020). La posible causa genética de la autoinmunidad tiroidea aún no es totalmente clara, sin embargo varios loci asociados con anti-TPO y enfermedades tiroideas han sido identificados y podrían explicar el riesgo aumentado de las personas anti-TPO positivas a desarrollar una enfermedad tiroidea clínica (Medici et al., 2014). En un estudio se encontró que los niveles de TSH en gestantes anti-TPO positivo eran significativamente más altos que las embarazadas anti-TPO negativo (4,82 vs 2,25  $\mu$ UI/mL,  $p < 0,0001$ ) (Shahbazian et al., 2024).

La edad de la gestante y la multiparidad son parámetros que se evalúan en la probabilidad de presentar complicaciones obstétricas y la asociación a la presencia de anti-TPO. Asociándose la presencia de anti-TPO con mayor edad (edad media: 30,7 vs 29,9 años,  $p < 0,001$ ) y multiparidad (partos  $\geq 2$ : 46,9 % vs 38,5 %,  $p < 0,001$ ) (G.-D. Chen et al., 2021).

Estudios han demostrado que mujeres embarazadas eutiroideas al detectarse la positividad de anti-TPO llegan desarrollar disfunción tiroidea, especialmente hipotiroidismo subclínico; además hasta un 22,16 % podrían presentar resultados neonatales adversos durante el embarazo, siendo nacimiento pretérmino, bajo peso al nacer y macrosomía fetal las más comunes de las afectaciones (X. Chen et al., 2023). Sin embargo, otro estudio anterior que evaluó la presencia de anticuerpos anti-TPO y anti-TG en un grupo de embarazadas

eutiroides no encontró asociación entre la autoinmunidad y complicaciones durante el embarazo (L.-M. Chen et al., 2015).

### **Complicaciones maternas y fetales asociadas a la positividad de anti-TPO**

La elevación anormal de anti-TPO se ha evaluado como un factor de riesgo para otras patologías como diabetes mellitus gestacional y anemia durante el embarazo; así como otras complicaciones obstétricas como abortos espontáneos, partos prematuros, muerte perinatal, baja tasa de partos, polihidramnios y desprendimiento de placenta. Además, se ha relacionado a efectos postparto como disfunción tiroidea postparto, tiroiditis postparto y síntomas de depresión postparto (Li et al., 2020).

En la última década, las revisiones sistemáticas han evidenciado una correlación entre la presencia de anticuerpos anti-TPO y los casos de aborto espontáneo (Dhillon-Smith & Coomarasamy, 2020). Diversos estudios previos respaldan esta asociación; sin embargo, la relación entre la presencia de autoanticuerpos tiroideos y el parto pretérmino sigue siendo motivo de debate, ya que algunos trabajos reportan una asociación significativa, mientras que otros no encuentran relación alguna (Springer et al., 2017).

En el estudio del norte de la India (Kumar et al., 2023), compararon complicaciones maternas entre los grupos de gestantes hipotiroideas (n = 95) e hipertiroideas (n = 7) contra las eutiroides (n = 198). La mayoría de los abortos sucedió en gestantes hipertiroideas y los nacimientos pretérmino fueron más incidentes en hipotiroideas contra eutiroides (36,8 vs 33,8 %), así como la presencia de preeclampsia (14,7 vs 5,6 %) y anemia (7,4 vs 6,1 %). El peso al nacer también fue menor en neonatos de madres hipotiroideas (45,5 %) frente a los nacidos de madres eutiroides (34,0 %).

Un metaanálisis de once estudios de cohorte (n = 35467 mujeres) (He et al., 2012) realizado para evaluar la relación entre la presencia de anticuerpos tiroideos y el riesgo de nacimientos pretérmino, concluyó que la presencia de anti-TPO durante el embarazo aumentaba un 5 % el riesgo de nacimientos anticipados comparados contra un grupo de referencia. Así mismo un 9,22 % de casos en un centro de atención terciaria de India (Parulekar & Sonawane, 2024), al igual que la revisión sistemática (*The Consortium on Thyroid and Pregnancy—Study Group on Preterm Birth*, 2019) que demostró un riesgo mayor a la prematuridad (6,6 vs 4,9 %) en gestantes con anti-TPO positivo que las que anti-

TPO negativo. Por su parte, el estudio en Ahvaz, Irán (Shahbazian et al., 2024) también determinó una relación de 13,88 vs 3,52 %,  $p < 0,001$ . Sugiriendo que el proceso inflamatorio gestacional desencadena eventos locales generando nacimientos antes de término.

El estudio realizado en China asoció negativamente la presencia de anti-TPO materna con la morfología placentaria en los tres trimestres gestacionales, tendiendo a ser una placenta con menor longitud, ancho y área. Estas alteraciones morfológicas pueden ser atribuidas a estrés intrauterino durante su formación y causar malformaciones o detrimento en el desarrollo fetal (Ru et al., 2023). Estudios también han relacionado la presencia de estos anti-TPO maternos con efectos negativos en el desarrollo verbal, cognitivo y motor de los niños nacidos bajo estas condiciones (Li et al., 2020).

El peso promedio al nacer entre neonatos de madres con hipotiroidismo subclínico con anti-TPO positivo fue menor ( $2,31 \pm 0,40$  kg), que los bebés de madres con hipotiroidismo subclínico con anti-TPO negativo ( $2,63 \pm 0,38$  kg) y los de madres eutiroides ( $2,74 \pm 0,21$  kg) ( $p < 0,05$ ) (Parulekar & Sonawane, 2024). Un estudio en China reveló que cuando los valores de concentración de TSH se encontraban en el rango 2,5 a 4,0 mIU/L sin detección de anticuerpos anti-TPO, tienden a presentar menor riesgo de tener niños con bajo peso al nacer. Contrario a gestantes que presentaron concentraciones de TSH mayores a 4,0 mIU/L, incrementado el riesgo de recién nacidos con bajo peso al nacer, independientemente de la presencia de anticuerpos anti TPO (G.-D. Chen et al., 2021). Otros estudios (L. Chen et al., 2023; L.-M. Chen et al., 2015) también mostraron una mayor incidencia entre la positividad de anticuerpos anti-TPO materna eutiroides y bajo peso al nacer neonatal.

La asociación entre la positividad anti-TPO materna y bajo peso al nacer neonatal, podría explicarse mediante dos mecanismos: 1) la autoinmunidad tiroidea puede conllevar a una disfunción tiroidea conforme avanza el embarazo; 2) un aumento en la autoinmunidad puede provocar una desregulación inmunológica placentaria, lo cual puede interferir en la capacidad de transporte de nutrientes comprometiendo el desarrollo fetal (L. Chen et al., 2023).

Sin embargo, el estudio realizado en León, España no encontraron diferencias entre la prematuridad de los nacimientos evaluando la detección de anti-TPO o su ausencia (7,63 vs 7 %,  $p = 0,79$ ), ni diferencias en los pesos registrados al nacer (3305,53 vs 3264,92 g,  $p = 0,35$ ) (Fernández Martínez et al., 2018). Un pequeño estudio en Kochi, India, tampoco

encontró asociación significativa entre la población gestante hipotiroidea y la no hipotiroidea al evaluar complicaciones obstétricas y neonatales. No obstante, es destacable que la población hipotiroidea fue suplementada con tiroxina. Por lo que se podría demostrar que la evaluación temprana de la función tiroidea materna provee información valiosa para administrar un tratamiento oportuno y evitar riesgos durante la gestación y el nacimiento del neonato (Pai et al., 2020).

Eventos adversos como abortos, diabetes gestacional preeclampsia y nacimientos pretérmino en embarazadas eutiroideas han sido mayormente asociadas en presencia de anti-TPO, hasta un 15,74 % (Shahbazian et al., 2024). Un estudio en India (Shruthi et al., 2021) encontró que el estado positivo de anticuerpos anti TPO y el desarrollo de complicaciones en el período prenatal (47,8 %) estaban significativamente asociados con un valor  $p$  de  $<0,001$ , tales como diabetes mellitus gestacional, desórdenes hipertensivos, restricción de crecimiento uterino y pérdida temprana del embarazo.

El estudio en Guangdong, China comparó las embarazadas con anti-TPO positivo vs negativo, obteniéndose que el primer grupo era de mayor edad (edad media: 30,7 vs 29,9;  $p < 0,001$ ) y multíparas (paridad  $\geq 2$ : 46,9 vs 38,5 %,  $p < 0,001$ ) (G.-D. Chen et al., 2021). Sin embargo, el estudio en Bangalore no encontraron una asociación significativa en parámetros como edad, paridad, índice de masa corporal o tipo de parto con la presencia de anti-TPO (Shruthi et al., 2021).

### **Guías clínicas y recomendaciones para el manejo de embarazadas con anti-TPO positivo**

- I. Guía de la Asociación Americana de Tiroides para el diagnóstico y manejo de Enfermedad Tiroidea durante el embarazo y posparto (2017).

En los últimos años, estudios sobre el riesgo obstétrico y perinatal en condiciones de hipotiroidismo subclínico gestacional, han entrado en debate y no se ha llegado a un consenso claro. Esto debido a que se han reportado algunos estudios donde no se establece una asociación entre la presencia de hipotiroidismo subclínico gestacional (definido por la elevación de niveles TSH en el primer y segundo trimestre de embarazo) y efectos adversos mencionados. Sin embargo, se han realizado otros estudios que sí han demostrado una asociación significativa al menos con prematuridad y presentación de síndrome de distrés

respiratorio neonatal (Lee et al., 2020). Así como la positividad en anticuerpos antiperoxidasa con un mayor riesgo de nacimientos pretérmino (Bhattacharyya et al., 2015; *The Consortium on Thyroid and Pregnancy—Study Group on Preterm Birth, 2019*). Estas discrepancias son evaluadas en las diferentes guías de recomendaciones internacionales.

La Asociación Americana de Tiroides (ATA), en conjunto con la Asociación Europea de Tiroides (ETA), el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), la Sociedad para la Medicina Materno-Fetal y la Red Global de Yodo, formularon una guía para el diagnóstico y manejo de enfermedad tiroidea durante el embarazo. Su primera versión fue publicada en el año 2011. Y para el 2017 publicaron una nueva versión de la guía, con la cual se han basado muchos estudios internacionales actuales (Alexander et al., 2017).

La guía concluye que la evidencia científica actual es insuficiente para emitir recomendación a favor o en contra del tamizaje universal de función tiroidea en el embarazo temprano. Sin embargo, en condiciones de alto riesgo de enfermedad tiroidea es altamente recomendado. Mientras que la detección de T4 libre no se recomienda como tamizaje. Por lo tanto, se recomienda una evaluación selectiva de la función tiroidea con valores de TSH al principio del embarazo para las mujeres que presenten:

- Edad superior a 30 años.
- Síntomas de disfunción tiroidea.
- Presencia de bocio.
- Anticuerpos tiroideos positivos.
- Diabetes de tipo 1 u otra enfermedad autoinmune.
- Antecedentes de radiación de la cabeza y el cuello.
- Antecedentes familiares de disfunción tiroidea.
- Obesidad mórbida.
- Infertilidad.
- Uso de amiodarona o litio.
- Exposición a un medio de contraste yodado.
- Residencia en un área de deficiencia moderada o intensa de yodo.

En cuanto a los valores de referencia para la medición de TSH, la guía indica que cada población debe establecer sus propios rangos de referencia, utilizando un grupo de pacientes gestantes que no presenten una enfermedad tiroidea preexistente (como tiroiditis de Hashimoto o enfermedad de Graves), tiroiditis autoinmune (anti-TPO positivo), historial de uso anterior de tratamiento tiroideo, embarazos gemelares, fertilización *in vitro*, o deficiencia de yodo. Para el 2011, en caso de no contar con esos datos, se planteaban rangos recomendados a utilizar que varían por cada trimestre de gestación, siendo en el primer trimestre un rango de 0,4 hasta 2,5 mUI/L y para el segundo y tercer trimestre un rango superior hasta 3,0 mUI/L. En la guía ATA 2017, se recomienda un límite superior de TSH hasta 4,0 mUI/L, representando una reducción de 0,5 mUI/L del valor planteado en población no gestante (ver Figura 6).

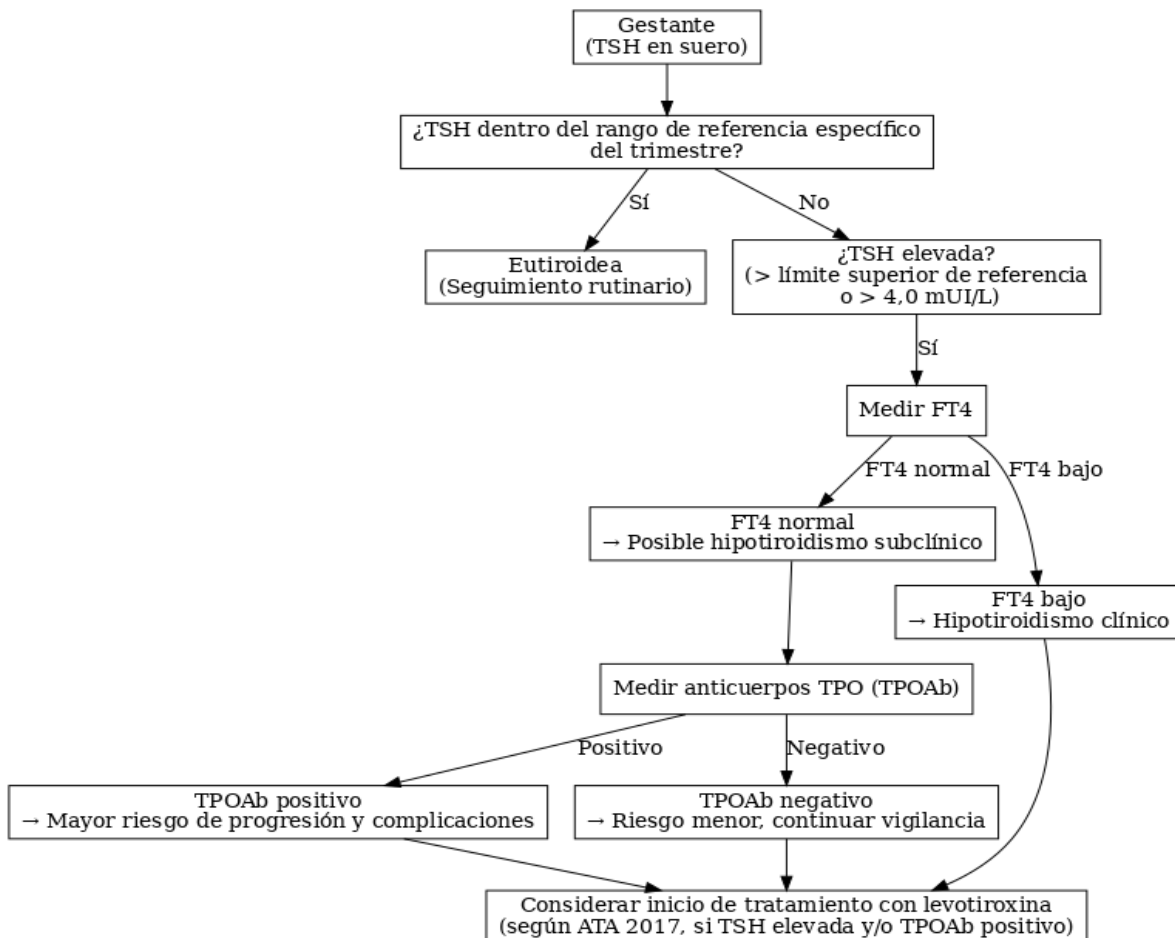


Figura 6. Diagrama de flujo del manejo de paciente gestante para evaluación de pruebas tiroideas, según la guía ATA 2017.

Elaboración propia (Alexander et al., 2017).

A su vez, determinar la positividad de los anticuerpos TPO representa un reto, ya que en las guías no se establece una definición. Más bien, se recomienda el uso de valores de corte de las casas comerciales, generalmente son rangos amplios y derivados de estudios que usualmente no incluyen mujeres embarazadas. Provocando una desgeneralización de la clasificación de la positividad de los anti-TPO, lo que resulta en una estimación variante en la prevalencia de la presencia de los anticuerpos TPO en la población gestante (Korevaar et al., 2018). Sin embargo, si está altamente recomendado que en gestantes eutiroides con anti-TPO o anti-TG positivo deben realizarse mediciones de TSH cada cuatro o seis semanas durante el inicio del embarazo, ya que se ha observado un aumento en la TSH con el progreso de la gestación.

Además, para las pacientes diagnosticadas se recomienda el tratamiento con levotiroxina en los siguientes casos:

- TPO positiva y TSH por encima del rango de referencia específico del embarazo poblacional determinado.
- TPO negativa y TSH superior a 10 mUI/l.

Y el tratamiento con levotiroxina puede ser considerado en las siguientes situaciones:

- TPO positiva y TSH superior a 2,5 mUI/l y por debajo del rango de referencia específico del embarazo.
- TPO negativa con TSH por encima del límite superior del rango de referencia específico del embarazo e inferior a 10 mUI/l.

Así mismo, el tratamiento con levotiroxina no es recomendado para las siguientes mujeres:

- TPO negativa y TSH normal (dentro del rango de referencia superior específico del embarazo o inferior a 4 mUI/l si no está disponible, es decir, paciente eutiroides).

## II. Guía del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG). Enfermedad Tiroidea en embarazo (2020).

En el caso de la guía del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), se aborda el diagnóstico y manejo de la enfermedad tiroidea en el embarazo desde una perspectiva más conservadora respecto a la intervención en hipotiroidismo subclínico. Esta guía coincide con la ATA en que no existe suficiente evidencia para recomendar el tamizaje universal de función tiroidea en todas las gestantes. En cambio, enfatiza la importancia de la evaluación dirigida a mujeres con factores de riesgo, entre los cuales se incluyen: antecedentes personales de enfermedad o cirugía tiroideas, presencia de síntomas de disfunción tiroidea, enfermedades autoinmunes (como diabetes mellitus tipo 1), historia familiar de enfermedad tiroidea y uso previo de medicamentos como amiodarona o litio (*American College of Obstetricians and Gynecologists, 2020*).

En cuanto a los valores de referencia de TSH, ACOG enfatiza la necesidad de utilizar rangos establecidos por cada laboratorio y población local, ya que reconoce que la TSH desciende en el primer trimestre debido al efecto estimulante de la HCG, para posteriormente aumentar de manera progresiva en los siguientes trimestres. Sin embargo, a diferencia de la ATA, esta guía no propone un límite universal fijo (como el de 4,0 mUI/L en el primer trimestre), sino que deja a criterio del centro de salud el uso de los valores propios disponibles (*American College of Obstetricians and Gynecologists, 2020*).

Respecto al papel de los anticuerpos antiperoxidasa, ACOG recomienda su medición en el contexto de elevación de TSH, ya que su positividad puede guiar la toma de decisiones en casos de hipotiroidismo subclínico. No obstante, al igual que ATA, no define un valor de corte específico para determinar la positividad, sino que aconseja basarse en los valores de referencia del fabricante del ensayo utilizado (*American College of Obstetricians and Gynecologists, 2020*).

En relación con el manejo terapéutico, ACOG establece que toda paciente con hipotiroidismo clínico (definido por TSH elevada y T4 libre baja) debe recibir tratamiento con levotiroxina, con el objetivo de alcanzar un control óptimo de la TSH durante la gestación. En cambio, en pacientes con hipotiroidismo subclínico (TSH elevada con T4 libre normal), ACOG se muestra más cauteloso que la ATA y no recomienda el tratamiento de rutina, ya que los ensayos clínicos controlados no han demostrado de manera consistente

beneficios perinatales significativos en este grupo. Sin embargo, la guía reconoce que el tratamiento puede ser considerado en casos seleccionados, particularmente en presencia de anticuerpos positivos o TSH muy elevadas (*American College of Obstetricians and Gynecologists*, 2020).

En suma, la guía ACOG prioriza la individualización de la conducta clínica (ver cuadro 1), apoyándose en la historia clínica y los factores de riesgo de cada paciente, y se distancia de la postura más intervencionista de la ATA, particularmente en relación con el tratamiento del hipotiroidismo subclínico y el uso de valores de corte universales para la TSH.

### III. Guía del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), Manejo de los Trastornos de la Tiroides durante el Embarazo (2025).

La guía del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), Green-top Guideline No. 76 (2025), ofrece un enfoque pragmático y fundamentado en la evidencia para el manejo de los trastornos tiroideos en el embarazo. Esta guía refrenda que no está demostrado que el cribado universal de tiroides en todas las gestantes aporte beneficios clínicos claros en términos obstétricos; en cambio, se enfatiza la evaluación dirigida en mujeres con factores de riesgo, como antecedentes de enfermedad tiroidea, condiciones autoinmunes o cirugía tiroidea (Chan et al., 2025).

En lo que respecta a los valores de TSH, RCOG aboga por el uso de rangos de referencia específicos por trimestre y ajustados a la población local o al laboratorio que realiza las pruebas—una estrategia alineada con las recomendaciones de sociedades endocrinológicas. Además, como propone un borrador reciente que anticipa el contenido de la versión final, se sugiere considerar tratamiento con levotiroxina en gestantes con hipotiroidismo subclínico cuyo valor de TSH se encuentra entre el límite superior del rango de referencia para el embarazo y 10 mIU/L, especialmente si el diagnóstico se hace en el primer trimestre (Chan et al., 2025).

En relación con la medición de anticuerpos TPO, RCOG no recomienda su dosificación rutinaria en gestantes eutiroides, ya que no está demostrado que su tamizaje generalizado aporte beneficios clínicos. Sin embargo, cuando existe hipotiroidismo

subclínico, la positividad de los anticuerpos puede orientar hacia un tratamiento más proactivo con levotiroxina (Chan et al., 2025).

En cuanto al tratamiento, la guía es clara: las pacientes con hipotiroidismo clínico (TSH elevada y T4 libre baja) deben recibir levotiroxina, como en otros documentos internacionales. Para el hipotiroidismo subclínico, RCOG diferencia entre niveles de TSH moderadamente elevados: se recomienda el tratamiento si la TSH supera los 10 mIU/L, y se sugiere considerarlo (es decir, decisión clínica individualizada) si la TSH está entre el límite superior del rango de referencia y 10 mIU/L. Asimismo, en mujeres eutiroideas que sean positivas para TPOAb, pero sin disfunción tiroidea, no se indica tratamiento —solo seguimiento clínico (Chan et al., 2025).

En síntesis, la guía RCOG adopta una postura conservadora y basada en la evidencia clínica actual: prioriza el tratamiento solo cuando existe disfunción tiroidea clara o niveles de TSH substancialmente elevados, evitando intervenciones innecesarias con levotiroxina en cuadros subclínicos leves, especialmente en ausencia de evidencia de beneficio directo. Esto contrasta con enfoques más intervencionistas como los de la ATA, y se contrapone parcialmente al enfoque cauteloso de la ACOG (ver

Cuadro 1).

**Cuadro 1. Cuadro comparativo de guías clínicas para el manejo del hipotiroidismo durante el embarazo: ATA 2017, ACOG 2020 y RCOG 2025.**

Característica	ATA 2017	ACOG 2020	RCOG 2025
<b>Rangos TSH</b>	Trimestre-específicos; si no hay, <b>Límite Superior</b> $\approx$ 4.0 mIU/L en I Trimestre	Usar rangos del laboratorio; sin corte universal	Usa rangos de referencia; política descrita en RCOG (no especifica corte único en web)
<b>anti-TPO</b>	Usar como positivo/negativo; guía terapia en subclínico	Medir si TSH alta; sin corte universal	No testeo universal; TPOAb+ eutiroides: control, no LT4
<b>Definiciones</b>	Clínico: TSH $\uparrow$ + T4L $\downarrow$ ; Subclínico: TSH $\uparrow$ + T4L NI	Igual que ATA	Igual que ATA
<b>Clínico (tratamiento)</b>	<b>LT4 siempre</b>	<b>LT4 siempre</b> (objetivo TSH gestacional; comúnmente $<2.5$ )	<b>LT4 siempre</b>
<b>Subclínico (anti-TPO+)</b>	<b>Tratar si TSH <math>\geq 4</math></b> ; considerar si 2.5–4	<b>Considerar</b> ; ACOG no trata rutinario; más restrictivo	<b>TSH <math>&gt;10</math></b> tratar; <b>LS–10</b> considerar
<b>Subclínico (anti-TPO –)</b>	<b>Tratar si TSH <math>\geq 4</math></b> ; considerar si 2.5–4 según contexto	<b>Individualizar</b> ; no rutina	<b>TSH <math>&gt;10</math></b> tratar; <b>LS–10</b> considerar
<b>Eutiroides anti-TPO +</b>	No LT4; <b>vigilar</b> TSH	No LT4; <b>vigilar</b> TSH	No LT4; <b>vigilar</b> (p. ej., 1.º tri y 20 sem)

Elaboración propia (Alexander et al., 2017; American College of Obstetricians and Gynecologists, 2020; Chan et al., 2025).

## CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN

### **Importancia de la detección de anti-TPO en mujeres embarazadas con sospecha de hipotiroidismo**

La presencia de anti-TPO cambia la conducta sobre el manejo clínico, siendo la guía ATA 2017 más agresiva en recomendar o considerar tratamiento con levotiroxina y refuerza la importancia de la monitorización. Se reconoce que el riesgo de aborto aumenta si la TSH está elevada en mujeres TPO positivas, especialmente si la TSH  $\geq 4,0$  mIU/L. Las gestantes anti-TPO positivas con TSH normal no requieren tratamiento inmediato, pero sí vigilancia intensiva (Alexander et al., 2017).

Para (Springer et al., 2017), los niveles de anti-TPO deben considerarse clínicamente significantes cuando excedan más del doble del valor de corte superior. Sin embargo, los estudios categorizan como resultado positivo todo aquel que sea mayor o igual al valor de corte superior, para la mayoría de los casos 35 UI/mL. Un estudio en la India (Dash et al., 2022) evaluó su población con un valor de corte de 60 UI/mL, obteniendo que casi el 50% de las embarazadas con hipotiroidismo subclínico tenían anticuerpos anti-TPO y que de éstas un 34,7% además presentaron DMG. Es decir, aún aumentado el valor de corte a casi el doble, la asociación de positividad de anti-TPO es importante. En contraste, el metanálisis que se llevó a cabo con estudios en diferentes poblaciones (*The Consortium on Thyroid and Pregnancy—Study Group on Preterm Birth*, 2019), evaluó a sus gestantes con un valor de corte de 100 UI/mL obteniendo un 7,5 % de positividad de antiTPO. Por lo que se debe valorar cuál es el rango de corte adecuado para la población específica, asimismo si el trimestre en el que se encuentra la gestante tiene algún efecto en los resultados obtenidos.

### **Comparación de resultados en diferentes estudios**

Estudios realizados en diferentes regiones concluyen que los datos sobre el diagnóstico de hipotiroidismo gestacional están subestimados debido a la heterogeneidad en la evaluación de los parámetros tiroideos entre centros de salud, así como la dificultad de realizar estudios con grupos control (Donnay et al., 2020). Podemos ver claramente esas

diferencias entre los estudios en India, los cuales presentan variaciones en la prevalencia de anti-TPO en gestantes hipotiroideas desde 29,5 hasta 49,31 %.

Diferencias posiblemente dadas por las brechas entre las poblaciones estudiadas en las cuales la deficiencia de yodo podría ser un determinante, el acceso a la atención prenatal oportuna, además de la varianza en el manejo de las pacientes y los lineamientos seguidos para evaluar los resultados y establecer el punto de corte de las pruebas tiroideas realizadas.

En nuestro país, no contamos con estudios realizados específicamente en población gestante. Sin embargo, en el estudio realizado a población general, existe un porcentaje considerable de personas que presentan un hipotiroidismo tipo subclínico y con gran importancia clínica entre la población gestante, que podrían no estar siendo tratadas adecuadamente. Por lo que, se deben revisar los protocolos clínicos en manejo de pacientes obstetras para verificar que en la práctica se estén evaluando de manera correcta y oportuna el perfil tiroideo entre la población gestante, según la vigente guía ATA.

Al realizar el análisis de los estudios, es importante tomar en cuenta los valores de referencia para TSH utilizados. Por ejemplo, el estudio en Santa Marta, Colombia se compararon los resultados obtenidos en la misma población para hipotiroidismo subclínico según los criterios de las guías ATA 2011 y 2017, obteniéndose 19,82 y 9,9 % respectivamente (Macchia de Sánchez & Sánchez-Flórez, 2018). Lo que indica que, con el ajuste en la última actualización, se reduce considerablemente el porcentaje de diagnóstico de hipotiroidismo subclínico gestacional. Observación también evidenciada en el estudio de México con una disminución de 39,6 a 11,9 % de presencia hipotiroidismo en su población de estudio (Ayala-Yáñez et al., 2022).

Otro factor que varios autores mencionan en sus trabajos es la influencia del control prenatal tardío en el manejo de las gestantes con disfunción tiroidea. Por ejemplo, el estudio (Espitia & Orozco, 2019) reporta hasta un 24,19 % de gestantes con un control prenatal tardío con una media de 17 semanas de gestación al inicio del registro. En otros estudios una media de 10,03 semanas (Nambiar et al., 2011); 23,8 semanas (Ayala-Yáñez et al., 2022) y hasta 26,5 semanas (L. Chen et al., 2023). Un manejo temprano de estas afecciones puede colaborar en disminuir efectos adversos en el desarrollo del embarazo.

En cuanto a la presencia de autoinmunidad tiroidea en las poblaciones estudiadas, de manera general se obtuvo una prevalencia entre 4,5 y 24,10 % de anti-TPO (Macchia de

Sánchez & Sánchez-Flórez, 2018; Shahbazian et al., 2024). Mientras que si se estudia específicamente a la población con hipotiroidismo subclínico gestacional hasta un 49,31 % presentan anticuerpos antiperoxidasa (Dash et al., 2022).

Entre las complicaciones obstétricas observadas, el nacimiento prematuro varía entre 5,0 % (*The Consortium on Thyroid and Pregnancy—Study Group on Preterm Birth*, 2019), 13,88 % (Shahbazian et al., 2024) y hasta un 41,9 % (Soledispa et al., 2014). Los abortos se reportaron entre 7,4 % (Kumar et al., 2023) y hasta un 65,1 % (Kanawala & Shekhawat, 2023). Por su parte, el tercer evento adverso más mencionado es el bajo peso neonatal encontrándose hasta un 45,5 % (Kumar et al., 2023). Sin embargo, otros estudios (Fernández Martínez et al., 2018; Pai et al., 2020; Siscart et al., 2023) no encontraron una relación estadísticamente significativa entre los eventos estudiados y la presencia de hipotiroidismo o anti-TPO en las gestantes.

### **Implicaciones para la práctica clínica**

La importancia clínica de las disfunciones tiroideas subclínicas es objeto de discusión para los expertos. Esto debido a la variabilidad en el diagnóstico, ya que se utilizan diversos sistemas inmunoanalíticos para la medición de parámetros tiroideos, con intervalos de referencia recomendados por los fabricantes, siendo la determinación del valor de corte superior de la TSH decisivo para la definición de disfunción tiroidea (Springer et al., 2017).

Al analizar las guías clínicas internacionales más relevantes, se evidencian diferencias en el abordaje diagnóstico y terapéutico del hipotiroidismo durante el embarazo. En relación con la detección de anticuerpos antiperoxidasa se utilizan los valores de corte del laboratorio fabricante del reactivo (> 35 mUI/mL, para el equipo Immulite2000 de Siemens). Sin embargo, estos valores de referencia se han obtenido en población general, no en población gestante (Fernández Martínez et al., 2018). Por lo que debería establecer un corte de acuerdo con la población en estudio, ya que esto podría significar una gran diferencia en el diagnóstico y tratamiento de las embarazadas.

La medición de los valores de TSH y anti-TPO como tamizaje en embarazadas es una práctica que puede beneficiar a mujeres que requieran ser medicadas con levotiroxina. Así mismo, en embarazadas eutiroideas que coincidan con un leve incremento de TSH o hipotiroxinemia o con hallazgo de patrón atípico en ultrasonido de tiroides. Además, el

monitoreo durante el embarazo y postparto siempre es necesario (Springer et al., 2017). Por lo que es importante tomar en cuenta la administración de tiroxina como tratamiento sustitutivo al momento del diagnóstico de hipotiroidismo subclínico gestacional, ya que existen estudios que han demostrado una asociación en la reducción de prematuridad en gestantes anti-TPO positivas a las cuales se les administró tiroxina (Fernández Martínez et al., 2018).

Por su parte, el estudio realizado en la India (Shruthi et al., 2021) concluye que la ventaja de analizar los anti-TPO en gestantes es que hasta un 75% de gestantes con valores de TSH entre 2,5 - 4,0 mIU/mL (consideradas eutiroideas) en ausencia de anti-TPO podrían evitar la terapia con tiroxina innecesaria.

La ATA 2017 (Alexander et al., 2017) enfatiza la necesidad de utilizar valores de referencia específicos por trimestre para TSH, recomendando un rango aproximado de 0,1–2,5 mUI/L en el primer trimestre y hasta 4,0 mUI/L en los trimestres posteriores. Además, resalta el papel de los anticuerpos anti-TPO como un marcador de riesgo para desarrollar hipotiroidismo subclínico, aborto espontáneo y complicaciones obstétricas, lo que justifica un seguimiento más estrecho en estas pacientes, incluso cuando presentan TSH dentro de límites normales (ver Figura 6).

Por su parte, la ACOG 2020 (“Thyroid Disease in Pregnancy,” 2020) adopta un enfoque más restrictivo, limitando el tamizaje universal y recomendando principalmente la evaluación dirigida a mujeres con factores de riesgo. Esta guía reconoce la asociación entre anti-TPO positivos y desenlaces adversos, pero no los establece como un criterio independiente para tratamiento, sino más bien como una herramienta complementaria para identificar a pacientes en riesgo que requieren mayor vigilancia.

En contraste, la RCOG 2025 (Chan et al., 2025) propone una actualización significativa al sugerir un enfoque más proactivo en la detección y manejo de alteraciones tiroideas en el embarazo. Si bien mantiene la recomendación de emplear valores de TSH ajustados por trimestre, otorga mayor relevancia clínica a la positividad de anti-TPO, recomendando su evaluación en mujeres con síntomas o antecedentes sugestivos, y planteando la posibilidad de intervenciones preventivas o un seguimiento más protocolizado para disminuir el riesgo de complicaciones perinatales.

La comparación entre estas tres guías (ver

Cuadro 1) refleja una falta de consenso internacional en cuanto al uso de anti-TPO como criterio diagnóstico o predictor de riesgo, lo que evidencia la necesidad de estudios adicionales que permitan unificar criterios. Así como las mejoras que se deben implementar para garantizar un abordaje inicial más temprano a las gestantes que lo requieren (Donnay et al., 2020). Todas coinciden en que el hipotiroidismo clínico debe tratarse con levotiroxina sin demora, mientras que el hipotiroidismo subclínico continúa siendo un punto de debate, particularmente en pacientes con anti-TPO positivos. Por lo que el tamizaje debe considerarse una prioridad, deseablemente un estudio previo al embarazo o lo más temprano posible durante las visitas prenatales (Stagnaro-Green et al., 2020).

Una asociación entre la positividad de anti-TPO e historia familiar fue planteada en un estudio (Shruthi et al., 2021), donde el 17 % de las mujeres anti-TPO positivo sus padres eran hipotiroideos y de éstos el 50 % eran positivos por anti-TPO. Debido a la asociación entre la autoinmunidad tiroidea, la elevación de valores de TSH y el riesgo de desarrollar hipotiroidismo subclínico gestacional, es clave realizar un tamizaje temprano en las gestantes; sin embargo, la controversia entre la relación de positividad de anti-TPO y complicaciones obstétricas continúa sin esclarecerse (Fernández Martínez et al., 2018).

### **Revisión de guías clínicas y protocolos nacionales**

Se consultaron bases de datos biomédicas internacionales (PubMed, Scopus, Web of Science, SciELO y Google Scholar), así como repositorios institucionales costarricenses, entre ellos la Biblioteca Nacional en Salud y Seguridad Social (BINASSS), el Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social (CENDEISSS) y documentos normativos publicados por la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS).

La revisión evidenció que, a nivel internacional, existen lineamientos robustos como las guías de la American Thyroid Association (ATA) y del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), en los que se contempla la utilidad clínica de la determinación de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO) como parte del abordaje del hipotiroidismo durante el embarazo, en especial en el contexto del hipotiroidismo subclínico y en la estratificación del riesgo obstétrico.

En contraste, en el caso de Costa Rica, no se localizaron protocolos nacionales ni guías institucionales de acceso público que incluyan de manera explícita la determinación de

anti-TPO en el control prenatal. Los protocolos disponibles, como la “Guía de Atención Integral a las Mujeres, Niños y Niñas en el periodo prenatal, parto y posparto” y el “Protocolo Clínico de Atención Integral al embarazo, parto y posparto” de la CCSS, no mencionan el tamizaje de anticuerpos tiroideos, limitándose únicamente a la evaluación clínica general y a laboratorios básicos orientados a otras patologías frecuentes en la gestación.

Esta falta de información refleja un vacío en la normativa nacional y sugiere la necesidad de actualizar o complementar los protocolos médicos de la CCSS con base en la evidencia científica actual. La inclusión de la determinación de anti-TPO podría mejorar la detección temprana de mujeres en riesgo, optimizar el tratamiento y reducir complicaciones maternas y perinatales asociadas a la disfunción tiroidea no diagnosticada.

### **Limitaciones de la revisión**

La mayor limitación del presente trabajo es la heterogeneidad en los análisis de datos de los estudios realizados y publicados, lo que dificulta establecer comparaciones claras entre los resultados. Esta variabilidad inicia con el tamaño muestral, que en algunos trabajos es reducido y limita la extrapolación de hallazgos, mientras que en otros es amplio, generando diferencias en la potencia estadística. A ello se suma la diversidad étnica y geográfica de las poblaciones estudiadas, la cual influye en la prevalencia tanto de hipotiroidismo como de la positividad de anticuerpos anti-TPO, afectando la posibilidad de generalizar los resultados a contextos específicos como el costarricense.

También, cabe resaltar que los criterios de valores de corte para evaluar TSH y anti-TPO, así como la heterogeneidad en las definiciones de hipotiroidismo subclínico, en algunos estudios difieren debido a las políticas adoptadas en cada centro de salud, ya sea por seguimiento de las guías internacionales, como la mayoría de los casos utilizando ATA 2011 (Dash et al., 2022; Kanawala & Shekhawat, 2023; Kumar et al., 2023), ATA 2017 (Ayala-Yáñez et al., 2022; Espitia & Orozco, 2019; Macchia de Sánchez & Sánchez-Flórez, 2018; Núñez et al., 2021; Patiño Mora & Ramirez Romero, 2020); ACOG (Soledispa et al., 2014); valores de referencia del reactivo (Zamora Idrogo, 2023) o incluso valores establecidos en el laboratorio (Siscart et al., 2023).

En algunos estudios no se evidencian ciertos datos que podrían aportar más información y ampliar el análisis de correlación de variables. Por ejemplo, algunos artículos

omiten los valores de corte utilizados para anti-TPO (solamente especifican positivo o negativo) y el equipo de laboratorio utilizado. Pocos estudios evidenciaron la administración de tiroxina en gestantes diagnosticadas, variable que podría influir en el curso del desarrollo de complicaciones o sintomatología. Así como la evaluación de la suplementación de yodo en las poblaciones comparadas, para determinar si preexistía alguna deficiencia que desviara los datos obtenidos.

Además, pocos trabajos relacionaron las semanas de gestación con los niveles de TSH; sin embargo, tomar en cuenta la evolución del embarazo es importante para ubicar a la embarazada en la categoría según parámetros tiroideos, correspondiente. Y con mayor razón al utilizar la guía ATA que establece diferentes valores de corte según el trimestre en que se encuentre. Con dicha información, se podría realizar un mapeo de la prevalencia de hipotiroidismo gestacional trimestral. Adicionalmente, realizar una comparación entre niveles socioeconómicos, permitiría visualizar factores de riesgo que puedan afectar la salud tiroidea de las gestantes.

### **Fortalezas de la revisión**

El presente trabajo presenta diversas fortalezas. En primer lugar, aborda un tema de alta relevancia clínica, como lo es el hipotiroidismo durante el embarazo y la determinación de anticuerpos antiperoxidasa (anti-TPO), cuya importancia radica en su impacto directo sobre la salud materno-fetal. Además, la actualidad de las fuentes consultadas, ya que se incluyeron artículos científicos y guías clínicas internacionales publicadas en la última década, lo que garantiza que los hallazgos estén en concordancia con el conocimiento y las recomendaciones más recientes en el campo de la endocrinología e inmunología clínica.

El trabajo presenta una metodología claramente definida, con criterios de inclusión y exclusión precisos que permitieron la selección rigurosa de 23 artículos pertinentes, lo que confiere validez y confiabilidad a los resultados obtenidos. Asimismo, la amplitud de la revisión bibliográfica, que incluye estudios de diferentes regiones del mundo, lo que aporta un valor diferencial al análisis y posibilita la identificación de variaciones epidemiológicas entre contextos; así como la inclusión de regiones latinoamericanas.

Finalmente, este trabajo constituye un aporte a la literatura nacional, ya que pone en evidencia la ausencia de investigaciones locales en el área y abre el camino para futuras

indagaciones que permitan adaptar las recomendaciones internacionales al contexto costarricense.

### **Desafíos y vacíos en la literatura sobre la determinación de anticuerpos anti-TPO en el embarazo**

Se identifican diversas áreas de debate y vacíos de conocimiento que limitan la unificación de criterios en la práctica clínica. En primer lugar, persiste la discusión sobre la utilidad del tamizaje universal versus selectivo. Mientras algunas guías internacionales, como la ATA, recomiendan una evaluación dirigida a gestantes con factores de riesgo, otros estudios plantean que la determinación universal de anticuerpos anti-TPO permitiría identificar un grupo significativo de mujeres asintomáticas que, de otro modo, permanecerían sin diagnóstico ni seguimiento oportuno. Esta divergencia genera variabilidad en la práctica clínica y dificultades para establecer protocolos estandarizados.

En segundo lugar, existe un vacío en torno al valor pronóstico real de la positividad de anti-TPO. Aunque múltiples investigaciones han asociado la presencia de estos anticuerpos con desenlaces adversos como aborto espontáneo, parto pretérmino, restricción del crecimiento intrauterino y alteraciones en el desarrollo neurológico infantil, la fuerza de dichas asociaciones no ha sido uniforme, y en algunos contextos aún se debate si los anticuerpos representan un marcador de riesgo independiente o si actúan en conjunto con otras variables fisiopatológicas.

Otro aspecto de controversia es la definición de estrategias terapéuticas para mujeres anti-TPO positivas con TSH dentro de los rangos de referencia. La evidencia respecto a si estas pacientes se benefician de un inicio temprano de tratamiento con levotiroxina sigue siendo limitada, y los resultados reportados en estudios clínicos no son homogéneos. Esta incertidumbre dificulta la toma de decisiones en la práctica diaria y plantea la necesidad de consensos más claros entre expertos.

Finalmente, se reconoce un vacío importante en la evidencia local y regional. La mayoría de los estudios disponibles provienen de poblaciones europeas, norteamericanas o asiáticas, lo que dificulta extrapolar de manera directa sus conclusiones a la población latinoamericana y costarricense, donde podrían existir diferencias genéticas, ambientales y de acceso a servicios de salud.

La identificación de estas limitaciones y vacíos justifica la necesidad de impulsar nuevas líneas de investigación, particularmente estudios de cohorte y ensayos clínicos en contextos latinoamericanos, que permitan esclarecer la verdadera relevancia clínica de los anticuerpos anti-TPO en la gestación, su impacto en los desenlaces materno-fetales y el costo-beneficio de incorporarlos en protocolos de tamizaje prenatal.

### **Sugerencias para futuras investigaciones**

El presente trabajo abordó de manera general el hipotiroidismo gestacional y la relevancia clínica de la positividad de anticuerpos anti-TPO, recopilando información a nivel internacional. Una primera recomendación para futuras investigaciones, especialmente en Costa Rica donde no existen estudios publicados en esta área, es la obtención de valores de referencia locales de TSH y T4 en la población de mujeres gestantes. Estos valores deberían establecerse diferenciados para el primer, segundo y tercer trimestre del embarazo, tomando como base grupos de referencia conformados por mujeres sin antecedentes de enfermedad tiroidea, con anticuerpos antitiroideos negativos, sin deficiencia de yodo ni factores de riesgo obstétrico relevantes. Contar con rangos propios permitiría una interpretación más precisa de la función tiroidea durante la gestación y reduciría la dependencia de valores extrapolados de otras poblaciones.

Asimismo, futuras investigaciones deberían centrarse en analizar la relación entre tiroiditis autoinmune previa al embarazo, la prevalencia de hipotiroidismo subclínico, y la aparición de complicaciones obstétricas, incluyendo aborto espontáneo, parto pretérmino, preeclampsia, bajo peso al nacer y alteraciones en el neurodesarrollo fetal. También resulta prioritario evaluar la asociación de la positividad de anti-TPO con la aparición de tiroiditis posparto y depresión posparto (Kyrilli et al., 2023), aspectos poco estudiados en la literatura latinoamericana.

Otro campo de interés es la valoración del impacto del tratamiento con levotiroxina tanto en gestantes hipotiroideas como en mujeres eutiroideas con autoinmunidad positiva, a fin de determinar si existe un beneficio clínico en términos de reducción de complicaciones maternas y perinatales. De igual forma, se requieren estudios que analicen la utilidad de definir un valor de corte óptimo de anti-TPO durante el embarazo, lo cual tendría

implicaciones directas en el tamizaje, diagnóstico temprano y decisión terapéutica en esta población de riesgo.

### **Propuesta de mejora al protocolo nacional para el manejo de disfunciones tiroideas en gestación**

Actualmente, los lineamientos nacionales en atención primaria para el abordaje de las disfunciones tiroideas durante el embarazo en Costa Rica establecen la medición de TSH como prueba inicial de tamizaje, y la referencia al nivel especializado de endocrinología cuando los resultados se encuentran alterados. Sin embargo, la evidencia científica reciente y las recomendaciones internacionales, como las de la Asociación Americana de Tiroides, destacan la relevancia de incorporar la determinación de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea como parte del estudio inicial, especialmente en mujeres con TSH elevada o en el límite superior del rango de referencia.

Por tanto, una mejora al protocolo nacional de atención prenatal que refuerce la obligatoriedad de realizar la evaluación tiroidea completa durante el primer trimestre de gestación, incluyendo la determinación de TSH, T4 libre y anticuerpos anti-TPO en pacientes con factores de riesgo o alteraciones clínicas compatibles con disfunción tiroidea es necesaria. La incorporación sistemática de los anti-TPO permitiría identificar a las gestantes con riesgo aumentado de desarrollar hipotiroidismo subclínico o manifiesto a lo largo del embarazo, incluso cuando las concentraciones iniciales de TSH se encuentren dentro del rango normal.

Asimismo, se sugiere establecer un seguimiento periódico de la función tiroidea en cada trimestre, o con la frecuencia que indique el especialista, en las pacientes con positividad de anti-TPO o con antecedentes personales o familiares de enfermedad tiroidea. Este seguimiento permitiría detectar oportunamente cambios en la función tiroidea y ajustar el tratamiento sustitutivo cuando sea necesario, previniendo complicaciones maternas y perinatales.

La implementación de esta propuesta requiere fortalecer la capacitación del personal médico y de enfermería en el primer nivel de atención sobre la interpretación de los resultados de laboratorio y la importancia del diagnóstico precoz. Además, sería conveniente actualizar

las guías nacionales de atención prenatal para incorporar esta recomendación, promoviendo la articulación efectiva entre los niveles de atención primaria y especializada.

La inclusión sistemática de la determinación de anticuerpos anti-TPO, junto con el tamizaje temprano de TSH y T4 libre en el primer trimestre, y el seguimiento clínico y bioquímico oportuno, representa una mejora sustancial en la detección y manejo del hipotiroidismo durante el embarazo (ver Figura 7). Esta medida fortalecería la atención integral de la mujer gestante en Costa Rica, contribuyendo a reducir los riesgos asociados tanto para la madre como para el feto, y alineando el protocolo nacional con las mejores prácticas internacionales basadas en la evidencia.

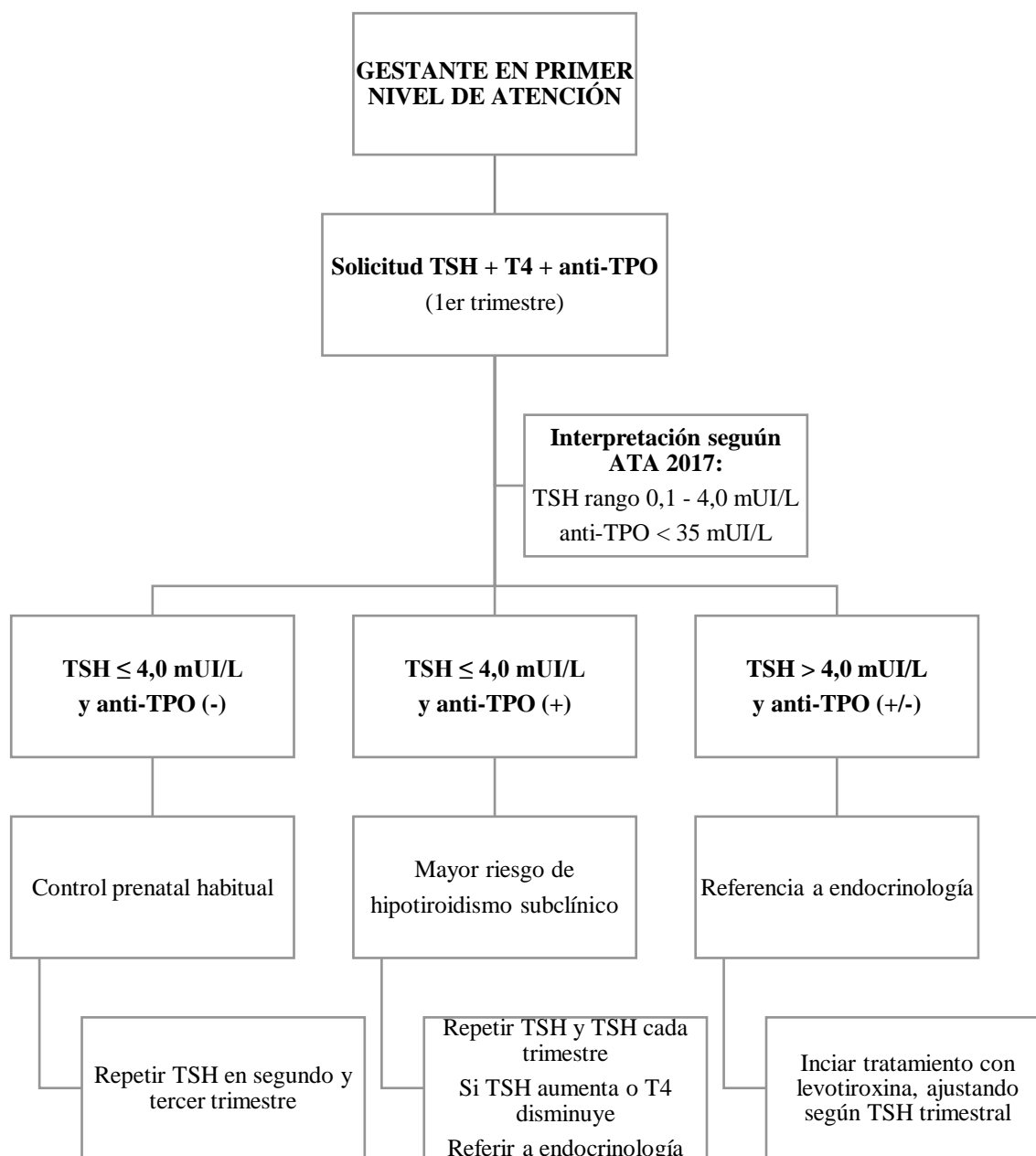


Figura 7. Propuesta de tamizaje y manejo del hipotiroidismo gestacional en Costa Rica. Elaboración propia.

## CONCLUSIONES

La evidencia revisada confirma la asociación entre la presencia de anticuerpos anti-TPO y niveles elevados de TSH, que conlleva a una tendencia a desarrollar hipotiroidismo subclínico durante el embarazo (Fernández Martínez et al., 2018; Negro et al., 2011; Thangaratinam et al., 2011). Evidencia epidemiológica ha demostrado que, incluso en mujeres eutiroides, la positividad para anti-TPO aumenta el riesgo de disfunción tiroidea a lo largo de la gestación, lo que refuerza la necesidad de su consideración en la evaluación clínica como marcador de riesgo.

La prevalencia de anticuerpos anti-TPO en mujeres embarazadas varía de forma significativa entre poblaciones, con tasas que oscilan entre el 5 y el 18 %, incluso hasta alcanzar un 49 % según el contexto regional, los factores de riesgo y los antecedentes clínicos. Estas variaciones ponen de manifiesto la influencia tanto genética como ambiental en la expresión de autoinmunidad tiroidea, y subrayan la importancia de adaptar las estrategias de tamizaje y manejo a las características de cada población.

En relación con los desenlaces obstétricos, diversos estudios han vinculado la positividad de anti-TPO con un mayor riesgo de aborto espontáneo, parto prematuro y preeclampsia, aunque los mecanismos fisiopatológicos no están totalmente esclarecidos. Si bien la asociación es consistente, aún persisten discrepancias respecto al grado de causalidad y al beneficio clínico de intervenir de manera temprana únicamente con base en la seropositividad. Por lo que siempre es importante considerar el contexto clínico al realizar la interpretación de resultados.

En cuanto a las guías clínicas revisadas (ATA, ACOG y RCOG), se observan diferencias en la recomendación de pruebas y en la consideración de los anticuerpos anti-TPO dentro de los algoritmos de diagnóstico y manejo. Mientras que la ATA reconoce el papel pronóstico de los anticuerpos y sugiere su utilidad en ciertos escenarios, las otras guías mantienen un enfoque más restrictivo. Esta heterogeneidad pone de relieve la ausencia de consenso internacional y la necesidad de protocolos más unificados.

Esta revisión evidencia áreas de controversia y vacíos en la literatura, especialmente en relación con la implementación rutinaria de la determinación de anti-TPO como parte del tamizaje en embarazadas y en la definición de intervenciones terapéuticas basadas

exclusivamente en su positividad. Se requieren estudios prospectivos y ensayos clínicos bien diseñados que permitan establecer de manera más clara la relación entre autoinmunidad tiroidea, disfunción tiroidea subclínica y desenlaces obstétricos, así como definir las poblaciones que más se beneficiarían del cribado y tratamiento.

Con base en la evidencia revisada, se sugiere considerar la medición de anticuerpos anti-TPO en mujeres embarazadas con factores de riesgo o con alteraciones en la función tiroidea, como una estrategia de tamizaje selectivo que permita identificar oportunamente a las pacientes en mayor riesgo de complicaciones. Aunque aún no existe consenso internacional sobre la implementación del tamizaje universal, el abordaje selectivo representa una alternativa viable en sistemas de salud como el costarricense, al optimizar los recursos disponibles y enfocar la atención en los grupos con mayor vulnerabilidad clínica.

El presente trabajo subraya la importancia de continuar generando evidencia científica que respalde la inclusión sistemática de la determinación de anti-TPO en la práctica clínica, contribuyendo así a optimizar la salud materno-fetal y a establecer lineamientos más homogéneos a nivel global y nacional. En el contexto nacional, se identifica un vacío importante en la literatura científica respecto a la prevalencia de hipotiroidismo gestacional y la positividad de anticuerpos antiperoxidasa en mujeres embarazadas. La ausencia de estudios locales limita la posibilidad de contar con valores de referencia propios y dificulta la adaptación precisa de las guías internacionales al entorno costarricense. Por lo tanto, este trabajo aporta evidencia indirecta que resalta la necesidad de desarrollar investigaciones en población gestante costarricense, con el fin de generar datos epidemiológicos propios que sirvan de sustento para la toma de decisiones clínicas y políticas de salud en el país.

Asimismo, resulta prioritario investigar el impacto costo-beneficio de incluir la determinación de anti-TPO dentro de los protocolos de tamizaje prenatal. Estas líneas de investigación permitirían no solo aportar datos propios al contexto nacional, sino también contribuir a la discusión internacional sobre la pertinencia de unificar criterios y fortalecer la atención integral de la salud materno-fetal.

En el contexto costarricense, esta revisión pone de manifiesto la ausencia de estudios locales que documenten la prevalencia de hipotiroidismo gestacional y de anticuerpos anti-TPO en mujeres embarazadas. La carencia de datos nacionales limita la posibilidad de establecer valores de referencia propios de TSH y T4 para cada trimestre, así como de

determinar la magnitud real del problema en nuestra población. Esto plantea la urgencia de investigaciones locales que generen evidencia aplicable al sistema de salud costarricense y permitan ajustar los protocolos de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS).

Con base en lo anterior, una propuesta para la atención prenatal nacional es que la evaluación tiroidea de la mujer embarazada debería incluir no solo la determinación de TSH y T4 en el primer trimestre (con valores de referencia locales, en mujeres sin patología tiroidea y con anticuerpos negativos), sino también la medición de anticuerpos anti-TPO en aquellas con factores de riesgo o alteraciones funcionales. Este abordaje selectivo permitiría identificar a las pacientes con mayor vulnerabilidad clínica y optimizar los recursos del sistema público de salud.

Finalmente, esta revisión no solo resume la evidencia internacional, sino que la vincula con la situación nacional, señalando las principales necesidades en materia de investigación y práctica clínica. Entre ellas destacan: la falta de valores de referencia costarricenses, la ausencia de estudios poblacionales sobre anti-TPO en gestantes y la necesidad de lineamientos claros que orienten el tamizaje y manejo en la CCSS. Por tanto, se insta a que la generación de evidencia local sea un eje prioritario, de manera que los resultados futuros puedan traducirse en protocolos actualizados, eficientes y basados en evidencia científica, con un impacto directo en la salud materno-perinatal de Costa Rica.

## BIBLIOGRAFÍA

- Alexander, E. K., Pearce, E. N., Brent, G. A., Brown, R. S., Chen, H., Dosiou, C., Grobman, W. A., Laurberg, P., Lazarus, J. H., Mandel, S. J., Peeters, R. P., & Sullivan, S. (2017). 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 27(3), 315–389. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>
- American College of Obstetricians and Gynecologists. (2020). Thyroid Disease in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 223. *Obstetrics & Gynecology*, 135(6), e261–e274. <https://doi.org/10.1097/AOG.00000000000003893>
- Ayala-Yáñez, R., Villapando-Basaldúa, A., Halffter-Mijares, A., Morgenstern-Kaplan, D., Ruíz-Cabrera, I. L., & Herrera-Fernández, G. (2022). Pregnancy hypothyroidism incidence and complications using the 2011 and 2017 ATA cutoff values. Experience at a maternity hospital in a densely populated area in Mexico City. *Journal of Perinatal Medicine*, 50(8), 1135–1141. <https://doi.org/10.1515/jpm-2021-0522>
- Bhattacharyya, R., Mukherjee, K., Das, A., Biswas, M. R., Basunia, S. R., & Mukherjee, A. (2015). Anti-thyroid peroxidase antibody positivity during early pregnancy is associated with pregnancy complications and maternal morbidity in later life. *Journal of Natural Science, Biology, and Medicine*, 6(2), 402–405. <https://doi.org/10.4103/0976-9668.160021>
- Brent, G. A. (2012a). Mechanisms of thyroid hormone action. *Journal of Clinical Investigation*, 122(9), 3035–3043. <https://doi.org/10.1172/JCI60047>
- Brent, G. A. (2012b). The Debate over Thyroid-Function Screening in Pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 366(6), 562–563. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1112591>
- Builes-Barrera, C. A. (2022). Función tiroidea y embarazo. *Medicina y Laboratorio*, 26(1), 11–13. <https://doi.org/10.36384/01232576.556>
- Chan, S., Marsh, M. S., Gilbert, J., Boelaert, K., Evans, C., Dhillon-Smith, R., & the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2025). Management of Thyroid

- Disorders in Pregnancy: Green-top Guideline No. 76. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 132(8). <https://doi.org/10.1111/1471-0528.18088>
- Chen, G.-D., Pang, T.-T., Lu, X.-F., Li, P.-S., Zhou, Z.-X., Ye, S.-X., Yang, J., Shen, X.-Y., Lin, D.-X., Fan, D.-Z., Lu, D.-M., & Liu, Z.-P. (2021). Associations Between Maternal Thyroid Function and Birth Outcomes in Chinese Mother-Child Dyads: A Retrospective Cohort Study. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 611071. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.611071>
- Chen, L., Lin, D., Lin, Z., Ye, E., Sun, M., & Lu, X. (2023). Maternal thyroid peroxidase antibody positivity and its association with incidence of low birth weight in infants. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1285504. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1285504>
- Chen, L.-M., Zhang, Q., Si, G.-X., Chen, Q.-S., Ye, E., Yu, L.-C., Peng, M.-M., Yang, H., Du, W.-J., Zhang, C., & Lu, X.-M. (2015). Associations between thyroid autoantibody status and abnormal pregnancy outcomes in euthyroid women. *Endocrine*, 48(3), 924–928. <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0420-x>
- Chen, X., Wang, Q., Zang, H., Cong, X., Shen, Q., & Chen, L. (2023). First trimester sCD40L levels associated with adverse neonatal outcomes in euthyroid pregnant women with positive TPOAb. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1097991. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1097991>
- Dash, P., Tiwari, R., Nayak, S., Jena, S. K., & Mangaraj, M. (2022). Prevalence of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and Its Association With Anti-thyroperoxidase Antibody and the Occurrence of Gestational Diabetes Mellitus. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.21087>
- Davis, P. J., Goglia, F., & Leonard, J. L. (2016). Nongenomic actions of thyroid hormone. *Nature Reviews Endocrinology*, 12(2), 111–121. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.205>
- Dhillon-Smith, R. K., & Coomarasamy, A. (2020). TPO antibody positivity and adverse pregnancy outcomes. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 34(4), 101433. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101433>

- Donnay, S., Fajardo, C., Fernández-García, J. C., Torres, T., Bandrés, O., Domínguez, J. R., Menéndez, E., Serrano, J., Torrejón, S., López, I., Pineda, J. J., Muñoz, J., Lucas, A., Tortosa, F., Moll, G., & Vich, F. (2020). Diagnosis, treatment, and management of gestational hypothyroidism. The TIROGEST study. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, *67*(1), 36–42.  
<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.03.008>
- Espitia, F. J., & Orozco, L. (2019). Prevalencia y caracterización clínica del hipotiroidismo, en gestantes del Eje Cafetero (Colombia), 2014-2017. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo*, *6*(4), Article 4.  
<https://doi.org/10.53853/encr.6.4.543>
- Fernández Martínez, P., Aguado García, R., Barajas Galindo, D. E., Hernández Moreno, A., Alejo Ramos, M., García Arias, S., Ballesteros Pomar, M. D., & Cano Rodríguez, I. M. (2018). Influence of thyroid peroxidase antibodies on TSH levels of pregnant women and maternal–fetal complications. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English Ed.)*, *65*(8), 444–450.  
<https://doi.org/10.1016/j.endien.2018.05.012>
- Gardner, D. G., & Shoback, D. (2019). *Greenspan endocrinología básica y clínica* (10<sup>a</sup> ed). McGrawHill.
- Goldman, L., & Cooney, K. (Eds.). (2024). *Goldman-Cecil medicine* (27th edition). Elsevier.
- Guevara, Holst, I. H., Boza, S. B., Barrantes, M. B., Chinchilla, R. C., & Alvarado, P. A. (2015). Disfunción tiroidea subclínica en población adulta costarricense. *Anales de la Facultad de Medicina*, *76*(4), Article 4.  
<https://doi.org/10.15381/anales.v76i4.11402>
- He, X., Wang, P., Wang, Z., He, X., Xu, D., & Wang, B. (2012). ENDOCRINOLOGY IN PREGNANCY: Thyroid antibodies and risk of preterm delivery: a meta-analysis of prospective cohort studies. *European Journal of Endocrinology*, *167*(4), 455–464.  
<https://doi.org/10.1530/EJE-12-0379>
- Jansen, T. A., Korevaar, T. I. M., Mulder, T. A., White, T., Muetzel, R. L., Peeters, R. P., & Tiemeier, H. (2019). Maternal thyroid function during pregnancy and child brain morphology: A time window-specific analysis of a prospective cohort. *The Lancet*

- Diabetes & Endocrinology*, 7(8), 629–637. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30153-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30153-6)
- Jara, J., Pretell, E. A., Ovelar, E., Sánchez Bernal, Mendoza L, Jara Mark A, Jara, J., Jara, E., Ortellado, J., Acuña, V., Brizuela, F., Rodriguez, A., Santos, J., Peña, G., Arevalos, C., & Collin, I. (2016). *Diabetes gestacional, hipotiroidismo y concentracion urinaria de yodo en embarazadas. Yodurias en escolares en Paraguay. Exceso de yodo en la sal y riesgo de hiper e hipotiroidismo*. 43(1).
- Kanawala, A., & Shekhawat, G. S. (2023). Prevalence of hypothyroid dysfunction among third trimester pregnant women and its effect on maternal and fetal outcome. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 12(10), 3032–3035. <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20232943>
- Kiran, Z., Sheikh, A., Malik, S., Meraj, A., Masood, M., Ismail, S., Rashid, M. O., Shaikh, Q., Majeed, N., Sheikh, L., & Islam, N. (2019). Maternal characteristics and outcomes affected by hypothyroidism during pregnancy (maternal hypothyroidism on pregnancy outcomes, MHPO-1). *BMC Pregnancy and Childbirth*, 19(1), 476. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2596-9>
- Korevaar, T. I. M., Medici, M., Visser, T. J., & Peeters, R. P. (2017). Thyroid disease in pregnancy: New insights in diagnosis and clinical management. *Nature Reviews Endocrinology*, 13(10), 610–622. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.93>
- Korevaar, T. I. M., Pop, V. J., Chaker, L., Goddijn, M., de Rijke, Y. B., Bisschop, P. H., Broeren, M. A., Jaddoe, V. W. V., Medici, M., Visser, T. J., Steegers, E. A. P., Vrijkotte, T. G., & Peeters, R. P. (2018). Dose Dependency and a Functional Cutoff for TPO-Antibody Positivity During Pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103(2), 778–789. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01560>
- Kumar, R., Bansal, R., Shergill, H. K., & Garg, P. (2023). Prevalence of thyroid dysfunction in pregnancy and its association with fetomaternal outcomes: A prospective observational study from a tertiary care institute in Northern India. *Clinical Epidemiology and Global Health*, 19, 101201. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2022.101201>

- Kyrilli, A., Unuane, D., & Poppe, K. G. (2023). Thyroid autoimmunity and pregnancy in euthyroid women. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, 37(2), 101632. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101632>
- Lee, S. Y., Cabral, H. J., Aschengrau, A., & Pearce, E. N. (2020). Associations Between Maternal Thyroid Function in Pregnancy and Obstetric and Perinatal Outcomes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(5), e2015–e2023. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz275>
- Léger, J., Olivieri, A., Donaldson, M., Torresani, T., Krude, H., van Vliet, G., Polak, M., Butler, G., & on behalf of ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPAAE, and the Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. (2014). European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(2), 363–384. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1891>
- Li, C., Zhou, J., Huang, Z., Pan, X., Leung, W., Chen, L., Zhang, Y., Wang, L., Sima, Y., Gober, H.-J., Zhang, N., Qiu, X., Li, L., Guan, L., & Wang, L. (2020). The Clinical Value and Variation of Antithyroid Antibodies during Pregnancy. *Disease Markers*, 2020, 1–17. <https://doi.org/10.1155/2020/8871951>
- Macchia de Sánchez, C. L. M. de, & Sánchez-Flórez, J. A. S. (2018). Prevalencia de autoinmunidad tiroidea en una población de gestantes de Santa Marta, Magdalena (Colombia). *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 69(4), Article 4. <https://doi.org/10.18597/rcog.3161>
- Medici, M., Porcu, E., Pistis, G., Teumer, A., Brown, S. J., Jensen, R. A., Rawal, R., Roef, G. L., Plantinga, T. S., Vermeulen, S. H., Lahti, J., Simmonds, M. J., Husemoen, L. L. N., Freathy, R. M., Shields, B. M., Pietzner, D., Nagy, R., Broer, L., Chaker, L., ... Peeters, R. P. (2014). Identification of Novel Genetic Loci Associated with Thyroid Peroxidase Antibodies and Clinical Thyroid Disease. *PLOS Genetics*, 10(2), e1004123. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004123>
- Melmed, S., Goldfine, A. B., Auchus, R. J., Rosen, C. J., & Koenig, R. (2020). *Williams Textbook of Endocrinology* (14th ed.). Elsevier.

- Nambiar, V., Jagtap, V. S., Sarathi, V., Lila, A. R., Kamalanathan, S., Bandgar, T. R., Menon, P. S., & Shah, N. S. (2011). Prevalence and Impact of Thyroid Disorders on Maternal Outcome in Asian-Indian Pregnant Women. *Journal of Thyroid Research*, 2011, e429097. <https://doi.org/10.4061/2011/429097>
- Negro, R., Schwartz, A., Gismondi, R., Tinelli, A., Mangieri, T., & Stagnaro-Green, A. (2011). Thyroid Antibody Positivity in the First Trimester of Pregnancy Is Associated with Negative Pregnancy Outcomes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(6), E920–E924. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0026>
- Núñez, D., Delvalle, D., & Ruiz, O. (2021). Frecuencia de hipotiroidismo subclínico en gestantes atendidas en servicios materno-infantiles del Ministerio de Salud Pública desde el 2017 al 2019. *Revista científica ciencias de la salud*, 3(2), 39–45. <https://doi.org/10.53732/rccsalud/03.02.2021.39>
- Oetting, A., & Yen, P. M. (2007). New insights into thyroid hormone action. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 21(2), 193–208. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2007.04.004>
- Pai, H. S., Joy, R., Cherian, V., & Peter, P. (2020). Maternal hypothyroidism and neonatal outcome. *International Journal of Contemporary Pediatrics*, 7(5), 1101. <https://doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20201647>
- Parulekar, A. J., & Sonawane, P. K. (2024). An Observational Study to Estimate the Prevalence of Subclinical Hypothyroidism and Anti-TPO Antibodies in Pregnancy and to Compare the Maternal and Fetal Outcomes with Euthyroid Cases. *Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology*, 16(5), 550–554. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10006-2494>
- Patiño Mora, D. A. P., & Ramirez Romero, J. E. R. (2020). *FRECUENCIA DE HIPOTIROIDISMO EN MUJERES GESTANTES CON Y SIN FACTORES DE RIESGO, QUE ACUDEN A CONTROL PRENATAL, EN EL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARIN Y EN LA UNIDAD METROPOLITANA DE SALUD SUR DURANTE NOVIEMBRE 2018 HASTA MAYO 2019 (Especialista en Ginecología y obstetricia)*. Quito, Ecuador: PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR. 62pp.

- Resnik, R., Lockwood, C. J., Moore, T. R., Greene, M. F., Copel, J. A., & Silver, R. M. (2020). *Creasy and Resnik's maternal-fetal medicine: Principles and practice* (8th edition). Elsevier.
- Roldán, B., Ramírez, A. C., Leis, A., & Lazo, A. (2015). *Hipotiroidismo subclínico en poblaciones especiales: Niños y adolescentes, embarazo y adultos mayores*. 615, 493–497.
- Ru, X., Yang, M., Teng, Y., Han, Y., Hu, Y., Wang, J., Tao, F., & Huang, K. (2023). Association of maternal thyroid peroxidase antibody during pregnancy with placental morphology and inflammatory and oxidative stress responses. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1182049. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1182049>
- Shahbazian, N., Zargar, M., Barati, M., Saadati, N., & Direkvand, E. (2024). Comparison of Pregnancy Outcomes in Pregnant Women with Positive and Negative Anti-thyroid Peroxidase Antibody. *Journal of Obstetrics, Gynecology and Cancer Research*, 9(3), 249–256. <https://doi.org/10.30699/jogcr.9.3.249>
- Shruthi, H. S., Arunkumar, N., & Patil, R. N. (2021). Prevalence of anti-thyroid peroxidase antibodies in the first trimester pregnancy and its impact on maternal and fetal outcomes in a tertiary care centre in Bangalore. *Indian Journal of Obstetrics and Gynecology Research*, 8(2), 182–187. <https://doi.org/10.18231/j.ijogr.2021.039>
- Siscart, J., Perejón, D., Serna, M. C., Oros, M., Godoy, P., & Sole, E. (2023). Prevalence, risk factors, and consequences of hypothyroidism among pregnant women in the health region of Lleida: A cohort study. *PLOS ONE*, 18(10), e0278426. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278426>
- Soh, S.-B., & Aw, T.-C. (2019). Laboratory Testing in Thyroid Conditions—Pitfalls and Clinical Utility. *Annals of Laboratory Medicine*, 39(1), 3–14. <https://doi.org/10.3343/alm.2019.39.1.3>
- Soledispa, C., López, I., Tinoco, A., Rojas, J., Morillo, J., Añez, R., & Bermudez, V. (2014). Prevalencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes gestantes y su resultante neonatal en un centro de atención privada de Guayaquil, Ecuador. 2014, 4(2), 14–19.

- Springer, D., Jiskra, J., Limanova, Z., Zima, T., & Potlukova, E. (2017). Thyroid in pregnancy: From physiology to screening. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 54(2), 102–116. <https://doi.org/10.1080/10408363.2016.1269309>
- Stagnaro-Green, A., Dong, A., & Stephenson, M. D. (2020). Universal screening for thyroid disease during pregnancy should be performed. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 34(4), 101320. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101320>
- Taylor, P. N., & Lazarus, J. H. (2019). Hypothyroidism in Pregnancy. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 48(3), 547–556. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.05.010>
- Teng, W., Shan, Z., Patil-Sisodia, K., & Cooper, D. S. (2013). Hypothyroidism in pregnancy. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 1(3), 228–237. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70109-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70109-8)
- Thangaratinam, S., Tan, A., Knox, E., Kilby, M. D., Franklyn, J., & Coomarasamy, A. (2011). Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: Meta-analysis of evidence. *BMJ*, 342(may09 1), d2616–d2616. <https://doi.org/10.1136/bmj.d2616>
- The Consortium on Thyroid and Pregnancy—Study Group on Preterm Birth. (2019). Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity With Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 322(7), 632–641. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.10931>
- Thyroid Disease in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 223. (2020). *Obstetrics & Gynecology*, 135(6), e261–e274. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003893>
- Visser, W. E., & Peeters, R. P. (2020). Interpretation of thyroid function tests during pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 34(4), 101431. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101431>
- Zamora Idrogo, R. A. (2023). *Frecuencia y características clínicas de hipotiroidismo en gestantes atendidas en un centro de salud de Chiclayo en mayo, 2021*. <http://tesis.usat.edu.pe/handle/20.500.12423/5896>
- Zoeller, R. T., & Rovet, J. (2004). Timing of Thyroid Hormone Action in the Developing Brain: Clinical Observations and Experimental Findings. *Journal of*

*Neuroendocrinology*, 16(10), 809–818. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2004.01243.x>

## Anexos

Anexo 1. Descripción comparativa de estudios analizados sobre hipotiroidismo y anticuerpos anti-TPO gestacional.

Localidad	n	Edad media años (DE)	Hipotiroidismo clínico % (n)	Hipotiroidismo subclínico % (n)	Ac-TPO positivo % (n)	Valor de corte utilizado UI/mL	Edad gestacional media (semanas)	Otros datos	Complicaciones obstétricas observadas (%)	Valor TSH cut-off mUI/L por trimestre utilizado / Guía utilizada			Referencia	Tipo de estudio
										2,5	3,0	3,0		
Eje cafetalero, Colombia	467	24,85 (±5,3)	22,69 (106)	15,99 (75)	12,41 (58/181)	>35 Inmulite CLIA	17	24,19% Control prenatal tardío	SR Sintomatología clínica (estreñimiento, parestesias, piel fría)	2,5	3,0	3,0	(Espitia & Orozco, 2019)	Estudio observacional descriptivo de corte transversal.
Santa Marta, Colombia	111	23,0 (±8,6)	SR	19,82 (22) (ATA 2011) 9,9 (11) (ATA 2017)	22,7 (5/22) 4,5 (5/111)	CLIA	6-41	Presencia de anti-TG (12,61%)	NA	4,0			(Macchia de Sánchez & Sánchez-Flórez, 2018)	Estudio de corte transversal, descriptivo.
										ATA 2017				
										ATA 2011				
Europa, Estados Unidos, Chile, Australia, Pakistán, Japón	47045 (19 cohortes)	29,0 (±5,2)	SR	3.1 (1234)	7,5 (3043/40559)	>100	12,9	Anti-TG + (5,8%)	Prematuridad (5,0%)	4,0			(The Consortium on Thyroid and Pregnancy—Study Group on Preterm Birth, 2019)	Revisión sistemática y un metaanálisis
										ATA 2017				
Bhubaneswar, India	382	SR	SR	37,69 (144)	49,31 (71/144)	>60	25	SR	DMG (34,7%)	2,5 IT	3,0 IIT y IIIT		(Dash et al., 2022)	Estudio observacional transversal
Pune, Maharashtra, India	450	SR	2,45 (11)	9,6 (43)	29,5 (18/61)	SR	SR	SR	Preeclampsia (16,2%) Prematuridad (25,6%) Abortos (65,1%), DMG (16,27%) Desprendimiento placentario (4,65%)	3,0			(Kanawala & Shekhawat, 2023)	Estudio observacional transversal aleatorizado
										ATA 2011				
Mumbai, India	483	25,19 (±4,17)	4,8 (23)*		12,4 (60/483)	>35 Inmulite CLIA	10,03 (±1,87)	Administración de tiroxina (antiTPO+)	Aborto (24,24%)	4,0			(Nambiar et al., 2011)	Estudio cohorte prospectivo
Mumbai, Maharashtra, India	500	24,99 (±2,42)	0 (criterio de exclusión)	36,8 (184)	46,2 (85/184)	SR	SR	SR	Prematuridad (9,22%) bajo peso al nacer (11,78%)	4,0			(Parulekar & Sonawane, 2024)	Estudio observacional
										ATA 2017				

Ruian, Zhejiang, China	7046	26,0	SR		4,9 (346/7046)	≥50 Beckman, DX2-800 CLIA	26,5	Función tiroidea normal	Bajo peso al nacer (3,5%)	SR		(L. Chen et al., 2023)	Estudio de cohorte retrospectivo
Foshan, Guangdong, China	8985	30,0 (±4,98)	SR	2,39 (215)	9,10 (818/8985)	>34	17,7	TPO+ asociado a ↑ TSH	Bajo peso al nacer asociado a TSH >4(TPO+/-)	4,0 ATA 2017		(G.-D. Chen et al., 2021)	Estudio de cohorte retrospectivo
León, España	1670	SR	SR	18,31 (284)	19,37 (55/284)	>35 Cobas 6000ECLIA	7-13	TPO+ asociado a ↑ TSH	NA bajo peso, prematuridad	3,72 Criterios propios		(Fernández Martínez et al., 2018)	Estudio prospectivo
Karachi, Pakistán	708	31,0 (±4,73)	14	37	22,3 (158/708)	≥35	7-19	TPO+ asociado a ↑ TSH	Hemorragia post parto	2,5 ATA 2011		(Kiran et al., 2019)	Estudio de cohorte retrospectivo
Bangalore, India	400 <sup>1</sup>	26-30	100		23,5 (94/400)	SR	SR	Historial familiar +	DMG, desórdenes hipertensivos, restricción de crecimiento uterino, aborto (47,8%)	2,5-4 ATA 2011		(Shruthi et al., 2021)	estudio observacional prospectivo
Ahvaz, Irán	448	31,63 (±5,00)	41,29 (185)		24,10 (108/448)	≥35	SR	Administración de tiroxina	Aborto (15,74%), Prematuridad (13,88%)	3,9 I T	4,1 II y III T	(Shahbazian et al., 2024)	Estudio transversal prospectivo
Ma'anshan, China	2274	26,6 (±3,6)	SR		12,6	>34	SR	IL-6, TNF-α, PCR, CD68, MCP-1, IL-10	Malformaciones placentarias, citoquinas proinflamatorias	SR		(Ru et al., 2023)	Estudio de cohorte retrospectivo

SR: sin registro

\* Valor sin distinción entre hipotiroidismo clínico y subclínico

ATA: Guía de la Asociación Americana de Tiroides

DMG: diabetes mellitus gestacional

HC: Hipotiroidismo clínico

HSC: Hipotiroidismo subclínico

NA: Ninguna asociación

<sup>1</sup>La población estudiada con TSH entre 2,5 – 4 mUI/mL.

Nacimiento pretérmino: < 37 semanas de gestación

Bajo peso al nacer: < 2500 g

H T: casos de hipotiroidismo total

