



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



Revisión bibliográfica sobre la importancia del screening del hipotiroidismo en el embarazo.

“Ciclo de Metodología Científica II-2017, Grupo 55”

Ma. Emilia Frachia Chabchul

Ma. Josefina Navarro Carrera

Valentina Oroza Machuca

Rosanela Pedrón Ferreria Ramos

Rosina Ma. Puig Abbate

Victoria Sasson Payret.

Orientador: Dra. Ma. Isabel Posada

Asistente de la Clínica Ginecotológica B

Hospital de Clínicas

Prof. Washington Lauría

Montevideo, Octubre 2017

Índice

| | |
|--|----|
| 1. Resumen..... | 2 |
| 2. INTRODUCCIÓN | 3 |
| 2.1. MATERIALES Y METODOS..... | 3 |
| 3. MARCO TEÓRICO..... | 4 |
| 3.1. FISIOLÓGÍA TIROIDEA EN EL EMBARAZO | 4 |
| 3.2. CAUSAS DE HIPOTIROIDISMO | 7 |
| 3.3. CLÍNICA DE HIPOTIROIDISMO | 8 |
| 3.4. DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO..... | 10 |
| 3.5. COMPLICACIONES MATERNO FETALES | 11 |
| 3.5.1. RIESGO DE ABORTO:..... | 11 |
| 3.5.2. OTRAS COMPLICACIONES DURANTE EL EMBARAZO: | 12 |
| 3.5.3. ALTERACIONES FETALES NEONATALES: | 13 |
| 3.6. TRATAMIENTO DE HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN EL EMBARAZO | 16 |
| 3.7. SCREENING DE HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN EMBARAZADAS..... | 22 |
| 4. CONCLUSIONES | 24 |
| 5. Referencias bibliográficas | 26 |
| 6. ANEXOS | 29 |
| 6.1. Anexo 1 | 29 |

1. Resumen

El hipotiroidismo es una patología que complica frecuentemente a los embarazos con una incidencia del 0,5-2,5 %, siendo relacionado con complicaciones obstétricas como abrupto placentario, preeclampsia, hemorragia posparto, aborto, disfunción cardíaca, anemia, restricción del crecimiento intrauterino, depresión, bajo peso al nacer y aumento de la mortalidad perinatal.

Es un elemento clave el adecuado funcionamiento de la glándula tiroidea en las primeras semanas de gestación, para un correcto desarrollo neurológico del feto.

Los síntomas del hipotiroidismo se enmascaran con los propios de la gestación lo que muchas veces dificulta el diagnóstico en esta etapa, por lo que existe controversia a nivel mundial sobre el screening de esta patología en el embarazo.

El objetivo de esta revisión es actualizar la evidencia a favor o en contra de solicitar el relevo paraclínico de esta entidad durante la gestación. Para ello se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva en bases de datos electrónicos (Pubmed, portal timbó, scielo y biblioteca cochrane) y libros de texto. Seleccionando lo que se considera más relevante desde el punto de vista científico y epidemiológico.

Se concluye que existe fuerte evidencia que sustenta la importancia del tratamiento de esta patología en el embarazo y su diagnóstico precoz sobre todo en etapas preconcepcionales. Sin embargo, no hay consenso en cuanto al screening universal de esta entidad, siendo para algunos autores relevante la evaluación de mujeres con factores de riesgo. Aunque no hay acuerdo en cuanto a tratar o no el hipotiroidismo subclínico, las diversas complicaciones constituyen una situación tentadora, descartando la existencia de contraindicaciones para el tratamiento. En nuestro medio el screening de hipotiroidismo aun no forma parte de las rutinas obligatorias del embarazo, de todas formas para esto sería importante establecer rangos de Hormona Secretora de Tirotrópica normal, lo cual se encuentra en discusión mundialmente.

Palabras claves: Hipotiroidismo, subclínico, embarazo, screening.

2. INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo es una situación clínica dada por una disminución de la secreción de hormonas tiroideas, consecuencia de un trastorno orgánico o funcional de la glándula tiroides o por una disminución en la estimulación de la Hormona Secretora de Tirotrópica (TSH) ⁽¹⁾. El hipotiroidismo subclínico (HSC), por su parte, es conocido como un incremento en los niveles de la TSH asociado con niveles de hormonas tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) normales ⁽²⁾. Tiene una prevalencia del 1 al 10% en la población. Obedeciendo habitualmente a una enfermedad autoinmune que progresará al hipotiroidismo clínico en el 80% de los casos ⁽²⁾.

“El hipotiroidismo se presenta con una frecuencia del 0,5-2,5% de todos los embarazos, mientras que el subclínico tiene una prevalencia del 2-5% en las mujeres embarazadas” ⁽³⁾. Siendo dificultoso su diagnóstico debido a que su sintomatología se confunde con el estado hipermetabólico característico del embarazo ⁽⁴⁾.

El correcto funcionamiento de la glándula tiroides materna durante el embarazo es relevante puesto que la tiroides fetal es incapaz de elaborar sus productos hasta después del primer trimestre, teniendo importantes implicancias en el desarrollo neurológico fetal ⁽³⁾.

A su vez, con el hipotiroidismo pueden presentarse diferentes complicaciones que pueden alterar al binomio madre-feto, como ser: desprendimiento prematuro de placenta normal inserta (DPPNI), preeclampsia, hemorragia posparto, aborto, disfunción cardíaca, anemia, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), depresión, bajo peso al nacer (BPN) y aumento de la mortalidad perinatal ⁽⁴⁾.

Aún es tema de controversia la realización del screening a través de la medición de TSH y/o T4 en mujeres en edad reproductiva en la consulta prenatal, con el objetivo de diagnosticar una patología tiroidea no previamente conocida ni clínicamente evidente ⁽³⁾.

El objetivo de la presente revisión es actualizar la evidencia a favor o en contra de solicitar el relevo paraclínico de esta entidad durante la gestación.

2.1. MATERIALES Y METODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva en bases de datos electrónicas (Pubmed, portal scielo, scielo y biblioteca cochrane) y libros de texto. Seleccionando lo que se considera más relevante desde el punto de vista científico y epidemiológico.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. FISIOLOGÍA TIROIDEA EN EL EMBARAZO

La producción de hormona tiroidea depende fundamentalmente del yodo obtenido de la dieta, el cual se absorbe en el intestino delgado en forma de yoduro. La TSH producida en la hipófisis, estimula la entrada de yoduro a la tiroides donde se oxida y se une a tirosina para formar T4 y T3, los cuales son almacenados en la glándula y liberados a la circulación según las necesidades del organismo ⁽⁵⁾.

T3 es 3 a 5 veces más potente que T4, siendo esta la encargada de la mayoría de las acciones tiroideas en el organismo. Sin embargo T4 es sintetizada a una tasa 20 veces mayor que T3 ^{(3) (6) (7)}.

“La degradación de las hormonas tiroideas se lleva a cabo por la acción de tres enzimas, la desyodasa tipos 1, 2, y 3. La desyodasa tipo 1 es la encargada de degradar la T4 en T3, por lo cual es la responsable del aumento sérico de T3 total. La desyodasa tipo 2, por su parte, tiene cierto grado de selectividad por T4 y T3 reversa y se expresa en algunos órganos y tejidos como la hipófisis, el cerebro, el tejido adiposo y la placenta. La desyodasa tipo 3 se encuentra en grandes cantidades en la placenta y toma como sustrato T4 para convertirlo en T3 reversa, lo que explica los valores disminuidos de T4, y aumentados de T3 reversa en la economía tiroidea fetal. La desyodasa 3 se encuentra en cerebro, piel y células trofoblásticas de la placenta por lo que se ha sugerido que puede tener un papel homeostático importante en la protección cerebral fetal” ⁽⁸⁾.

El eje tiroideo es regulado por el factor hipotalámico Hormona Liberadora de Tirotropina (TRH), que responde a las concentraciones plasmáticas de hormonas tiroideas, aumentando o disminuyendo la síntesis de TSH por la hipófisis. Por otro lado los receptores de TRH aumentan frente al incremento de los estrógenos en la circulación ⁽⁵⁾.

Hay varios cambios fisiológicos durante el embarazo que afectan los niveles de las hormonas tiroideas maternas y su función. Lo más importante es que la gonadotropina coriónica humana (hCG) es estructuralmente similar a la TSH, pudiendo estimular a sus receptores. Durante el embarazo ocurre un pico de hCG hasta el final del primer trimestre seguido de una disminución, manteniéndose en una meseta en el segundo y tercer trimestre. El efecto tirotrófico de la hCG causa un incremento de la producción de la hormona tiroidea que resulta en un aumento transitorio de la T4 libre (T4L) hacia el final del primer trimestre. Esto a su vez conduce a una consiguiente reducción de las concentraciones de TSH. Mientras progresa el embarazo, disminuye la hCG causando un aumento de la TSH ⁽⁹⁾.

En la circulación el 70% de las hormonas tiroideas están unidas a la globulina de unión a tiroxina o tiroglobulina (TGB) la cual es sintetizada en el hígado y aumenta por estímulo estrogénico ⁽⁵⁾. En el embarazo hay un aumento de los estrógenos, por lo cual se duplican los niveles de TGB aumentando su unión a la T4, lo que disminuye la concentración de T4L e incrementa la de T4 total; estos sucesos llevan a un aumento de TSH (dentro de valores normales) generando un equilibrio en la función tiroidea ⁽⁸⁾⁽¹⁰⁾.

Dichos cambios suceden hasta la 12^o semana de gestación como consecuencia de la demanda, haciéndose máximos en la semana 20; momento en el cual los valores se estabilizan, manteniéndose constantes hasta el final del embarazo ⁽⁸⁾.

Las necesidades de yodo maternas aumentan durante el embarazo por una serie de razones. Un mecanismo postulado es que se incrementa la pérdida de yoduro renal, aunque su importancia ha sido objeto de debate. También es necesario para responder al aumento de las hormonas tiroideas ⁽⁹⁾. En etapas avanzadas del embarazo otra de las causas que contribuye a la disminución del yodo materno disponible es que este es transferido al feto ⁽⁸⁾.

Lo anterior sumado a la hemodilución propia del embarazo, pueden provocar una deficiencia del mineral, lo que es compensado por el aumento de función y tamaño de la glándula. Cuando esta compensación no es adecuada se generaría hipotiroidismo materno y fetal ⁽⁶⁾.

Moleti y col. realizaron un estudio comparando el beneficio de utilizar sal yodada durante dos años previo al embarazo y su implementación en el momento que se confirma el embarazo. Se evidenció que el segundo grupo presentó falla tiroidea con una incidencia 6 veces más alta; resultados que fueron estadísticamente significativos ($p < 0,001$). Sin embargo, también se concluyó que las mujeres que presentaban hipotiroidismo, además de la suplementación con yodo necesitaban tratamiento con hormona tiroidea ⁽¹⁰⁾.

“Varios autores han señalado que el embarazo es una “prueba de estrés” para la tiroides, donde el mantenimiento de niveles adecuados de hormonas tiroideas para la madre y el feto requiere una glándula tiroides intacta y un suministro adecuado de yodo. Los pacientes con enfermedad tiroidea subyacente leve o inadecuada ingesta de yodo en la dieta pueden fallar la prueba y desarrollará hipotiroidismo. Las personas con enfermedad tiroidea conocida también tendrá que haber revisado su tratamiento” ⁽⁹⁾.

Las embarazadas con una tiroides eufuncionante, responden con normalidad ante al decremento de las concentraciones T4L aumentando su producción; en cuanto a la TSH, esta no sufre grandes modificaciones. En el caso de embarazadas con déficit de yodo o hipotiroidismo autoinmune, debido a mecanismos compensadores deficientes, los niveles de TSH aumentan por encima del rango normal ⁽⁸⁾.

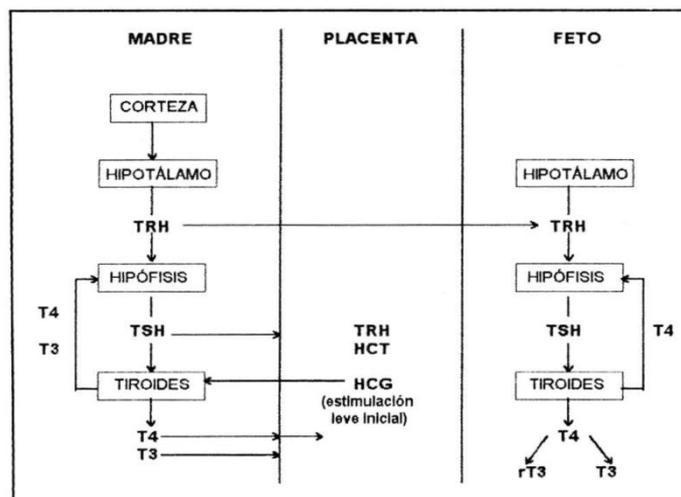
Es aceptado que desde las primeras semanas de gestación hay una transferencia de hormonas tiroideas hacia el feto a través de la placenta, sobre todo de T4. Es así que la T3

disponible para actuar a nivel cerebral fetal se obtiene por la desyodación local de T4 materna. Hasta la semana 20 del embarazo la T4L materna es fundamental para el desarrollo neurológico fetal, ya que durante ese período el feto no es capaz de producirla ^{(4) (6) (11)}.

Aún no se comprende el por qué los recién nacidos de madres hipotiroideas que no recibieron tratamiento durante el embarazo no presenten alteraciones clínicas evidentes. De estos, los que nacen con hipotiroidismo congénito, la mayoría no presentan sintomatología luego del período neonatal. Esto se ha utilizado para poner en evidencia que el eje hipotálamo hipófisis-tiroides fetal es independiente de la madre (ver figura 1) ⁽⁶⁾.

“En el primer trimestre la hCG placentaria es un estimulador leve de la tiroides materna. La TRH materna atraviesa la placenta, pero la TSH no. El paso de T4 es mínimo y el de T3 nulo. Sin embargo, la razón para que los neonatos hipotiroideos luzcan normales al nacer, parece deberse a que la madre les transfirió T4 en cantidad suficiente para prevenir las manifestaciones del hipotiroidismo fetal” ⁽⁶⁾.

Figura 1: Relaciones tiroideas maternas placentarias y fetales ⁽⁶⁾



El sistema hipotálamo, hipófisis fetal es capaz de sintetizar hormona liberadora de TRH y TSH desde las 8 a 10 semanas de gestación; igualmente las comunicaciones vasculares entre el hipotálamo y la hipófisis aparecen entre las 11 y 12 semanas de embarazo. La placenta es libremente permeable a la TRH, inmunoglobulinas IgG y drogas antitiroideas como el Propiltiouracilo (PTU), el metimazol yodo y propranolol (ver tabla 1) ⁽⁶⁾.

Tabla 1: Permeabilidad placentaria. (I= Yodo) ⁽⁶⁾

| Sustancia | Permeabilidad |
|-------------------------|---------------|
| I (-) | ++++ |
| TRH | +++ |
| Antitiroideos | +++ |
| Anticuerpos de síntesis | +++ |
| T3 | 0 |
| T4 | + |
| TSH | 0 |

3.2. CAUSAS DE HIPOTIROIDISMO

Existen tres mecanismos por los cuales se puede producir hipotiroidismo:

- Hipotiroidismo primario (95% de los casos) en donde la falla es a nivel tiroideo
- Hipotiroidismo central en donde la afectación ocurre a nivel hipotálamo-hipofisario, reconociéndose un hipotiroidismo secundario cuando el déficit ocurre a nivel hipofisario y un hipotiroidismo terciario cuando la falla se encuentra a nivel hipotalámico.
- Síndrome de resistencia periférica a las hormonas tiroideas (excepcional) ⁽⁶⁾.

Tabla 2: resumen de las principales causas de hipotiroidismo ⁽¹⁾.

| |
|---|
| Hipotiroidismo primario (déficit estructural o funcional del tiroides) |
| Hipotiroidismo por tiroiditis autoinmunitaria |
| Tiroidectomía |
| Terapéutica con ¹³¹ I |
| Radiaciones externas en región cervical |
| Defectos en el desarrollo de la glándula tiroides |
| Alteraciones en la biosíntesis de las hormonas tiroideas (defectos congénitos, déficit o exceso yódico, bociógenos vegetales, fármacos) |
| Hipotiroidismo secundario (déficit de TSH) |
| Hipotiroidismo terciario (déficit de TRH) |
| Resistencia periférica a las hormonas tiroideas |
| <small>TRH: hormona hipotalámica estimuladora de la hormona tirotrópica; TSH: hormona tirotrópica o tiroestimulante.</small> |

El hipotiroidismo primario puede deberse al déficit de yodo siendo esta la causa más común de hipotiroidismo a nivel mundial o a una enfermedad autoinmune de la glándula tiroides ⁽⁹⁾.

Durante el embarazo aumenta fisiológicamente la síntesis de hormonas tiroideas por lo que aumenta la demanda de yodo. En condiciones de déficit de yodo la glándula materna no es

capaz de ajustarse a las demandas del organismo, lo que genera un hipotiroidismo con las implicancias que esto tiene sobre el feto y el curso del embarazo ⁽¹¹⁾.

Actualmente, todos los organismos internacionales implicados en la protección y defensa de la infancia (OMS, UNICEF, FAO, ICCIDD) han jerarquizado que es un derecho del niño y de la madre el recibir un aporte apropiado de yodo para el adecuado desarrollo físico-neurológico, y para asegurar una gestación sin complicaciones respectivamente ⁽¹¹⁾. “La ingestión diaria de yodo recomendada es de 30 µg en recién nacidos prematuros, 90 µg desde el nacimiento hasta los 6 años, 120µg hasta la pubertad, 150 µg para los adultos 13 y 250-500 µg durante el embarazo y la lactancia. Por tanto, durante los períodos de lactancia y gestación los requerimientos de yodo son máximos, ya que se duplican las necesidades con respecto a las que presenta un individuo adulto” ⁽¹¹⁾.

En 1961 en nuestro país se aprobó en la Cámara de Representantes la ley 12.936 que prohíbe la venta de sal común con la finalidad de imponer el uso de sal yodada para la dieta, de esta manera el bocio endémico por déficit de yodo pasó a ser una causa infrecuente de hipotiroidismo en este medio (Anexo 1).

En zonas donde no hay deficiencia de este oligonutriente, se presenta como la principal causa de hipotiroidismo primario la patología autoinmune (tiroiditis de Hashimoto). Dentro de otras posibles etiologías de esta enfermedad cabe mencionar la ablación quirúrgica de la tiroides y la terapia con yodo radioactivo ⁽⁴⁾.

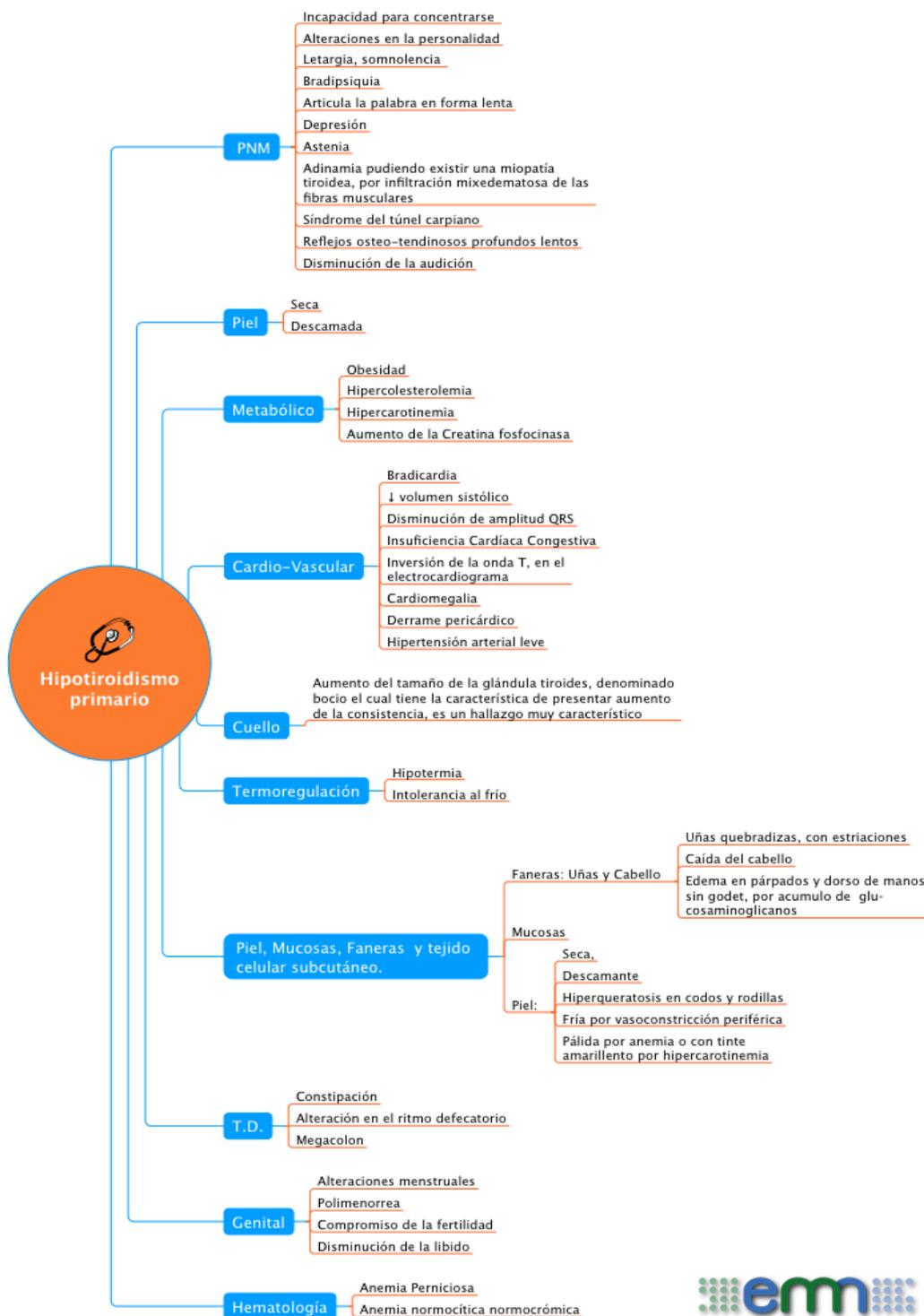
“En la tiroiditis de Hashimoto existe infiltración importante de linfocitos que destruye por completo la arquitectura tiroidea normal reemplazandola por centros germinales, folículos linfoides y células de Hurtle. Más del 85% de las pacientes con esta enfermedad tienen títulos altos de anticuerpos contra la tiroperoxidasa (Anti-TPO) enzima fundamental para la síntesis de hormona tiroidea” ⁽⁴⁾. También pueden estar presentes en un 50 a 70% los anticuerpos antitiroglobulina (anti-TGO) ⁽¹²⁾.

“La proporción de mujeres embarazadas con TSH sérica anormal que tienen disfunción tiroidea autoinmune es de 40% a 60%” ⁽⁴⁾.

3.3. CLÍNICA DE HIPOTIROIDISMO

Un déficit de T4 influye en varias funciones del organismo, presentándose con una clínica variada de síntomas y signos dependiendo de la edad del paciente, la velocidad con la cual se establece el déficit y con las comorbilidades que se presentan. Se genera una dificultad a la hora de generar un diagnóstico clínico, aún en casos evolucionados ⁽⁶⁾.

Figura 2: Síntomas y signos de hipotiroidismo ⁽¹³⁾.



El hipotiroidismo requerirá una alta sospecha diagnóstica en mujeres embarazadas, ya que los síntomas y signos que se dan en éste son fácilmente confundibles con los síntomas propios de la gestación (fatigabilidad fácil, sensibilidad al frío, estreñimiento, cabello frágil, depresión o irritabilidad y calambres musculares) sobre todo en etapas tempranas ⁽⁴⁾.

3.4. DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO

El diagnóstico de alteraciones tiroideas maternas en el curso de la gestación es de especial relevancia para evitar resultados adversos tanto en la madre como en el feto. Se ha demostrado que es más importante aún que este se efectúe en etapas tempranas ⁽¹⁰⁾.

La prueba de laboratorio de elección para detección de hipotiroidismo se basa en la medición de la TSH sérica. Si los niveles de esta se encuentran elevados se debe realizar medición de T4L y anticuerpos tiroideos, en especial anticuerpos anti-TPO ⁽⁶⁾.

Hay que destacar que la principal limitación es que aún no se cuenta con valores de referencia específicos poblacionales que sean aceptados mundialmente para los diferentes trimestres, ya que estos varían en las diferentes regiones ⁽¹⁰⁾.

“Con relación al rango de referencia de TSH, se ha discutido la conveniencia de redefinir el límite superior normal, fijándose en 2,5 mU/L, (en lugar del límite habitual de 4 mU/L), debido a que aproximadamente el 95% de la población eutiroidea presenta valores de TSH entre 0,4-2,5 mU/L. Aunque el límite de 2,5 mU/L es el que recomienda actualmente la National Academy of Clinical Biochemistry, algunos autores consideran que, al menos a la luz de los conocimientos actuales, no existe una evidencia firme que lo sustente” ⁽³⁾.

“En el uso de intervalos de referencia trimestre-específicas, la Asociación Americana de la Tiroides (ATA) y Sociedad de Endocrinología recomiendan los siguientes umbrales para el nivel de TSH: entre 0,1-2,5 mUI / L en el primer trimestre, entre 0,2-3,0 mUI / L en el segundo trimestre, entre 0,3 a 3,5 mUI / L en el tercer trimestre” ⁽¹⁴⁾.

Actualmente, los principales grupos de anticuerpos descritos en el hipotiroidismo mediado inmunológicamente son:

- “Anticuerpos anti-tiroglobulina (anti-TG): en la tiroiditis de Hashimoto se encuentran títulos altos en el 85% de mujeres mayores de 20 años y en el 50% menores de 20 años” ⁽⁶⁾.
- “Anticuerpos antiperoxidasa o antimicrosomales (anti-TPO): Fijan complemento y por lo tanto son citotóxicos. Están presentes en casi todas las pacientes con tiroiditis de Hashimoto (100% en pacientes adultas). Son los anticuerpos que más permiten diferenciar las formas autoinmunes de las no autoinmunes de los hipotiroidismos” ⁽⁶⁾.

“La presencia de anti-TPO durante el embarazo se asocia con mayor frecuencia a tiroiditis postparto y sintomatología psiquiátrica puerperal”⁽³⁾.

- Anticuerpos contra antígenos relacionados al receptor de TSH: Inmunoglobulinas inhibitorias de la unión de la TSH, Inmunoglobulinas estimulantes del crecimiento tiroideo (TGI) e Inmunoglobulinas bloqueadoras del crecimiento tiroideo⁽⁶⁾.

En cuanto al seguimiento de las embarazadas con diagnóstico previo de hipotiroidismo, estas suelen requerir aumentos en la dosis de levotiroxina en un 30% a 50% durante la gestación, por esto algunos autores recomiendan el estudio de la función tiroidea una vez por trimestre mediante la medición de TSH y T4L^{(3) (10)}. Se debe a su vez hacer la medición de anticuerpo antitiroideos para descartar una tiroiditis de Hashimoto, ya que estos se ven relacionados con aborto y tiroiditis postparto⁽¹⁰⁾.

3.5. COMPLICACIONES MATERNO FETALES

3.5.1. RIESGO DE ABORTO:

La tasa de aborto es una de las complicaciones del embarazo en mujeres con HSC mejor estudiada⁽¹⁵⁾.

En 2004 se llevó a cabo un meta-análisis que incluyó a la totalidad de los estudios de casos y controles y longitudinales sobre la relación de aborto y patología tiroidea materna desde 1990 hasta la fecha. Este demostró que el riesgo relativo de aborto es 3 veces superior en aquellas gestantes con patología tiroidea autoinmune que en mujeres con tiroides eufuncionante⁽⁸⁾.

Wilson realizó un estudio en 1999, el cual tuvo como objetivo comparar los niveles de anti-TPO con la tasa de aborto, el cual demostró una asociación positiva entre estos. Las mujeres que lograron un embarazo a término presentaban menores niveles de anticuerpos en contraposición a las que tuvieron abortos recurrentes donde ocurría lo contrario⁽⁸⁾.

LeBeau y Mandel en 2006, realizaron un estudio para valorar las complicaciones durante el embarazo de mujeres con valores de TSH sobre el valor normal, llegando al resultado de que en mujeres hipotiroideas tienen un 3,8% de riesgo aumentado de aborto tardío a diferencia del 0,9% que presentan las eutiroideas⁽⁸⁾.

En un “metaanálisis efectuado por Thangaratnam y colaboradores se reunieron 36 estudios (cohorte y casos-control); en 31 de ellos (12.126 mujeres) se buscaba la relación entre anticuerpos positivos y aborto, y en los otros cinco (12.556 mujeres) se indagaba por la relación con parto pretérmino. De los 31 estudios que evaluaban para aborto, 28 mostraron asociación positiva entre este desenlace y los anticuerpos tiroideos. El metaanálisis de los estudios de

cohorte mostró que el riesgo de aborto se triplica cuando hay anticuerpos tiroideos positivos (OR: 3,90; IC 95%: 2,48-6,12; p <0,001). Para los estudios de casos y controles el OR para parto pretérmino fue de 1,80 (1,25-2,60; p = 0,002). Se halló que el riesgo de parto pretérmino es dos veces mayor en mujeres con anticuerpos tiroideos positivos (OR: 2,07; IC95%: 1,17-3,68; p = 0,01)”⁽¹⁰⁾.

3.5.2. OTRAS COMPLICACIONES DURANTE EL EMBARAZO:

Además del riesgo de aborto otros eventos adversos que se dan en el embarazo de mujeres hipotiroideas pueden ser: abrupcio de placenta, preeclampsia, hemorragia posparto, RCIU, BPN y mortalidad perinatal aumentada⁽⁴⁾.

En 2016 se realizó una revisión sistemática y metaanálisis para estimar el impacto del HSC en resultados obstétricos y neonatales en mujeres embarazadas, en comparación con eutiroides. La principal variable evaluada fue la pérdida del embarazo (aborto involuntario, muerte intrauterina, pérdida fetal). Otros resultados incluyeron: parto pretérmino (≤ 37 semanas de gestación), diabetes gestacional, DPPNI, hipertensión gestacional, preeclampsia, eclampsia, placenta previa, rotura prematura de membranas (RPM), cesárea, RCIU, BPN (≤ 2500 g), baja puntuación de Apgar (≤ 7 a los 5 min), pequeña para la edad gestacional (PEG) y muerte neonatal. La pérdida del embarazo fue elegida como el resultado principal porque tiene consecuencias significativas para las mujeres embarazadas. Realizaron una búsqueda bibliográfica exhaustiva de ensayos clínicos aleatorizados y estudios de cohortes desde enero 2015. Identificaron 1108 estudios potencialmente elegibles de los cuales seleccionaron 18 estudios de cohorte en los cuales se incluyeron 3.995 mujeres embarazadas con hipotiroidismo subclínico⁽¹⁶⁾.

En la tabla 3 se exponen los resultados que obtuvieron de la revisión y metaanálisis expresados en riesgos relativos con un intervalo de confianza del 95% comparado las diferentes variables estudiadas en las mujeres embarazadas con hipotiroidismo subclínico y las eutiroides⁽¹⁶⁾.

Tabla 3⁽¹⁶⁾.

| <i>Pregnancy outcome</i> | <i>Pooled RR [95% CI]</i> | <i>I²(%)</i> |
|---------------------------|---------------------------|-------------------------|
| Pregnancy loss | 2.01 [1.66–2.44] | 0 |
| Preterm labor | 0.93 [0.58–1.51] | 0 |
| Preterm delivery | 1.20 [0.97–1.50] | 39 |
| Gestational hypertension | 1.22 [0.84–1.78] | 52 |
| Preeclampsia | 1.30 [1.00–1.68] | 0 |
| Gestational diabetes | 1.28 [0.90–1.81] | 44 |
| Placental abruption | 2.14 [1.23–3.70] | 0 |
| Placenta previa | 0.78 [0.19–3.18] | 0 |
| PROM | 1.43 [1.04–1.95] | 9 |
| Caesarean delivery | 1.06 [0.94–1.19] | 0 |
| IUGR | 1.70 [0.83–3.50] | 47 |
| Low birth weight | 1.34 [0.98–1.82] | 52 |
| Low Apgar score | 1.08 [0.71–1.65] | 0 |
| Small for gestational age | 1.17 [0.65–2.09] | 43 |
| Neonatal death | 2.58 [1.41–4.73] | 0 |

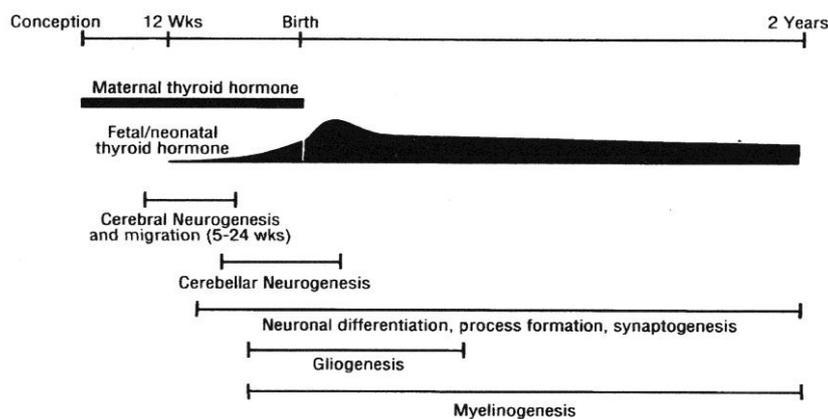
Según este metaanálisis se concluyó que las mujeres embarazadas con HSC tenían un mayor riesgo de pérdida de embarazo, DPPNI y muerte neonatal. No se encontró asociación entre diabetes gestacional, parto prematuro, hipertensión gestacional, preeclampsia, placenta previa, cesárea, RCIU, BPN, baja puntuación de Apgar y PEG ⁽¹⁶⁾.

Por otro lado se asocia el hipotiroidismo con la infertilidad, esto puede deberse a un aumento de la TRH provocando la secreción de la hormona prolactina, o debido a la presencia de anticuerpos antitiroideos ⁽¹²⁾.

3.5.3. ALTERACIONES FETALES NEONATALES:

Cuando el déficit de hormona tiroidea ocurre durante períodos críticos del desarrollo fetal y perinatal hasta los 2 años de edad, se producirían daños neurológicos irreversibles. Estos efectos pueden ir desde alteraciones sutiles como problemas en el comportamiento o disfunción cerebral mínima, hasta el grosero retardo mental. La severidad de estas alteraciones depende del momento del desarrollo en que se produce el desorden y del grado de alteración tiroidea, pudiendo ser tan grave como en el cretinismo neurológico, que no mejora a pesar del tratamiento postnatal inmediato con T4 ⁽¹⁷⁾

Figura 3: Disponibilidad de hormonas tiroideas durante el desarrollo cerebral fetal / neonatal en relación con las etapas del desarrollo cerebral ⁽¹⁷⁾.



Las hormonas tiroideas actúan en el desarrollo neurológico de la siguiente manera: aumentando la proliferación neuronal, estimulando la diferenciación celular y una vez que las neuronas están formadas, guían la migración a las diferentes áreas del cerebro, y participan en el proceso de mielinización y maduración neuronal ⁽¹⁷⁾.

El grado máximo de afectación neurológica en hijos de madres con deficiencia de yodo durante el embarazo es el cretinismo, caracterizado por discapacidad intelectual, sordo-mutismo y rigidez. Es de destacar que la deficiencia de yodo es la principal causa de déficit intelectual en todo el mundo ⁽¹⁷⁾. Otra causa podría ser la interrupción de la disponibilidad de la T4 materna ⁽¹⁸⁾.

Estudios experimentales han demostrado que la hipotiroxinemia materna en etapas precoces del desarrollo (previas a la semana 20 de gestación) determina en el feto alteraciones irreversibles en la citoarquitectura de la corteza somatosensorial y del hipocampo, porque se altera el proceso de migración neuronal. Estas lesiones no tienen traducción clínica perinatal, sino que se manifiestan más tarde, durante los primeros años de vida y en la edad escolar. En los estudios de seguimiento de los hijos de madres con hipotiroxinemia en el primer trimestre de gestación, se ha encontrado un descenso en las puntuaciones de la escala de Bayley (escala de medida de desarrollo psicomotor), en especial en los tests que valoran la coordinación visuomotora, la manipulación, la comprensión en la relación de objetos, la imitación y el desarrollo del lenguaje temprano. Más recientemente, en estudios realizados en dos ciudades italianas, se ha descrito la asociación existente entre la hipotiroxinemia materna durante el embarazo y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad en la descendencia ⁽¹¹⁾.

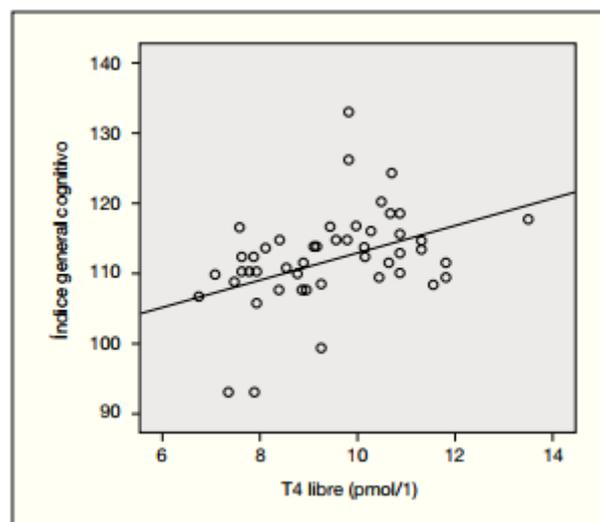
Existe una relación directa entre el grado de hipotiroxinemia neonatal y el futuro desarrollo neurológico del neonato. La disfunción neurológica a los 5 años de edad y el fracaso escolar a 9 años de edad se relacionaron significativamente con bajos niveles de T4 durante el período neonatal ⁽¹⁸⁾.

Pop y col., investigaron la relación existente entre las concentraciones séricas de T4L materna durante el embarazo y el desarrollo psicomotor del niño en un área con un aporte suficiente de yodo. Para ello estudiaron a 291 gestantes en las que se determinaron la TSH, la T4L y los anticuerpos anti-TPO a las 12 y 32 semanas de gestación, 4 semanas después del parto y, posteriormente, a intervalos de 8 semanas hasta las 36 semanas posteriores al parto. El desarrollo psicomotor de los hijos de estas mujeres se evaluó a los 10 meses de edad mediante la escala de Bayley de desarrollo infantil. Este estudio llega a la conclusión de que las concentraciones de T4L materna por debajo del percentil 10 en la semana 12 de gestación se asocia con un descenso en las puntuaciones de los tests de desarrollo psicomotor. Sin embargo, no pudo demostrarse que los valores de T4L a las 32 semanas de gestación estuviesen relacionados con un menor desarrollo psicomotor de los niños a los 10 meses de vida. ⁽¹¹⁾

Durante el año 2002 se seleccionó una muestra de 147 mujeres embarazadas en la semana 37 de gestación. Para valorar la función tiroidea de estas gestantes se determinaron las concentraciones séricas de T4L y TSH. Posteriormente, se evaluó el desarrollo psicomotor de los hijos de dichas mujeres mediante las escalas McCarthy. Se evaluaron 56 niños con edades comprendidas entre los 42 y los 60 meses. Se dividió la muestra en dos grupos según el valor de

T4L materna, según se encontrase por encima o por debajo del percentil 10 (grupos 1 y 2, respectivamente), de tal manera que el grupo 1 estaba compuesto por 23 niños y el grupo 2 por 29 niños. La media del índice general cognitivo para el grupo 1 ($T4 > p10$) fue de 115,17 mientras que para el grupo 2 ($T4 < p10$) dicho valor fue de 108,72. La diferencia entre los dos grupos que fue altamente significativa con un valor $p < 0,01$. Se demostró que existe una correlación positiva entre el valor de T4L materna y el índice general cognitivo ($r = 0,43$; $p < 0,01$)⁽¹¹⁾.

Figura 4: Correlación positiva entre los valores de T4L materna y el índice general cognitivo de los hijos ($r = 0,43$; $p < 0,01$)⁽¹¹⁾.



“Cada vez se da más importancia al diagnóstico precoz de hipotiroidismo congénito. La preocupación sobre este problema se basa en la comprobación de que un manejo oportuno y adecuado, iniciado antes de los tres meses de edad, puede evitar en el niño un retardo mental irreversible”⁽⁶⁾. “La carencia de signos clínicos confiables en el neonato hipotiroideo, han llevado a que la mayoría de los países hayan adoptado programas de detección masiva en el período neonatal”⁽⁶⁾.

3.6. TRATAMIENTO DE HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN EL EMBARAZO

Varias instituciones como son la Sociedad Americana de Endocrinología, la Sociedad Americana de la Tiroides, la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y más recientemente la Asociación Europea de Tiroides; han revisado de forma sistemática el beneficios del tratamiento del hipotiroidismo manifiesto y HSC en el embarazo. Estas sociedades han llegado a un acuerdo sobre la importancia del tratamiento de estos, y con respecto al HSC hacen hincapié en el reemplazo con T4 de forma preconcepcional y durante el primer trimestre ⁽¹⁵⁾.

Lo más adecuado sería que las mujeres logren valores de TSH y T4 dentro de los rangos aconsejados previo a la concepción y puedan ser mantenidos durante todo el transcurso del embarazo. Para esto puede ser necesario el reajuste de la dosis de Levotiroxina sódica sintética (LT4S) según requerimientos, los cuales aumentan durante la gestación. Se debe tener en cuenta que la glándula secreta 80% T4L y 20% de T3 ⁽¹⁴⁾.

“Ventajas del manejo con LT4S: es la sustancia que secreta la tiroides fisiológicamente, da estabilidad en los niveles de T3 y T4; prolongada vida media del producto (ocho días), lo cual protege contra olvidos en la ingestión de la droga.” ⁽⁶⁾.

El tratamiento durante la gestación debe basarse en una “reposición hormonal con levotiroxina (100-200 µg/día). Las pacientes que se estén tratando con preparados distintos de Levotiroxina, han de cambiar a esta última. Las dosis recomendadas son:

A. Dosis inicial: 150 µg/día o 2 µg/kg peso actual/día.

B. Reajustes: – TSH elevada pero < 10 mU/ml: añadir 50 µg/día.

– TSH 11-19 mU/ml: añadir 75 µg/día.

– TSH > 20 mU/ml: añadir 100 µg/día” ⁽¹²⁾.

Para el HSC se recomienda una dosis de 25mcg/día ⁽⁶⁾.

La ingesta de LT4S se debe realizar en las primeras horas de la mañana, cuando el estómago se encuentra vacío. Cuando las náuseas y vómitos están presentes, se recomienda su ingesta en las horas que la paciente se encuentre sin estos síntomas. A su vez, si tiene indicación de sulfato ferroso, debe ingerirlo 2 horas después de la toma de Levotiroxina.

También es necesario la realización de controles hormonales por trimestre. Cuando se debe iniciar el tratamiento al comienzo de la gestación, es conveniente realizar el estudio a las 4 semanas con el objetivo de alcanzar valores normales de la función tiroidea, continuando los controles con menor frecuencia ⁽¹²⁾.

“Los argumentos para el tratamiento del HSC durante el embarazo incluyen una reducción en las complicaciones obstétricas y neonatales, como se ve en el estudio clínico aleatorizado de Negro y col., donde se apreció una mejora en las tasas de abortos espontáneos y

nacimientos vivos en mujeres sometidas a técnicas de reproducción asistida. Por otra parte, el estudio clínico aleatorizado por Lazarus y col. no mostró beneficios cognitivos en los hijos de madres que fueron tratados. A la luz de la evidencia contradictoria y limitada, la revisión Cochrane no llegó a una conclusión sobre este tema. La ATA recomienda el tratamiento del HSC si los títulos de anti-TPO son elevados pero no hizo recomendación cuando los anti-TPO son negativos. Sin embargo, opinó que el tratamiento es razonable en una mujer en riesgo de complicaciones. Podría decirse que el tratamiento del HSC en mujeres embarazadas puede ser propuesto, ya que el coste asociado y los riesgos son bajos. Una discusión clara con el paciente, indicando los pros y los contras del tratamiento (y la falta de tratamiento), se aconseja”⁽¹⁴⁾.

En mujeres embarazadas con hipotiroidismo que venían recibiendo tratamiento con levotiroxina, se observó que para mantener niveles de TSH por debajo de 2,5 mUI/L en el primer trimestre de gestación se debió aumentar las dosis aproximadamente un 30% de la habitual⁽³⁾⁽⁴⁾.

Las pautas varían en sus recomendaciones sobre la forma en que el HSC debe ser gestionado. La Sociedad de Endocrinología y la Asociación Europea de Tiroides recomienda el tratamiento basado en los niveles de TSH. Mientras que la Sociedad de Endocrinología además de esto requiere anti-TPO positivos para indicar el tratamiento⁽⁹⁾.

Un estudio que se realizó en una clínica privada del norte de Sydney entre el año 2013 y el 2016, se estudiaron 1.025 pacientes embarazadas, de un nivel socioeconómico alto, no fumadoras y ninguna tratada previamente con Levotiroxina. Entre las 7 y 11 semanas de gestación, se llevaron a cabo los estudios prenatales de rutinas, la evaluación de la función tiroidea con la TSH y T4L, anti-TPO y anti-TG. Todas aquellas pacientes en las que se detectó una TSH mayor a 2,5 mUI/L fueron tratadas inicialmente con levotiroxina 50 µg, para mantener niveles estables de TSH \leq a 2,5 mU/L como lo recomienda la Sociedad Americana de Endocrinología. El reemplazo con Levotiroxina se continuó por todo el embarazo, con un seguimiento de la TSH cada 4 semanas en el primer y segundo trimestre y una vez en el tercer trimestre. El grupo control fueron pacientes eutiroides no tratadas. Se evaluaron las condiciones maternas prenatales como la hipertensión inducida por el embarazo, hemorragia antes del parto y desprendimiento de la placenta. Con respecto a los resultados en el feto se estudió el parto prematuro, RPM, BPN, muerte fetal intrauterina, PEG y cesárea⁽¹⁹⁾.

Tabla 4: Comparación de los resultados en el embarazo de las pacientes con una TSH inicial \leq a 2,5 mIU/L (n= 933) y aquellas en las que la TSH en suero fue \geq 2,5 mIU/L y fueron tratadas con levotiroxina (n=92)⁽¹⁹⁾.

| Variable | Initial TSH \leq 2.5 mIU/L | | Initial TSH $>$ 2.5 mIU/L | | p value | Odds ratio | LC | UC |
|--------------------------------------|------------------------------|------|---------------------------|------|---------|------------|-----|-----|
| | (N = 933) | | (N = 92) | | | | | |
| | n | % | n | % | | | | |
| TGAb $>$ 60 IU/mL | 111 | 11.9 | 28 | 30.1 | 0.001 | 3.2 | 2.0 | 5.2 |
| TPOAb $>$ 60 IU/mL | 141 | 15.1 | 46 | 49.5 | 0.001 | 5.5 | 3.5 | 8.6 |
| GTT positive (GD) | 36 | 3.9 | 3 | 3.2 | 0.760 | 0.8 | 0.3 | 2.8 |
| Nulliparous | 346 | 37.2 | 37 | 40.2 | 0.574 | 1.1 | 0.7 | 1.8 |
| APGAR 1 minute $<$ 7 | 32 | 3.5 | 1 | 1.1 | 0.220 | 0.3 | 0.1 | 2.3 |
| APGAR 5 minutes $<$ 7 | 7 | 0.8 | 0 | 0.0 | 0.402 | 0.9 | 0.9 | 0.9 |
| Fetal death in utero ($<$ 26 weeks) | 5 | 0.5 | 0 | 0.0 | 0.479 | 0.9 | 0.9 | 0.9 |
| Stillbirth or FDIU | 13 | 1.4 | 1 | 1.1 | 0.800 | 0.8 | 0.1 | 5.9 |
| Pregnancy induced hypertension | 18 | 1.9 | 2 | 2.2 | 0.884 | 1.1 | 0.3 | 4.9 |
| Premature labour | 16 | 1.7 | 3 | 3.2 | 0.304 | 1.9 | 0.6 | 6.7 |
| Antepartum haemorrhage | 5 | 0.5 | 0 | 0.0 | 0.479 | 0.9 | 0.9 | 0.9 |
| Abruption | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0.752 | 0.9 | 0.9 | 0.9 |
| SROM | 19 | 2.0 | 1 | 1.1 | 0.522 | 0.5 | 0.7 | 4.0 |
| SGA | 14 | 1.5 | 4 | 4.3 | 0.050 | 2.9 | 1.0 | 9.1 |

SGA: Pequeño para edad gestacional.

Los resultados del estudio evidencian que no hubo diferencia estadísticamente significativa en las complicaciones mencionadas anteriormente entre el grupo de hipotiroideas tratadas con Levotiroxina y mujeres eutiroideas no tratadas. Sin embargo la prevalencia de PEG se produjo en 4,3% de los 92 embarazos del grupo tratado comparado con el 1,5% de los 933 embarazos de pacientes eutiroideas no tratadas; estando cerca de la significación (valor $p=$ 0,050). Como conclusión de este estudio se apoya la idea de que el reemplazo con Levotiroxina en las mujeres embarazadas con HSC y manifiesto previene las complicaciones obstétricas y fetales y no muestra efectos nocivos de la terapia instaurada. Sin embargo, con un grupo control sin tratamiento emparejado no podemos concluir que todas las mujeres embarazadas con HSC deban ser tratadas con Levotiroxina⁽¹⁹⁾.

“Abalovich, en el año 2002, en un estudio retrospectivo, evaluó la tasa de abortos en mujeres con hipotiroidismo previo al embarazo, en las cuales se ajustó la dosis de hormona tiroidea. En un grupo de 27 pacientes, se administraron las dosis adecuadas de Levotiroxina, llevándolas a un estado eutiroideo, mientras que en otro grupo de 24 mujeres la dosis de Levotiroxina no fue adecuada con la subsecuente permanencia de su estado hipotiroideo. Como resultado, en el grupo de mujeres con tratamiento inadecuado, la tasa de abortos fue de 60% en

las madres con hipotiroidismo clínico y de 71% en las madres con hipotiroidismo subclínico. Además, la prevalencia de parto pretérmino se vio incrementada. Por el contrario, en el grupo de mujeres con dosis adecuadas de levotiroxina, la tasa de abortos fue de 4%; incluso las mujeres a las que se les administró tempranamente restitución de Levotiroxina en forma adecuada, la tasa de abortos cayó a 0%, permitiendo inferir que un tratamiento temprano podría disminuir el riesgo de aborto”⁽⁸⁾.

“Muller, en 1999, realizó un estudio en 173 mujeres que iban a ser sometidas a fertilización *in vitro* (FIV), realizándoles medición de niveles de anti-TPO antes de iniciar el tratamiento. Los resultados demostraron un mayor número de abortos en aquellas mujeres que eran anti-TPO positivos (33% vs. 19%). Igualmente, Negro realizó un estudio con 984 mujeres donde 115 fueron positivas para anti-TPO, las cuales se dividieron aleatoriamente en dos grupos: uno de ellos recibió tratamiento de suplencia con Levotiroxina (n = 57) de acuerdo con los niveles de T4L, el segundo grupo no recibió tratamiento (n = 58) y las mujeres con anti-TPO negativos sirvieron como control (n = 869). En ambos grupos, se midieron niveles de TSH y T4L durante todo el período gestacional. El porcentaje de abortos en el grupo de pacientes con anti-TPO sin tratamiento con Levotiroxina durante el primer trimestre de embarazo fue significativamente elevado, alcanzando 13%. De acuerdo con esto, el aborto fue la segunda complicación más frecuente después del parto pretérmino. También se observó cómo el tratamiento con Levotiroxina redujo el riesgo de aborto cuando se suministró adecuadamente en las primeras etapas del embarazo en pacientes con hipotiroxemia. Igualmente, la tasa de partos pretérmino se redujo significativamente con la suplencia de la hormona tiroidea. Esto sugiere que el estado eutiroides es muy importante en el inicio del embarazo y podría prevenir el aborto”⁽⁸⁾.

“En un estudio prospectivo, Vaquero utilizó dos tratamientos diferentes para mujeres con anti-TPO positivos y aborto recurrente con función tiroidea normal. El primer grupo de 11 mujeres fue tratado con Inmunoglobulina G intravenosa y el segundo grupo de 16 mujeres con extracto de hormona tiroidea. La tasa de abortos fue de 45% en el primer grupo de pacientes y de 19% (p < 0,05) en el grupo de mujeres tratadas con Levotiroxina, lo que sugiere que el tratamiento con esta hormona en mujeres embarazadas con autoinmunidad tiroidea es benéfico”⁽⁸⁾.

En 1996 y 1997 fue medida la TSH en sueros almacenados de 25.216 mujeres embarazadas entre enero 1987 y marzo de 1990. Se separaron 47 muestras que tenían la TSH por encima del percentil 99,7 y otras 15 que tenían la TSH entre el percentil 98 y 99,6. Por otro lado, 124 muestras tenían valores normales. Ninguno de sus hijos tuvieron hipotiroidismo congénito. Luego, a estos se los sometió a 15 pruebas relacionadas a inteligencia, atención, lenguaje, lectura, rendimiento escolar y desempeño visual motor. 15 de las 62 mujeres con hipotiroidismo informaron que habían recibido un diagnóstico de hipotiroidismo previo al

embarazo, y 14 de estas 15 mujeres fueron tratadas para el hipotiroidismo durante ese embarazo. Se resume en la siguiente tabla los resultados de los test a los que fueron sometidos los hijos de estas mujeres: ⁽²⁰⁾

Tabla 5: Test neuropsicológicos utilizados en los niños de madres hipotiroideas tratadas durante el embarazo en comparación con los niños de madres hipotiroideas no tratadas ⁽²⁰⁾.

| TEST | CHILDREN OF TREATED WOMEN WITH HYPOTHYROIDISM (N=14) | P VALUE† | CHILDREN OF UNTREATED WOMEN WITH HYPOTHYROIDISM‡ (N=48) | P VALUE§ | CONTROL CHILDREN (N=124) |
|---|--|----------|---|----------|--------------------------|
| | Intelligence | | | | |
| WISC-III full-scale IQ score | 111 | 0.20 | 100 | 0.005 | 107 |
| WISC-III full-scale IQ score ≤85 (%)¶ | 0 | 0.90 | 19 | 0.007 | 5 |
| Attention | | | | | |
| WISC-III freedom-from-distractibility score | 103 | 0.80 | 97 | 0.03 | 102 |
| Continuous Performance Test score >8 (%)¶ | 50 | 0.01 | 33 | 0.04 | 19 |
| Language | | | | | |
| Test of Language Development score | | | | | |
| Word articulation | 10.5 | 0.60 | 10.0 | 0.6 | 10.2 |
| Word discrimination | 11.4 | 0.90 | 10.3 | 0.02 | 11.4 |
| WISC-III verbal IQ score | 111 | 0.30 | 101 | 0.006 | 107 |
| School performance | | | | | |
| PIAT-R reading-recognition score | 101 | 0.80 | 95 | 0.05 | 100 |
| PIAT-R reading-comprehension score | 105 | 0.40 | 96 | 0.09 | 101 |
| School difficulties and learning problems (%)¶ | 29 | 0.08 | 21 | 0.09 | 11 |
| Repeated a grade (%)¶ | 7 | 0.50 | 8 | 0.3 | 4 |
| Visual-motor performance | | | | | |
| Score on Developmental Test of Visual-Motor Integration | 102 | 0.30 | 94 | 0.1 | 97 |
| WISC-III performance IQ score | 109 | 0.30 | 99 | 0.01 | 105 |
| Pegboard-test score | | | | | |
| Dominant hand¶ | 79 | 0.40 | 88 | 0.06 | 83 |
| Nondominant hand¶ | 87 | 0.70 | 96 | 0.04 | 89 |

*WISC-III denotes Wechsler Intelligence Scale for Children, third edition, and PIAT-R Peabody Individual Achievement Test, revised.

†The P values are for the comparison of the children of the treated women with the children of the untreated women.

‡One woman received treatment before, but not during, the pregnancy under study.

§The P values are for the comparison of the children of the untreated women with the children of the control women.

¶A higher score or percentage indicates more problems.

En un ensayo clínico aleatorizado (ECA) que hace referencia la Guía ATA del año 2017 se ha demostrado beneficios en la administración de Levotiroxina a las 9 semanas de gestación, reduciéndose los efectos adversos del embarazo sólo en las anti-TPO positivas con una TSH > 2,5 mU/L . Dato no menor es que la mayoría de las mujeres que participaron en el estudio con hipotiroidismo subclínico fueron anti-TPO negativas y no recibieron tratamiento. En otro ECA, se demostró una disminución en el riesgo de parto prematuro y pérdida de embarazo en

gestantes con una TSH $<4,2$ mU/L consideradas eutiroideas, dentro de las cuales fueron tratadas las anti-TPO positivas a partir del primer trimestre. Sin embargo, la mayoría de las pérdidas de embarazo se dieron antes del comienzo de la terapia con Levotiroxina. Estos datos también sugieren que el impacto adverso se da en mujeres con bajos niveles de TSH en las que se sabe que son anti-TPO positivos en comparación con aquellas que son anti-TPO negativos. En cuanto al tratamiento, los datos tomados concuerdan en que podría ser beneficioso cuando se aplica a reducir el aborto espontáneo en pacientes con anti-TPO positivos. Por lo tanto, parece razonable recomendar o considerar el tratamiento con Levotiroxina para subgrupos específicos de mujeres embarazadas con hipotiroidismo subclínico. Pero esto dependería del estado de los anti-TPO, lo que recomienda que en mujeres gestantes con concentraciones de TSH elevadas deben evaluar también la presencia de anticuerpos ⁽²¹⁾.

La ATA recomienda en las siguientes situaciones el tratamiento con levotiroxina:

- 1- Mujeres con anti-TPO negativos y una TSH >10 mU/L
- 2- Mujeres anti-TPO positivos con concentraciones de TSH $>2,5$ mU/L
- 3- Mujeres con anti-TPO negativos y concentraciones de TSH entre 2,5 y 10 mU/L

Por otra parte no se recomienda el tratamiento con Levotiroxina en:

- 1- Mujeres con anti-TPO negativos y TSH normal (entre rango específico del embarazo).
- 2- Hipotiroxinemia aislada ⁽²¹⁾.

Como fue mencionado previamente el Instituto de Medicina de los Estados Unidos recomienda una ingesta diaria de yodo para mujeres que planean un embarazo: 150 $\mu\text{g}/\text{día}$; mujeres embarazadas: 220 $\mu\text{g}/\text{día}$; mujeres amamantando: 290 $\mu\text{g}/\text{día}$. Sin embargo, la OMS recomienda 250 $\mu\text{g}/\text{día}$ para embarazadas y mujeres en lactancia ⁽²¹⁾.

Las mujeres que previo al embarazo ya consumían Levotiroxina no requieren suplementación con yodo durante la gestación porque el sustrato ya no es necesario para la formación de hormonas. Se realizó un estudio en áreas con deficiencia grave de yodo en el que se vio que la suplementación con yodo de las madres antes de la concepción o en el momento del embarazo da como resultado niños con mejor rendimiento cognitivo en comparación con las madres que recibieron placebo. Esta suplementación disminuyó las tasas de mortalidad neonatal e infantil ⁽²¹⁾.

Ocho ensayos clínicos controlados publicados que estudiaron mujeres europeas embarazadas con deficiencia moderada de yodo, concluyeron que el momento para comenzar la suplementación es crítico, ya que los beneficios del yodo sobre el desarrollo neurológico del niño se pierden si la suplementación se inicia después de las 10-20 semanas de gestación ⁽²¹⁾.

3.7. SCREENING DE HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN EMBARAZADAS

Screening es una aplicación sistemática o una prueba para identificar individuos con riesgo de una enfermedad específica con el objetivo de realizar acciones preventivas. Para considerar una prueba como screening debe ser eficiente, segura y tener un fundamento de evidencia ⁽²²⁾.

“Aún es tema de controversia la pertinencia de efectuar un tamizaje en pacientes en edad reproductiva con deseos de embarazo, a través de la medición de los niveles de TSH y/o T4, con el objeto de detectar una falla tiroidea no reconocida. Algunos autores opinan que si bien no se justificaría un tamizaje universal, por lo menos parecería razonable evaluar aquellas mujeres menores de 35 años, con una o más enfermedades autoinmunes órgano-específicas reconocidas, como diabetes mellitus tipo 1, o con historia familiar de enfermedad tiroidea” ⁽³⁾. “Debe tenerse presente que, ofrecer un tamizaje para hipotiroidismo durante la gestación, implica ofrecer eventualmente su tratamiento con levotiroxina, poniendo también en consideración los casos de HSC” ⁽³⁾. Una desventaja del screening constituye la necesidad de realizar precozmente este estudio incluso antes del momento de la captación del embarazo, dado que el desarrollo del sistema nervioso fetal depende de la T4 materna desde las primeras etapas del embarazo. Entre las ventajas se destacan la elevada prevalencia de la patología tiroidea en el embarazo, la elevada especificidad de la TSH y T4L para el diagnóstico, los beneficios del tratamiento precoz y la dificultad para realizar el diagnóstico clínico ⁽³⁾⁽⁹⁾.

“La Asociación Americana de Endocrinología recomienda la tamización en las siguientes situaciones denominadas de alto riesgo: signos y síntomas de hipofunción o hiperfunción tiroidea, masa tiroidea, historia de alteración tiroidea, antecedente de irradiación de cabeza o cuello, diabetes tipo 1 u otro trastorno autoinmune, historia familiar de enfermedad tiroidea, infertilidad, historia de abortos previos o parto pretérmino, anticuerpos antitiroideos positivos, anemia o hiponatremia inexplicadas y aumento en el nivel de colesterol” ⁽¹⁰⁾.

Los programas de screening para la detección de mujeres embarazadas con hipotiroidismo o hipotiroxinemia es probable que tengan más problemas de organización que la detección de hipotiroidismo congénito. De todas formas, la alta frecuencia con la que las alteraciones de la función tiroidea materna son diagnosticadas, poniendo en peligro el resultado del embarazo y aumentando el riesgo de alteraciones en el neurodesarrollo de la descendencia, debe fomentar su implementación ⁽¹⁸⁾.

Glinoe, en 1995, propuso un modelo de screening, basado en la detección de TSH y anti-TPO, a lo que debería agregarse la detección de T4L en vista a las alteraciones en el neurodesarrollo que puede causar la hipotiroxinemia. Sugirió realizar este screening a las 12 semanas de gestación, dado que es el momento en el que se realizan la mayoría de los primeros

controles obstétricos, sin embargo, las muestras deberían extraerse lo antes posible, ni bien conocido el embarazo, debido a la importancia que tiene el hipotiroidismo materno en el primer trimestre. El screening preconcepcional beneficiaría a aquellas mujeres con títulos altos de anticuerpos, valores anormales de TSH, o hipotiroxinemia, pero no sería suficiente para el resto de las pacientes dado que como vimos, los cambios fisiológicos que ocurren durante el embarazo pueden desenmascarar una falla tiroidea no diagnosticada previamente⁽¹⁸⁾.

Vaidya y cols. entre junio de 2002 y julio de 2003, realizaron un estudio en mujeres embarazadas asistidas en un Hospital del Reino Unido para su primer chequeo prenatal; estas fueron invitadas para realizarse exámenes de sangre de la función tiroidea y los anticuerpos anti-TPO. Se trató de un estudio de cohorte de un solo centro. Se analizó prospectivamente la TSH, T4L y T3L en 1.560 mujeres embarazadas durante su primera visita prenatal (mediana de la gestación 9 semanas). Se clasificó a 413 mujeres como grupo de alto riesgo (26,5%), las cuales contaban con una historia personal de patología tiroidea, trastornos autoinmunes o antecedentes familiares de trastornos de la tiroides. Este estudio prospectivo muestra que las mujeres de alto riesgo tienen 6 veces mayor probabilidad de hipotiroidismo (subclínico o manifiesto) durante el embarazo temprano. Sin embargo, al realizar un screening sólo en las mujeres de alto riesgo, como recomiendan la ATA, la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y la Sociedad de Endocrinología, se perdería aproximadamente un tercio de las mujeres con hipotiroidismo. El consenso recomienda el uso de Levotiroxina en mujeres embarazadas con HSC, justificado en base a la relación riesgo/beneficio. Este estudio muestra que, sin un cribado universal, un número significativo de mujeres embarazadas con disfunción tiroidea no sería recogido⁽²³⁾.

La fortaleza de la evidencia que relaciona el hipotiroidismo materno con el bajo coeficiente intelectual en los niños sugiere fuertemente que el screening de la función tiroidea en la gestación temprana con la siguiente intervención con Levotiroxina en mujeres seleccionadas sería beneficioso. Además, hay pruebas de que dicha estrategia sería rentable. Un estudio de Thung y col. comparó la rentabilidad de la ausencia de cribado versus la utilización de rutinas de detección de HSC durante el embarazo. El modelo demostró un ahorro de aproximadamente \$ 8.3 millones por 100.000 mujeres examinadas con un incremento de 589.3 años de vida ajustados por calidad. Resultados similares fueron obtenidos por Dosiu y col. utilizando un modelo de cribado diferente⁽²²⁾.

4. CONCLUSIONES

La presencia de hormonas maternas es de suma importancia para el desarrollo psiconeurológico fetal y el curso normal de la gestación. Efectuar un tamizaje para hipotiroidismo a pacientes en edad reproductiva es aún motivo de controversia, siendo para algunos autores importante la evaluación de las mujeres con factores de riesgo. Existe evidencia de que el tratamiento con Levotiroxina disminuiría los resultados adversos en el binomio madre-feto ^{(3) (16) (18) (24)}.

El cribado sistemático del hipotiroidismo en etapas tempranas del embarazo puede ser productivo, incluso en el HSC. En el caso de aplicar el tamizaje, es importante que este sea en la primera visita prenatal, preferiblemente en el primer trimestre, para de esta forma poder instaurar un tratamiento en forma precoz ⁽²⁰⁾.

Mientras que es aceptado que el hipotiroidismo manifiesto debe recibir tratamiento durante la gestación, en cuanto al HSC, si bien hay estudios, la relación daño-beneficio no está bien establecida ⁽⁹⁾. Aunque no hay consenso en cuando tratar o no el HSC, las posibles complicaciones constituyen una situación tentadora. Esto debe ser valorado con cautela descartando la existencia de contraindicaciones para el tratamiento ⁽²⁾. Por otra parte, diversos autores recomiendan la realización del tratamiento con Levotiroxina en pacientes embarazadas con anticuerpos anti-TPO positivos ya que han demostrado aumentar el riesgo de complicaciones en el binomio madre-feto ⁽⁸⁾.

Los autores a favor del tratamiento del HSC con levotiroxina en embarazadas, atribuyen esta recomendación a que ésta no presentaría efectos adversos cuando se indica en una dosis apropiada. Por otra parte, los autores en contra del tratamiento refieren que los datos no revelan un beneficio significativo ⁽²⁴⁾.

De todas formas continúa siendo tema de controversia la realización de un screening universal de hipotiroidismo. Como ya fue mencionado, esta patología cursa de manera silenciosa en un alto porcentaje de casos, incluso en aquellas pacientes sin factores de riesgo, como quedó demostrado en el estudio realizado por Vaidya. Esto hace que resulte contradictorio que no se avale el screening universal de hipotiroidismo subclínico durante el embarazo, cuando sí se reconocen sus efectos y se avala su tratamiento. Distintos estudios llevados a cabo en Polonia, China y en Boston, posteriores al realizado por Vaidya, concluyen también que el screening realizado únicamente en poblaciones de riesgo dejaría sin diagnóstico a un importante número de pacientes portadoras de hipotiroidismo subclínico o asintomático ^{(25) (26) (27) (28)}.

A la hora de poner en práctica el screening de HSC en el embarazo se tendría que tener en cuenta los costos que esto conllevaría. Como fue mencionado previamente, en el estudio de Thung y col. se comprobó que el screening es costo-efectivo a largo plazo ⁽²²⁾.

En la actualidad, en Uruguay según el Manual para la Atención a la Mujer en el Proceso de Embarazo, Parto y Puerperio del Ministerio de Salud Pública la TSH no forma parte de las rutinas obligatorias del embarazo ⁽²⁹⁾. Si bien se ha priorizado la realización de un screening de hipotiroidismo congénito neonatal a través de la medición de la TSH. Se considera que parecería oportuno realizar también el screening del HSC en las pacientes con deseos conceptuales o las gestantes (especialmente en el primer trimestre) en vistas a la evidencia que sugiere cambios irreversibles que se producen en esta etapa.

Previo a implementar un screening a nivel poblacional sería necesario establecer un rango de TSH normal trimestre-específico, el cual aún se encuentra en discusión mundialmente. En nuestro medio sería importante la realización de estudios para definir estos rangos en las mujeres uruguayas, con los cuales no se cuenta hasta la fecha.

5. Referencias bibliográficas

- 1- Ferreras, Rozman. Enfermedades de la glándula tiroides. En: ELSEVIER. Medicina Interna, edición XVII. España-Barcelona: Travessera de Gràcia, 17-21. Año 2012
- 2- Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. MY, Rodríguez Fernández L, Cruz Hernández J, Turcios Tristá S, Yanes Quesada MÁ. Revista cubana de endocrinología. [Internet]. Vol. 20, Revista Cubana de Endocrinología. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas; 1990 [cited 2017 Oct 13]. 0-0 p. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532009000200006
- 3- Macchia CL, Sánchez-Flórez JA. Hipotiroidismo en el embarazo. Rev Colomb Obstet Ginecol. 2007;58(4):316–21.
- 4- David H, Botina G, Córdoba Ramírez N, Alfonso C, Barrera B. Diagnóstico y tratamiento de los trastornos tiroideos durante el embarazo: un enfoque para el cuidado integral del binomio madre-hijo. 2013 [cited 2017 Oct 13];26(2):172–84. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/iat/v26n2/v26n2a06.pdf>
- 5- Speroff L, Glass R, Kase N. Endocrinología ginecológica e infertilidad. 6ª Edición. 2000. Cap 20. Tiroides y reproducción.
- 6- Ochoa OR. Enfoque y manejo de la embarazada hipotiroidea. Rev Colomb Obstet Ginecol [Internet]. 1998 Dec 31 [cited 2017 Oct 13];49(4):207–16. Available from: <https://revista.fecolsog.org/index.php/rcog/article/view/1072>
- 7- Carolina Barranco M, Alberto López A, Darío Gallard Dra Silvana Griselda Fernández F. TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO DURANTE EL EMBARAZO. 2007 [cited 2017 Oct 13]; Available from: https://med.unne.edu.ar/revista/revista171/5_171.pdf
- 8- Vivas CA, Cárdenas JS, Cardozo SM, Carvajal-Canizales K, Cifuentes JC. Revisión de tema HIPOTIROIDISMO Y RIESGO DE ABORTO Hypothyroidism and risk of miscarriage. Rev Colomb Obstet Ginecol [Internet]. 2009 [cited 2017 Oct 13];60(2):179–86. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcog/v60n2/v60n2a09.pdf>
- 9- McNeil AR, Stanford PE. Reporting Thyroid Function Tests in Pregnancy. Clin Biochem Rev [Internet]. 2015 Nov [cited 2017 Oct 13];36(4):109–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26900190>
- 10- Córdoba Ramírez N, David H, Botina G, Alfonso C, Barrera B. Cambios fisiológicos de la función tiroidea en el embarazo: bases para la interpretación de las pruebas tiroideas. 2013 [cited 2017 Oct 13];26(2):185–96. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/iat/v26n2/v26n2a07.pdf>
- 11- Rodríguez MS, San CA, Aguilar VA De. Influencia de la hipotiroxinemia materna

- durante la gestación sobre el desarrollo psicomotor HYPOTHYROXINAEMIA DURING PREGNANCY. 2008;69(5):420–5.
- 12- Diagn H. Patología tiroidea y gestación. *Progresos Obstet y Ginecol* [Internet]. 2005;48(3):154–63. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-progresos-obstetricia-ginecologia-151-articulo-patologia-tiroidea-gestacion-13072869>
 - 13- EMN [Internet]. Buenos Aires, Argentina: Scarone. S. ; [25 de noviembre de 2015; 11 de octubre de 2017]. Disponible en:
<http://tuendocrinologo.com/site/endocrinologia/tiroides/hipotiroidismo/hipotiroidismo-clinico-y-subclinico.html>
<http://tuendocrinologo.com/site/endocrinologia/tiroides/hipotiroidismo/hipotiroidismo-clinico-y-subclinico.html> Recuperado a partir de:
 - 14- Tng EL. The debate on treating subclinical hypothyroidism. *Singapore Med J* [Internet]. 2016 Oct [cited 2017 Oct 13];57(10):539–45. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27779276>
 - 15- Brabant G, Peeters RP, Chan SY, Bernal J, Bouchard P, Salvatore D, et al. Management of subclinical hypothyroidism in pregnancy: are we too simplistic? *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2017 Oct 13];173(1):P1–11. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25650404>
 - 16- Maraka S, Ospina NMS, O’Keeffe DT, Espinosa De Ycaza AE, Gionfriddo MR, Erwin PJ, et al. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid* [Internet]. 2016 Apr [cited 2017 Oct 13];26(4):580–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26837268>
 - 17- Porterfield SP. Vulnerability of the developing brain to thyroid abnormalities: Environmental insults to the thyroid system. *Environ Health Perspect*. 1994;102(SUPPL. 2):125–30.
 - 18- Morreale de Escobar G, Jesús Obregón M, Escobar del Rey F. Is Neuropsychological Development Related to Maternal Hypothyroidism or to Maternal Hypothyroxinemia? ¹. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2000 Nov [cited 2017 Oct 13];85(11):3975–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11095417>
 - 19- Blumenthal NJ, Eastman CJ. Beneficial Effects on Pregnancy Outcomes of Thyroid Hormone Replacement for Subclinical Hypothyroidism. *J Thyroid Res* [Internet]. 2017 [cited 2017 Sep 10];2017:4601365. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28286688>
 - 20- Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal Thyroid Deficiency during Pregnancy and Subsequent Neuropsychological Development of the Child. *N Engl J Med* [Internet]. 1999 Aug 19 [cited 2017 Sep 10];341(8):549–55. Available from:
<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199908193410801>

- 21- Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017;
- 22- Lazarus JH. Screening for Thyroid Dysfunction in Pregnancy: Is It Worthwhile? *J Thyroid Res* [Internet]. 2011;2011:1–4. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/jtr/2011/397012/>
- 23- Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, et al. Detection of Thyroid Dysfunction in Early Pregnancy: Universal Screening or Targeted High-Risk Case Finding? *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2007 Jan [cited 2017 Oct 13];92(1):203–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17032713>
- 24- Stagnaro-Green A. Subclinical hypothyroidism and pregnancy: the intersection of science, the art of medicine, and public health policy. *Eur Thyroid J* [Internet]. 2014 Jun [cited 2017 Oct 13];3(2):73–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25114870>
- 25- Wang W, Teng W, Shan Z, Wang S, Li J, Zhu L, et al. The prevalence of thyroid disorders during early pregnancy in China: the benefits of universal screening in the first trimester of pregnancy. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2011 Feb 1 [cited 2017 Oct 13];164(2):263–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21059864>
- 26- Institute of Agricultural Medicine (Poland) B, Zakościelna K, Baszak-Radomańska E, Pyzik A, Nowakowski A. *Annals of agricultural and environmental medicine : AAEM*. [Internet]. Vol. 18, *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. Institute of Agricultural Medicine; 2011 [cited 2017 Oct 13]. 375-379 p. Available from: <http://www.aaem.pl/Universal-screening-as-a-recommendation-for-thyroid-tests-in-pregnant-women,71716,0,2.html>
- 27- Chang DLF, Leung AM, Braverman LE, Pearce EN. Thyroid Testing during Pregnancy at an Academic Boston Area Medical Center. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 Sep [cited 2017 Oct 13];96(9):E1452–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21715539>
- 28- Horacek J, Spitalnikova S, Dlabalova B, Malirova E, Vizda J, Svilias I, et al. Universal screening detects two-times more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high-risk case finding. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2010 Oct 1 [cited 2017 Oct 13];163(4):645–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20682632>
- 29- Fiol V., Putti F., Gorgoroso M., Pons C., Aguirre R. *GUÍAS EN SALUD SEXUAL Y REPRODUCTIVA: MANUAL PARA LA ATENCIÓN A LA MUJER EN EL PROCESO DE EMBARAZO, PARTO Y PUERPERIO*. [Internet]. Uruguay: 2014 [citado 11 de octubre de 2017]. Disponible en: <http://www.mysu.org.uy/wp-content/uploads/2014/11/2014-Manual-Atenci%C3%B3n-Embarazo-Parto-y-Puerperio.pdf>

6. ANEXOS

6.1. Anexo 1

Ley N° 12.936

BOCIO ENDEMICO

SE FACULTA AL PODER EJECUTIVO PARA PROHIBIR LA VENTA DE SAL COMUN EN LOS DEPARTAMENTOS DONDE SE CONSTATE EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD, CON LA FINALIDAD DE IMPONER EL USO DE LA SAL YODADA PARA LA DIETA HUMANA.

El Senado y la Cámara de Representantes de la República Oriental del Uruguay, reunidos en Asamblea General,

DECRETAN:

Artículo 1°.

Facúltase al Poder Ejecutivo para prohibir la venta de sal común de cualquier tipo y sus sucedáneos, así como para limitar y reglamentar el tráfico de estos productos en los departamentos donde a inicio del Ministerio de Salud Pública lo requiera el desarrollo del bocio endémico, con la finalidad de imponer en ellos el uso de la sal yodada para la dieta humana, dosificada de acuerdo a las normas técnicas que establezca el citado Ministerio.

A los efectos de lo dispuesto en el párrafo anterior, se requerirá el asesoramiento de la Comisión de Estudios sobre el Bocio, del Ministerio de Salud Pública.

Artículo 2°.

El Ministerio de Salud Pública dispondrá que por intermedio de sus dependencias en todo el territorio de la República, se realicen encuestas, exámenes y estudios sobre el desarrollo del bocio endémico en la población. La División de Higiene tomará a su cargo el unificar estos resultados.

Artículo 3°.

El Poder Ejecutivo adoptará las medidas conducentes. a regular los precios y a mantener los abastecimientos y distribución normales de la sal yodada, en la forma establecida por la ley N° 10.940, de 19 de setiembre de 1947, pudiendo autorizar al Consejo Nacional de Subsistencias para efectuar, con cargo a su capital de giro, las importaciones, compras y operaciones que fueren necesarias.

Artículo 4°.

Las infracciones a los reglamentos y disposiciones de orden técnico que se dicten ejerciendo las facultades otorgadas por el artículo 1°, se sancionarán con multas de \$ 100.00 que se aumentarán al doble en caso de reincidencia. El 50 % de la multa se entregará al o a los inspectores actuantes y el resto se verterá en los fondos del Ministerio de Salud Pública.

El Ministerio de Salud Pública, sin perjuicio de sus propias atribuciones, acordará con los Concejos Departamentales la forma de colaboración que prestará la autoridad municipal para coadyuvar en las funciones de Policía higiénica que le confieren las leyes vigentes.

A los electos de la comprobación de las infracciones, imposición de las multas y ejecución judicial de las mismas, se aplicarán en lo que fueren pertinentes las disposiciones de la ley N° 10.490, de 19 de setiembre de 1947.

Las multas se impondrán por el Ministerio de Salud Pública y su ejecución judicial se hará por el Fiscal Letrado Departamental que corresponda.

Artículo 5°.

Las infracciones a los reglamentos que se expidan en virtud del artículo 3° de esta ley, se sancionarán de acuerdo con lo establecido en las leyes números 10.940, de 19 de setiembre de 1947, y 11.601, de 18 de octubre de 1950.

Artículo 6°.

El Poder Ejecutivo reglamentará la presente ley.

Artículo 7°.

Comuníquese, etc.

Sala de Sesiones de la Cámara de Representantes, en Montevideo, a 26 de octubre de 1961.

WALTER R. SANTORO,

Vicepresidente.

G. Collazo Moratorio,

Secretario.

MINISTERIO DE SALUD PUBLICA.

Montevideo, 9 de noviembre de 1961.

Cúmplase, acúsese recibo, comuníquese, publíquese e insértese en el Registro Nacional de Leyes y Decretos.

Por el Consejo:

HAEDO.

APARICIO MENDEZ.

Manuel Sánchez Morales,

Secretario.