



## Facultad de Enfermería

*Trabajo de  
fin de grado*

**Estudio de la relación entre  
la enfermedad hipotiroidea  
materna y el  
desenvolvimiento de  
trastornos en el  
neurodesarrollo infantil**

Andrea Fontán Fernández

**Grado en Enfermería**

**Junio 2022**



FACULTADE DE ENFERMARÍA

**UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA**

**Grao en Enfermaria**

O Proxecto de Fin de Grao titulado “Estudio de la relación entre la enfermedad hipotiroidea materna y el desenvolvimiento de trastornos en el neurodesarrollo infantil” foi , realizado por o/a abaixo asinante.

Santiago de Compostela, de mayo de 2022

O/a alumno/a,

Fdo.: Andrea Fontán Fernández

Vº Bº

O/A titor/a

Fdo.: María Mercedes González Peteiro

Vº Bº

O/Cotutor

Carlos Rodríguez Abad

## ÍNDICE

<i>Resumen</i> .....	<i>i</i>
<i>Resumo</i> .....	<i>ii</i>
<i>Abstract</i> .....	<i>iii</i>
<i>Tabla abreviaturas</i> .....	<i>iv</i>
<i>Introducción</i> .....	<i>1</i>
<i>Justificación</i> .....	<i>3</i>
<i>Objetivos</i> .....	<i>4</i>
<i>Principal</i> .....	<i>4</i>
<i>Secundarios</i> .....	<i>4</i>
<i>Material y métodos</i> .....	<i>5</i>
<i>Fuentes de obtención de datos</i> .....	<i>5</i>
<i>Estrategia de búsqueda</i> .....	<i>6</i>
<i>Selección de artículos</i> .....	<i>6</i>
<i>Diagrama de flujo</i> .....	<i>7</i>
<i>Resultados</i> .....	<i>8</i>
<i>Objetivo principal</i> .....	<i>8</i>
<i>Objetivos secundarios</i> .....	<i>11</i>
<i>Discusión</i> .....	<i>16</i>
<i>Conclusión</i> .....	<i>20</i>
<i>Bibliografía</i> .....	<i>21</i>
<i>Anexos: tabla resumen artículos revisión</i> .....	<i>25</i>

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Prevalencia de las distintas disfunciones tiroideas en ambos sexos en función de la edad .....	3
Figura 2: Distribución de las comarcas de Galicia en función de que el porcentaje de los niños con TSH>5 mUI/L sea inferior o no al 4% en el periodo 2013-2017 .....	4
Figura 3: Diagrama de flujo .....	7
Figura 4: Asociación entre la concentración materna de tiroxina libre y la morfología cerebral de la descendencia .....	8
Figura 5: Resonancia magnética cerebral con corte sagital que expone la localización del Cuerpo Caloso y su estructura anatómica – Elaboración propia a partir de imagen extraída de Research Gate .....	9
Figura 6: Asociación entre las condiciones de la tiroides materna y el riesgo de trastorno del espectro autista (TEA) en la progeñie, ya sea a través de la relación causal de las concentraciones de hormonas tiroideas (A), o bien a través de un factor alternativo que actuaría sobre ambas variables (B).....	9

## RESUMEN

**Introducción:** la patología tiroidea constituye una de las disfunciones más frecuentes en España y una de las principales alteraciones endocrinas durante el periodo gestacional. Entre ellas, destaca el hipotiroidismo, cuyo tratamiento se basa en retomar la producción normal de la glándula a través de la toma de levotiroxina. Durante el embarazo, existe un aumento de necesidades y una importante transferencia hormonal a nivel placentario, clave para el desarrollo cerebral fetal.

**Justificación:** el número de mujeres tratadas de hipotiroidismo aumenta al inicio de la maternidad. Conocida la susceptibilidad de la síntesis tiroidea en estas patologías, es importante el conocimiento de un oligoelemento en la producción de estas hormonas; el yodo. Aunque su consumo experimentó una mejoría, podría ser deficitario.

**Objetivos:** se pretende conocer la veracidad de la relación entre hipotiroidismo materno y el desenvolvimiento de trastornos en el neurodesarrollo fetal, así como el papel del yodo y la utilidad clínica del tratamiento con levotiroxina en la prevención de estas disfunciones cognitivas.

**Metodología:** se inicia una revisión bibliográfica de la evidencia publicada por 22 artículos en los últimos 8 años.

**Resultados:** en relación con los objetivos planteados, se manifiesta cierta controversia entre la bibliografía seleccionada.

**Discusión y conclusión:** existe asociación entre la disfunción hipotiroidea materna con el desesenvolvimiento de trastornos en el neurodesarrollo infantil, fundamentados por cambios cerebrales evidenciables, desconociendo si esto se debe a niveles anormales de tiroxina libre, o bien a una variable ajena, pero relacionada con ambos factores. Se justifica la suplementación con yodo en una situación de deficiencia severa debido a su efecto a nivel cognitivo, pero se mantiene incierta su eficacia en casos de yododeficiencia leve y moderada. En cuanto al tratamiento con levotiroxina, se concluye una mejoría de la función tiroidea, aunque no a nivel cognitivo, derivada de la normalización de los niveles de estas hormonas.

**Palabras clave:** hipotiroidismo, hipotiroismo subclínico, hormonas tiroideas, embarazo, descendencia, neurodesarrollo, función cognitiva, suplementos de yodo, levotiroxina.

## RESUMO

**Introdución:** a patoloxía tiroidea constitúe unha das disfuncións máis frecuentes en España e unha das principais alteracións endocrinas durante o período xestacional. Entre elas, destaca o hipotiroidismo, cuxo tratamento se basea en retomar a produción normal da glándula mediante a toma de levotiroxina. Durante o embarazo, existe un aumento de necesidades e unha importante transferencia hormonal a nivel placentario, clave para o desenvolvemento cerebral fetal.

**Xustificación:** o número de mulleres tratadas de hipotiroidismo aumenta ao inicio da maternidade. Coñecida a susceptibilidade da síntese tiroidea nestas patoloxías, é importante o coñecemento dun oligoelemento na produción destas hormonas; o iodo. Aínda que o seu consumo experimentou unha mellora, podería ser deficitario.

**Obxectivos:** preténdese coñecer a veracidade da relación entre a disfunción hipotiroidea materna e a aparición de trastornos no neurodesenvolvemento fetal, así como o papel do iodo na prevención destas patoloxías e a utilidade clínica do tratamento con levotiroxina no impacto destas disfuncións cognitivas.

**Metodoloxía:** iníciase unha revisión bibliográfica da evidencia publicada por 22 artigos nos últimos 8 anos.

**Resultados:** en relación cos obxectivos plantexados, maniféstase certa controversia entre a bibliografía seleccionada.

**Discusión e conclusión:** existe asociación entre a disfunción hipotiroidea materna coa aparición de trastornos no neurodesenvolvemento infantil, fundamentados por cambios cerebrais evidenciados, descoñecendo se isto se debe a niveis anormais de tiroxina libre, ou ben a unha variable allea, pero relacionada con ámbolos dous factores. Xustifícase a suplementación con iodo nunha situación de deficiencia severa debido ao seu efecto a nivel cognitivo, pero mantense incerta a súa eficacia nun escenario de iododeficiencia leve e moderada. En canto ao tratamento con levotiroxina, conclúese unha mellora da función tiroidea, aínda que non a nivel cognitivo, derivada da normalización dos niveis destas hormonas.

**Palabras clave:** hipotiroidismo, hipotiroismo subclínico, hormonas tiroideas, embarazo, descendencia, neurodesenvolvemento, función cognitiva, suplementos de iodo, levotiroxina.

## ABSTRACT

**Introduction:** thyroid pathology is one of the most frequent dysfunctions in Spain and one of the main endocrine disorders during the gestational period. Among them, hypothyroidism stands out, whose treatment is based on resuming the normal production of the gland through the taking of levothyroxine. During pregnancy, there is an increase in needs and a significant hormonal transfer at the placental level, key to fetal brain development.

**Justification:** the number of women treated for hypothyroidism increases at the beginning of maternity. Known the susceptibility of thyroid synthesis in these pathologies, it is important to know a trace element in the production of these hormones; iodine. Although its consumption experienced an improvement, it could be deficient.

**Objectives:** to know the veracity of the relationship between maternal hypothyroid dysfunction and the onset of disorders in fetal neurodevelopment, as well as the role of iodine in the prevention of these pathologies and the clinical utility of levothyroxine treatment in the impact of these cognitive dysfunctions.

**Methodology:** a bibliographic review of the evidence published by 22 articles in the last 8 years is initiated.

**Results:** in relation to the objectives set, there is some controversy among the selected bibliography.

**Discussion and conclusion:** the association between maternal hypothyroid dysfunction and the onset of disorders in childhood neurodevelopment, based on evident brain changes, is confirmed, unknowing whether this explanation is due to abnormal levels of free thyroxine, or a foreign variable, but related to both factors. Iodine supplementation is justified in a situation of severe deficiency due to its effect at the cognitive level, but its effectiveness remains uncertain in a mild and moderate iodine deficiency scenario. Regarding the treatment with levothyroxine, an improvement in thyroid function is concluded, although not at the cognitive level, derived from the normalization of the levels of these hormones.

**Keywords:** hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, thyroid hormones, pregnancy, offspring, neurodevelopment, cognitive function, iodine supplements, levothyroxine.

## TABLA ABREVIATURAS

TRH	Thyrotropin Releasing Hormone / Hormona Liberadora de Tiroxina
TSH	Thyroid Stimulating Hormone / Hormona Estimulante de la Tiroides
T3	Triyodotironina
T4	Tiroxina
Tg	Tiroglobulina
LDL	Low-Density Lipoprotein / Lipoproteínas de Baja Densidad
Lt4	Levotiroxina
mUI/L	Miliunidades Internacionales por Litro
TPOAb	Anti-thyroid Peroxidase Antibodies / Anticuerpos Antiperoxidasa Tiroidea
HCG	Human Chorionic Gonadotropin / Hormona Gonadotropina Coriónica Humana
TDAH/ADHD	Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad/ Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder
DM	Diabetes Mellitus
OMS	Organización Mundial de la Salud
TEA/ASD	Trastorno del Espectro Autista / Autism Spectrum Disorder
FSPOG	Federação das Sociedades Portuguesas de Obstetrícia e Ginecologia
CI	Cociente Intelectual
T4I	Tiroxina libre
CC	Cuerpo Calloso
SWAN	The Strengths and Weaknesses of ADHD Symptoms and Normal Behavior Scale / Escala de las Fortalezas y Debilidades de los Síntomas del TDAH y del Comportamiento Normal

V	Volumen
VT	Volumen Tiroideo
HSG	Hipotiroidismo Subclinico Gestacional
HT	Hormonas Tiroideas
ATA	American Thyroid Association / Asociación Tiroidea Americana
CIR	Crecimiento Intrauterino Restringido
Mcg	Microgramo
IUC	Urinary Iodine Concentration
µg/L	Microgramos por litro
UI/Creat	Urinary Iodine to Creatinine Ratio / Cociente Yodo/Creatinina
Mg	Miligramo
SGTF	Suboptimal Gestational Thyroid Function / Función Tiroidea Gestacional Subóptima
GTF	Normal Gestational Thyroid Function / Función Tiroidea Gestacional Normal

## INTRODUCCIÓN

La patología de la tiroides es una enfermedad con un gran impacto a nivel nacional y autonómico, constituyendo la segunda patología más frecuente durante el curso de la gestación, seguida de la Diabetes Mellitus. El eje hipotálamo-hipofisario es el centro de referencia en cuanto al control de la regulación hormonal, de esta forma, concentrando el interés en el ámbito tiroideo, la liberación de la hormona liberadora de tiroxina (TRH) a nivel del hipotálamo, conduce a la secreción de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) y, con ello, la síntesis de las hormonas tiroideas triyodotironina (T3) y tiroxina (T4) en las células foliculares de la glándula tiroidea.

En la disfunción tiroidea existen múltiples afecciones, siendo las más prevalentes: el hipertiroidismo, el hipotiroidismo y el cáncer de tiroides. Mientras que en el hipertiroidismo existe una sobrefunción de la tiroides, en el hipotiroidismo, la glándula sería hipoactiva, y es generalmente debida a una tiroiditis crónica autoinmune (la enfermedad de Hashimoto) en los países con buen aporte de yodo, y a una deficiente ingesta en aquellos insuficientes (caracterizada por la existencia de anticuerpos para la tiroperoxidasa y la tiroglobulina, con una marcada infiltración de linfocitos T citotóxicos en la glándula que destruyen las células foliculares). Es el hipotiroidismo la patología de este campo más frecuente a nivel nacional.

El hipotiroidismo puede clasificarse en: primario, que puede ser clínico o subclínico (tratándose esta última de la forma más común de la enfermedad) y el más frecuente; secundario, caracterizado por una disminución de la síntesis de TSH por la adenohipófisis; o bien terciario, debido a un déficit en la secreción de TRH por una alteración hipotalámica o lesión del tallo hipofisario.

La complejidad diagnóstica se halla en la forma subclínica, la patología más frecuente en el embarazo dentro de la disfunción tiroidea (2-6% de los casos), pues se trata de un paciente asintomático, cuya única evidencia de enfermedad residiría en niveles anormalmente elevados de TSH, mientras se conserva la normalidad en los valores de las hormonas tiroideas, aunque también puede cursar con distimia o depresión, o incluso hipercolesterolemia con alto LDL.

Por otra parte, nos encontramos con otra situación, menos frecuente, que se presentaría en 0,2-0,5% de las gestantes, y en este escenario se presenta un elevado nivel de TSH, junto con una disminución de la síntesis de hormonas tiroideas t3 y t4, es decir, la versión clínica de la enfermedad, generalmente acompañada de síntomas tales como el aumento de peso, cansancio y debilidad, somnolencia, piel seca, fría y pálida e hipotensión y bradicardia, entre

otras. La explicación sería que la incapacidad en la función de la tiroides para la secreción hormonal, provocaría que, mediante una acción retroalimentativa, aumentase la secreción de TSH ante la detección de una situación de insuficiencia hormonal.

El tratamiento del hipotiroidismo clínico se basa en retomar la producción normal de la glándula a través de la toma de levotiroxina (t4) en ayunas 30,60 min antes del desayuno, dándose la opción de comenzar el tratamiento a dosis completa (1,6-1,7 microgramos por kilo por día), o bien dosis pequeñas, en función de la gravedad de la enfermedad, la edad o el padecimiento de patologías concomitantes, que se irán aumentando progresivamente cada 2-4 semanas hasta alcanzar la dosis adecuada a los 3 meses (al mismo tiempo que se irán comprobando los niveles de TSH). En este escenario, la afección se constituye como crónica, con lo que el tratamiento se instauraría de por vida.

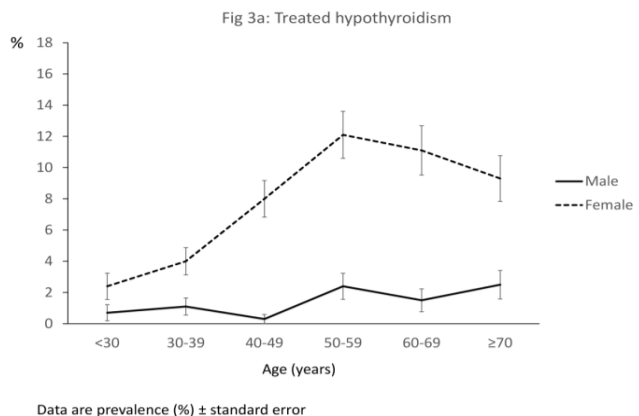
En cuanto al hipotiroidismo subclínico, se trata a aquellos pacientes con antecedentes de enfermedad tiroidea cuando la TSH sea superior a 4-5 mUI/L y, en caso contrario, cuando la TSH sea > 10 mUI/L y, en casos donde los valores estén entre una y otra categoría, se trata en función de la presencia de síntomas y de la edad, preferentemente a los menores de 70 años. Este tratamiento se establecerá en caso de que la persona presente niveles elevados de TPOAb o factores de riesgo cardiovascular y diabéticos, entre otros. Siempre valorando en un periodo inferior a 8 semanas los valores de TSH concomitantes.<sup>1</sup>

Durante el período gestacional, existe un aumento fisiológico de necesidades debido al crecimiento de un nuevo organismo. Así, se estimula la producción de hormonas tiroideas (de t4 en gran medida) en un 50% por aumento de la HCG y del volumen tiroideo, así como un aumento del aclaramiento renal de yodo por incremento de flujo sanguíneo renal y filtración glomerular. De la misma forma, teniendo en cuenta la importancia del yodo para la síntesis de las hormonas tiroideas por parte del tiroides fetal, existe una importante transferencia hormonal a nivel placentario, donde existe un pico de t4I en el primer trimestre, clave para el desarrollo cerebral fetal<sup>2</sup>. El yodo es un elemento que necesita ingerirse a diario, pues no se almacena en el organismo. La fuente principal de yodo reside en la dieta, sobre todo en productos marítimos (pescado, marisco), productos lácteos y huevo. En el cuerpo humano, se localiza en forma de yoduro en la glándula y, gracias a la acción de la peroxidasa tiroidea, se convierte en yodo orgánico. Una pequeña parte circula por el líquido extracelular, un recolector de donde el yodo será captado por parte de la glándula, o bien, desde donde partirá hacia su eliminación a través de la orina (alredor del 90% del que se ingiere, incrementándose los porcentajes en la gestación).

Los valores de TSH se determinan a nivel de la primera consulta de embarazo, a las 4-8 semanas. El límite de referencia superior es de 2,5 mUI/L a nivel preconcepcional y durante el primer trimestre, y de 3 mUI/L durante el resto de esta etapa. En caso contrario, podríamos estar hablando de un hipotiroidismo que no se evidenciaría clínicamente; el subclínico. Es también importante tener en cuenta la positividad para anticuerpos tiroideos en sangre, en caso de que una mujer con hipotiroidismo subclínico y TPOAb positivos recibiría tratamiento con levotiroxina únicamente en caso de que tenga valores de TSH mayor al rango de referencia, o bien, mayor a 10.<sup>3</sup>

## JUSTIFICACIÓN

Según un estudio reciente, alrededor del 10% de la población española sufre algún tipo de disfunción tiroidea, patología en la que el colectivo femenino resalta por su especial susceptibilidad, convirtiéndose, de hecho, en una de las principales alteraciones endocrinas durante el período gestacional. Concretamente, el hipotiroidismo se ha convertido en la disfunción tiroidea más frecuente en los últimos años. El número de mujeres tratadas de hipotiroidismo aumenta de forma pronunciada a la edad de 30-39 años (figura 1<sup>4</sup>), un rango de edad donde situamos la edad media española de entrada a la maternidad.<sup>5</sup>



Data are prevalence (%) ± standard error

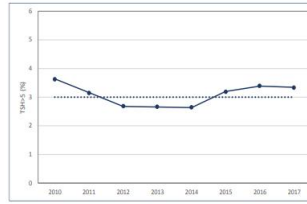
Figura 1: Prevalencia de las distintas disfunciones tiroideas en ambos sexos en función de la edad<sup>4</sup>.

Existe un estudio<sup>6</sup>, que expone que, aunque la nutrición de yodo en España sufrió una notable mejoría, solo una minoría de mujeres consumen alimentos ricos en él en la cantidad recomendada y, además, que el hecho de que nos encontremos en una zona con una adecuada yodación, no excluye que la nutrición de yodo por parte de las gestantes pueda ser deficitaria.

El mapa que se muestra a continuación (figura 2<sup>7</sup>) da a conocer que, mientras que la población yodo-suficiente en Galicia (según la OMS, aquella en la que menos del 3% presentara unos

niveles de TSH neonatal mayores a 5 mUI/L) se encuentra, generalmente, en zonas costeras, la población de interior es, mayoritariamente, yodo-deficiente. A grandes rasgos, se puede deducir que Galicia continúa sin poder aislarse del problema del déficit en la ingesta de yodo, pues la comunidad se presenta, en su mayoría, deficiente en este oligoelemento.

A figura amosa a porcentaxe anual de nenos cun valor da TSH superior a 5 mUI/l para o conxunto de Galicia no período 2010-2017, por ano.



O mapa amosa a distribución das comarcas de Galicia en función de que a porcentaxe de nenos con TSH > 5 mUI/l sexa inferior ou non ao 3%, no período 2013-2017.

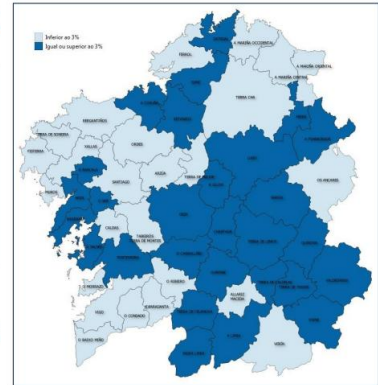


Figura 1: Distribución de las comarcas de Galicia en función de que el porcentaje de los niños con TSH > 5 mUI/L sea inferior o no al 4% en el período 2013-2017<sup>7</sup>.

No obstante, en el presente estudio se pretende esclarecer esta supuesta relación entre uno de las principales alteraciones endocrinas del embarazo y el desenvolvimiento de trastornos en el neurodesarrollo fetal, señalando el rol del yodo y la utilidad clínica del tratamiento con  $l_t4$  en la prevención de estas patologías.

## OBJETIVOS

### Principal

- Determinar si existe una relación verídica entre el déficit de T4 y el desenvolvimiento de trastornos en el neurodesarrollo fetal

### Secundarios

- Averiguar la necesidad de instaurar la administración de suplementos de yoduro potásico de forma rutinaria en lo que respecta a la prevención de estos trastornos.
- Valorar el impacto clínico del tratamiento con levotiroxina en la función cognitiva de la descendencia de gestantes hipotiroideas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión bibliográfica de la literatura existente, publicada entre enero de 2014 y enero de 2022, con el objetivo de responder a la siguiente pregunta de investigación: “¿Existe realmente una asociación entre el hipotiroidismo materno y el déficit en el neurodesarrollo infantil y, de ser así, sería de utilidad clínica el empleo de los suplementos de yodo, así como de la levotiroxina como tratamiento para reducir las posibilidades de este efecto sobre la función cognitiva?”.

### *Fuentes de obtención de datos*

Las bases de datos empleadas para la presente revisión bibliográfica han sido las siguientes: Pubmed, Chrocane Library y Google Académico. Asimismo, se decidió ganar amplitud en el campo de investigación con ayuda de buscadores como Endocrine Society y la FSPOG. Con el objetivo de delimitar los resultados se han utilizado tesauros MeSH, en inglés. Las palabras clave seleccionadas referentes a la población de estudio, han sido: *hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, pregnancy, offspring*. Las referentes a la intervención fueron: *neurodevelopment, cognitive function, thyroid hormones, iodine supplement y levothyroxine*.

Inicialmente, el trabajo se enfocó en en los efectos fetales que el hipotiroidismo materno causaba en la descendencia. Debido a la obtención de una extendida muestra de resultados, se decidió concretar la investigación a sus efectos en el neurodesarrollo fetal y, generalmente, en el acaecimiento de que el desarrollo psicomotor posterior de la descendencia se derive en un posible TDAH o TEA.

### *Criterios de inclusión y exclusión*

Para una búsqueda todavía más acotada, se propusieron diversos criterios de inclusión y exclusión, con motivo de reducir el ruido documental que se hallaba. Estos se presentan como:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Estudios realizados sobre la relación entre el hipotiroidismo clínico y el subclínico en la gestante y los trastornos en el neurodesarrollo infantil	Estudios realizados sobre los efectos del hipertiroidismo en los resultados infantiles
Estudios acerca de la efectividad de la suplementación con yodo y de la utilidad clínica de la levotiroxina en la función cognitiva de la descendencia	Estudios acerca de los resultados del hipotiroidismo materno en otros ámbitos que no incluyeran el neurodesarrollo fetal
Estudios de cualquier diseño metodológico,	Documentos que no pertenezcan a bases de datos

fundamentalmente artículos de revista originales	con criterios de fiabilidad
Estudios publicados en los últimos 8 años (enero 2014 – enero 2022) y actualmente en curso	Estudios publicados antes de enero de 2014
Estudios en español e inglés	Estudios en idiomas que no sean español o inglés
Ensayos realizadas en cualquier parte del mundo y principalmente en humanos	

### *Estrategia de Búsqueda*

Se realizó una primera búsqueda general en las bases de datos de Google Académico y Dialnet para obtener información general acerca de la pregunta de investigación en cuestión. A partir de los datos obtenidos, se tomó la decisión de precisar la búsqueda a los criterios de inclusión y exclusión anteriormente expuestos en la tabla, así como información complementaria obtenida de diversos protocolos de algunas instituciones y hospitales de referencia.

Posteriormente, se realizó la búsqueda a través de operadores booleanos AND, OR y NOT en las distintas bases de datos y buscadores que se citaron con anterioridad, resultando Google Académico como la página menos empleada para la redacción de la revisión y empleándola únicamente en aquellos ámbitos que sufrían de falta de información, acotando la búsqueda en todo caso a artículos de revista publicados desde el año 2014.

### *Selección de artículos*

Con la finalidad de responder a los objetivos planteados en el presente trabajo de revisión bibliográfica, se inició una búsqueda general de disfunción tiroidea y embarazo. Una vez comprobada la diversa literatura existente al respecto, se aplicaron los distintos criterios de inclusión y exclusión y se optó por realizar búsquedas avanzadas con los términos en inglés *hypothyroidism, thyroid hormones y pregnancy*, filtrando las distintas entidades de disfunción tiroidea a la forma hipotiroidea.

Una vez solucionada la búsqueda con respecto al objetivo principal, apareció la necesidad de buscar información con respecto a la suplementación con yoduro potásico para una adecuada prevención de este trastorno, el cual estaríamos relacionando con resultados adversos en la descendencia, utilizando en este caso palabras clave como *iodine supplement y pregnancy*.

A continuación, la búsqueda se centró en el objetivo secundario referente al impacto clínico del tratamiento con levotiroxina en la función cognitiva de la descendencia de gestantes hipotiroideas. Se utilizaron, en este caso, algunos de los artículos que se obtuvieron con las

búsquedas anteriores, además de complementar esos resultados con una nueva búsqueda mediante las palabras clave *hypothyroidism, cognitive function, offspring y levothyroxine*. Dada la obtención de resultados inconcluyentes y contradictorios en consideración a la forma subclínica de la enfermedad tiroidea, se tomó la iniciativa de añadir nuevas búsqueda a través de filtros con las palabra clave *subclinical hypothyroidism y pregnancy*, combinándola con aspectos acerca de su tratamiento (empleando la palabra clave *levothyroxine*).

*Diagrama de Flujo*



Figura 2: Diagrama de flujo

## RESULTADOS

### *Objetivo principal*

En torno al objetivo principal “*Determinar si existe una relación verídica entre el déficit de T4 y el desenvolvimiento de trastornos en el neurodesarrollo fetal*” se encontraron diversos artículos. De los seleccionados, 7 de ellos difieren en los resultados. A continuación, se muestran los diferentes enfoques de cada uno de ellos.

Korevaar TIM et al (2016)<sup>8</sup> decidieron evaluar la asociación entre el estado tiroideo materno y la morfología cerebral y el CI de su descendencia en una población presumiblemente yodosuficiente. Teniendo en mente posibles factores de confusión como la HCG y la TSH y t4l del propio feto, realizaron un estudio analizando los distintos valores de la función tiroidea, obteniendo las muestras de suero a una media de 13.2 semanas de gestación para su posterior medición.

Evidenciaron que, tanto niveles elevados como bajos de t4l, serían perjudiciales para la morfología cerebral de la descendencia y su CI, así como para la presentación de la materia gris y del volumen del cortex cerebral. De esta forma, observaron una cierta asociación en forma de una U invertida entre t4l y materia gris o volumen del cortex, independientemente de los resultados de la HCG, TPOAb y de la TSH del niño, evidenciando la asociación entre la disfunción tiroidea y el desarrollo neurocognitivo de la descendencia demostrada a través de los valores de la t4l, una imagen que se mantenía con los valores de estas hormonas en los rangos subclínicos de la enfermedad.

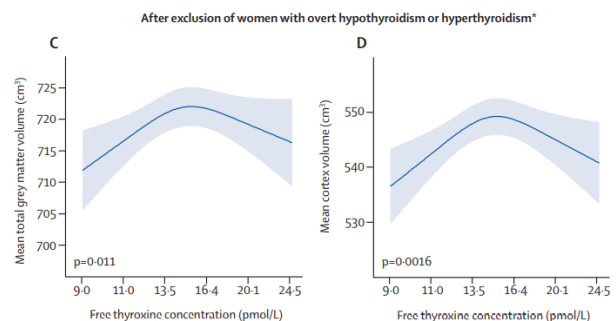


Figura 3: Asociación entre la concentración materna de tiroxina libre y la morfología cerebral de la descendencia<sup>8</sup>.

Samadi A et al (2015)<sup>9</sup> expusieron que una buena función tiroidea materna es requerida para el correcto neurodesarrollo fetal, puesto que la glándula fetal tiene un desenvolvimiento relativamente tardío. Dada la evidencia en los roedores, los autores de este artículo se propusieron analizar una supuesta relación entre el hipotiroidismo materno y sus efectos en el funcionamiento neuropsicológico y en la morfología del cuerpo calloso fetal.

Encontraron que, en comparación con aquellas madres eutiroides, la descendencia de las gestantes del grupo estudiado tenían una pequeña cara anterior del CC, con una parte

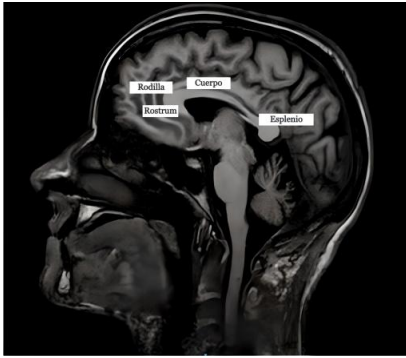


Figura 4: Resonancia magnética cerebral con corte sagital que expone la localización del Cuerpo Calloso y su estructura anatómica – Elaboración propia a partir de imagen extraída de Research Gate

posterior más grande. Por lo tanto, expondríamos un escenario cerebral caracterizado por un genu o rodilla más pequeña y un esplenio más grande, conservando la forma del CC. Y, aunque no encontraron correlación de su morfología con los valores de TSH, sí la encontraron con la duración del hipotiroidismo, existiendo una relación proporcional directa a los cambios del cuerpo calloso (cuanto más duraba, más pequeña era la parte anterior y más grande la posterior), además de una cierta relación con los resultados de las pruebas neuropsicológicas. Explicaron, además, que la relación de la deficiencia de HT con las anomalías del

cuerpo calloso podría estar mediada por una deficiente microarquitectura cortical que alteraría las proyecciones callosales.

En la misma línea de evidencia, el estudio estratificado de Rotem SR et al (2020)<sup>10</sup>, también expone una relación entre disfunción tiroidea y déficit en neurodesarrollo fetal, en concreto, el desarrollo de TEA, pero este déficit no sería explicado por la propia disfunción tiroidea, sino que por otras variables relacionadas, de forma que sería esta sentencia la que explicaría por qué no existiría una evidencia de los resultados del mismo. Además, esta relación no sería tan clara cuando se tratase de alteraciones de la función tiroidea menos severas, que sería la situación más frecuente, desamparando entonces un screening y tratamiento para la enfermedad cuyos resultados en CI, función cognitiva o comportamiento se posicionarían como no

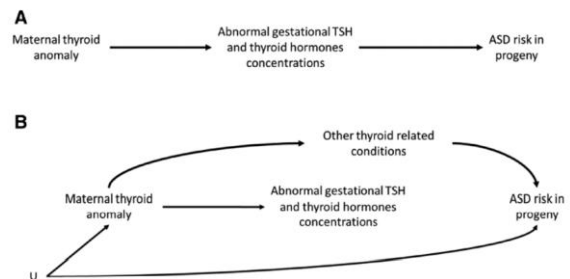


Figura 5: Asociación entre las condiciones de la tiroides materna y el riesgo de trastorno del espectro autista (TEA) en la progenie, ya sea a través de la relación causal de las concentraciones de hormonas tiroideas (A), o bien a través de un factor alternativo que actuaría sobre ambas variables (B)<sup>10</sup>.

ostensibles independientemente del momento de administración, constituyéndose la asociación entre diagnóstico de disfunción tiroidea y riesgo de autismo en el niño como “no suavizada por el uso de medicación de hormonas tiroideas”. Además, desmienten también el posible papel mediador de la TSH en esta relación, pues este riesgo de autismo se mantenía incluso con unos valores adecuados.

Así, este estudio sostiene que el riesgo de autismo puede ser causado o bien por otros efectos del hipotiroidismo que sean independientes de las concentraciones de hormonas tiroideas, o

bien por un factor x que aumenta tanto el riesgo de padecer hipotiroidismo en la madre como TEA en el niño.

Päkkilä F et al (2015)<sup>11</sup> situaron su estudio en una población yodosuficiente, en un país donde estaba instaurada la suplementación desde décadas atrás y reconocido por su alta ingesta en yodo. Se obtuvieron muestras de suero a las 10,7 semanas de gestación con una desviación de +-2,8 semanas, y las muestras de sus descendientes, a los 16 años de edad. Así, analizaron tirotropina, t4I y TPOAb, evaluando el rendimiento escolar de los niños a los 8 y 16 años de edad, ofreciendo también a esta edad un cuestionario con un instrumento de detección para el TDAH: el SWAN.

Las diferencias estadísticamente más relevantes en el rendimiento escolar se encontraron en la descendencia de la hipotiroxinemia materna y el HSG, así como en aquellos niños que padecían una propia disfunción tiroidea: los hipotiroxinémicos, los cuales similarían tener una cierta disfunción de la capacidad de aprendizaje, derivada de una función tiroidea propia anormal. Aún así, no relacionaron la disfunción tiroidea materna con mayores probabilidades de deficiencia intelectual grave del niño o limitación cognitiva leve, aunque ellos mismos reconocen no haber explorado *“posibles efectos menos sutiles de la disfunción tiroidea materna en el CI del niño”*.

Andersen SL et al (2018)<sup>12</sup>, analizando muestras de suero a una media de 9 semanas gestacionales (entre las semanas 5-19), valoraron los niveles de TSH y t4I a través de un inmunoensayo automatizado, encontrando cierta asociación del hipotiroidismo materno con el TEA en niños de madres que desconocían su disfunción tiroidea en el momento de extracción de la muestra. Sin embargo, no encontraron asociaciones de la afección tiroidea clínica con el TDAH.

Además, no observaron ninguna relación de los valores de t4I y TSH con el desarrollo de algún trastorno del neurodesarrollo, aunque sí encontraron cierta relación de una disminución de t4I con el desarrollo de TEA y TDAH, pero exclusivamente en niñas. Concluyeron el estudio evidenciando un cierto riesgo de desarrollar trastornos neuroevolutivos generalizados, como la epilepsia, el TEA y el TDAH como la consecuencia de padecer una función tiroidea anormal, aunque este riesgo diferiría en función del tipo de afección tiroidea y se modificaba en función de edad y sexo.

Liu Y et al (2018)<sup>13</sup> compararon los resultados de varios informes de estudios de cohortes que fueron previamente evaluados en función de su calidad. Los estudios en cuestión deberían investigar a mujeres sanas que padeciesen de HSG, teniendo como base los valores de

referencia para su diagnóstico que la ATA establece, y a su descendencia, en términos de crecimiento, cognición e inteligencia, a los 12 a 30 meses de edad. Se encontró, finalmente, una asociación significativa entre el hipotiroidismo clínico materno y el deterioro en el neurodesarrollo psicomotor, y entre el padecimiento de HSG con resultados de un desarrollo intelectual y motor infantil deficiente pero a corto plazo, además de la determinación del HSG como factor de riesgo para el CIR, el parto prematuro y sufrimiento fetal, como es conocido. Razón por la cual defienden un diagnóstico temprano que dirija una toma de decisiones, principalmente ante la elevación de los niveles de TSH y, en aspectos del tratamiento, descartan la utilidad de la terapia de reemplazo con hormonas tiroideas en el hipotiroidismo manifiesto, aunque se postule como indicado para el mismo.

Los resultados evidenciados por el meta análisis de Levie D et al (2018)<sup>14</sup> sentencian una relación verídica entre los valores disminuidos de la t4l con el deterioro del desarrollo neurológico, gracias a la obtención de un CI no verbal y verbal más bajos, informando de una falta de evidencia ante los resultados de los valores aumentados. Se analizaron los resultados de varias cohortes de nacimiento poblaciones prospectivas que analizaron el CI tanto verbal como no verbal de la descendencia de estas madres con resultados del neurodesarrollo de niños de hasta 8 años de edad. Se midieron muestras de suero alrededor de las semanas 11 y 13 de gestación, analizando los valores de t4l y TSH. A partir de estos análisis, se definieron los distintos tipos de disfunción tiroidea y se compararon dichos resultados con un grupo control de mujeres eutiroideas, donde descartaron la TSH como un buen marcador de la función tiroidea en el embarazo temprano debido a la supuesta depreciación de sus niveles tras la estimulación de la HCG sobre la tiroides, y donde descartaron el cribado de la t4l debido al desconocimiento de los beneficios del tratamiento con levotiroxina en la hipotiroxinemia, manteniendo la variable de yodación deficiente como un posible intermediario en la evidencia de resultados adversos en el desarrollo.

#### *Objetivos Secundarios*

En relación con el objetivo *“Averiguar la necesidad de instaurar la administración de suplementos de yoduro potásico de forma rutinaria en lo que respecta a la prevención de estos trastornos”*, se encontraron 8 artículos con diversos análisis del efecto de la suplementación materna con yodo durante el período gestacional, ante los cuales respondieron con múltiples observaciones y sus recomendaciones consecuentes.

Mendes Pereira C y Catarina Marques A (2014)<sup>15</sup> publicaron un artículo de revisión en la revista *Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica* de la Editorial Wiley, especialista en

obstetricia y ginecología, sustentando los fundamentos de su estudio en la carencia de yodo como la “*causa prevenible más importante de daño cerebral*”, como es mundialmente reconocido, recordando la ingesta recomendada por la OMS de 250 mcg al día de yodo en embarazadas y lactantes.

Otro estudio, un ensayo controlado aleatorizado de los Países Bajos liderado por Stoutjesdijk E et al (2018)<sup>16</sup>, llega a la conclusión de que los suplementos de 150 mcg de yodo podrían ser insuficientes, estudiando una muestra de población de mujeres gestantes a partir de la semana 20 de gestación a través de la suplementación de 150 µg al día de yodo, una dosis que, aunque aumentaría la mediana de UIC fue insuficiente para alcanzar valores mayores de 150 ug/L durante el embarazo, por lo que sugieren que la solución residiría en un aumento de las dosis de suplementación a administrar, o bien, comenzar dicha suplementación antes de la concepción para favorecer las reservas tiroideas.

Sin embargo, otro ensayo controlado aleatorizado por Asfaw A et al (2020)<sup>17</sup> comprobó que una buena educación en la nutrición con yodo, ajustándose a las necesidades de la población, sería una estrategia eficaz para mejorar la prevalencia de trastornos por deficiencia de yodo y la ingesta de sal yodada mediante el entrenamiento en la adquisición de nuevas actitudes.

Censi S et al (2019)<sup>18</sup> llevaron a cabo el estudio de una muestra de población con deficiencia en yodo de leve a moderada dada la conocida falta de evidencia acerca de los efectos de una deficiencia de este tipo, consistente en unas UIC de 50 a 150 µg/L, mediante un programa de profilaxis de yodo ofertado desde el primer trimestre. Se vio que la suplementación de yodo provocó un aumento tanto de la UIC, como de la la UI/Creat, si bien no significativos. No apreciaron ningún efecto negativo de la suplementación con yoduro a 225 µg/día en zonas con deficiencia de leve a moderada y tampoco se observaron variaciones de los valores de TSH de los recién nacidos de las madres suplementadas. Asimismo, detectaron que la suplementación de este oligoelemento prevendría la hiperestimulación tiroidea que el aumento de las demandas de yodo provoca, representada por las estadísticas de su grupo placebo en forma de un aumento en los niveles de Tg y del VT, puesto se pudo comprobar un descenso de los valores de Tg en el grupo suplementado. Además, pudieron comprobar como las que no recibían un suplemento permanecían deficientes a pesar del consejo médico dietético, por lo que recomiendan la suplementación a todas las mujeres embarazadas, ya que incluso este déficit podría estar relacionado con un mal rendimiento cognitivo.

Gowachirapant S et al (2017)<sup>19</sup>, partiendo de la base de que una deficiencia en yodo afectaría al CI infantil, decidieron evaluar el efecto de la suplementación con 200 µg de yodo diarios (una

media de las recomendaciones mundiales) en gestantes con yododeficiencia leve, en el neurodesarrollo del niño de 5 a 6 años de edad, pues en estas edades se estaría evaluando a un amplio dominio de funciones cognitivas, a diferencia de edades menores. Encontraron que *“la suplementación con yodo de las mujeres embarazadas que presentaban una deficiencia leve de yodo al inicio no afectó el desarrollo neurológico general del niño”*, con resultados similares a varios estudios que concluyeron resultados paralelos tanto para la deficiencia leve como la moderada. Vieron en esta práctica algo *“inofensivo pero injustificable”* en aquellas mujeres con una deficiencia en yodo leve que residían en países con programas de sal yodada y donde coincidían otros grupos de población presumiblemente yodosuficientes, ya que asumen que en una deficiencia leve de yodo, la gestante, de forma fisiológica, sería quien de llevar a cabo ciertos mecanismos a través de las reservas tiroideas de yodo y el aumento del aclaramiento renal del mismo para continuar con un embarazo sano. De hecho, en otro estudio, Verhagen NJE et al (2020)<sup>20</sup>, incluso aprecian en la suplementación de 200 µg de yodo diario un efecto depresor de las concentraciones maternas de tiroxina con nulos efectos acerca del desarrollo infantil.

El metaanálisis liderado por Levie D et al (2019)<sup>21</sup>, llegaba a la conclusión de que *“el feto es particularmente sensible al estado de yodo subóptimo en las primeras etapas del embarazo para un desarrollo óptimo del coeficiente intelectual verbal”*. Aún así, recuerdan que todavía existe una importante falta de evidencia acerca del efecto de la suplementación con yodo en el neurodesarrollo infantil, a gestantes residentes en zonas de deficiencia de yodo de leve e moderada. Sin embargo, apuntan a que estos resultados inconcluyentes podrían deberse a un inicio tardío de la suplementación y que es de relevancia científica llevar a cabo ensayos que comiencen la suplementación en el período clave del neurodesarrollo, constituyéndolo el primer trimestre de embarazo o incluso a nivel preconcepcional.

Alexander EK et al (2017)<sup>22</sup> expusieron una serie de recomendaciones acerca del diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tiroidea en embarazo y postparto basadas en un análisis de la información publicada al respecto y un replanteamiento del aconsejamiento clínico compartido con la población.

Estos autores encontraron, entre sus resultados, que la suplementación de las gestantes con deficiencia severa a nivel preconcepcional y en el embarazo temprano mejoraba el rendimiento cognitivo, así como la morbimortalidad neonatal e infantil, mientras que la suplementación en la deficiencia de leve a moderada, los resultados eran controversiales, aunque apuntan a que esto bien podría deberse a las dosis administradas incorrectas, o bien a un inicio tardío de la suplementación, impidiéndole así su efecto clave sobre el neurodesarrollo fetal. Por lo tanto, en

lo referente a este ámbito de atención al embarazo, exponen una serie de recomendaciones, de entre las que destacan que todas las mujeres embarazadas deben ingerir aproximadamente 250 µg de yodo al día a través de un cambio en las estrategias nacionales, que aquellas en situación de planificación deben complementar su dieta con un suplemento oral diario de 150 µg de yodo en forma de yoduro de potasio y que en aquellas zonas donde ni la yodación de la sal ni los suplementos diarios de yodo se puedan implementar, se administre una dosis de 400 mg de aceite yodado para mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil como medida de protección como estrategia a corto plazo. Asimismo, siempre teniendo en cuenta el umbral de la OMS, la cual estipula que una dosis superior a 500 µg sería excesiva para el embarazo.

Con respecto al segundo objetivo secundario “*Valorar el impacto clínico del tratamiento con levotiroxina en la función cognitiva de la descendencia de gestantes hipotiroideas*”, 8 artículos fueron seleccionados para la discusión del tema en cuestión, obteniéndose una pluralidad de resultados.

Casey BM et al (2017)<sup>23</sup> seleccionaron a aquellas mujeres denominadas como padecedoras de HSG, a las que se le administró 100 µg de  $I_t4$  diaria, y aquellas con  $t4I$  baja, considerándolas hipotiroxinémicas y siendo sujetos de la toma de 50 µg de esta hormona, evitando un tratamiento excesivo en aquellas que ya tenían, de por sí, una  $t4I$  baja. La terapia de reemplazo comenzó a una media de 16 semanas 4 días y 18 semanas gestacionales. De esta forma, en una población de estudio evidenciada como yodosuficiente y en quienes se cumplieron los objetivos de niveles de función tiroidea marcados antes de la primera mitad del embarazo (antes de 24 semanas de gestación), no encontraron diferencias significativas entre el CI de los hijos de aquellas madres tratadas y el de las que conformaban el grupo placebo. De hecho, en este estudio tampoco observaron efectos beneficiosos en otros resultados obstétricos y neonatales posteriormente a la toma del fármaco. Además, sustentan sus resultados en que aquellos estudios que habían encontrado un cierto efecto beneficioso en el tratamiento, podrían haber contado con unos criterios de selección para el HSG más coincidente para el hipotiroidismo clínico.

Zhou Q et al (2020)<sup>24</sup> llegan a la conclusión de que la falta de resultados puede deberse a un inicio del tratamiento presuntamente tardío. Por lo tanto, en este estudio prospectivo de cohortes, se analizan gestantes hipotiroideas tratadas con levotiroxina antes y después de la concepción (aproximadamente a las 8-14 semanas de gestación), no encontrándose diferencias entre ambos grupos. Sin embargo, sí se demostró que un tratamiento precoz (a nivel preconcepcional) sería beneficioso para la gestante, ya que aseguraría la normalización y el control de la función tiroidea antes y durante el embarazo temprano, período crucial en el

neurodesarrollo. Por lo tanto, desmienten que la levotiroxina administrada en el embarazo temprano se pueda perder ese período crucial del neurodesarrollo, ya que se estaría confirmando que ni en caso de ser administrada preconcepcionalmente se alterarían los resultados.

Para Hales C et al (2020)<sup>25</sup>, ni la disfunción tiroidea en la gestación ni un manejo óptimo del tratamiento influyen en el desarrollo de TDAH ni TEA en el niño, y además, subrayan la precaución a tener con la sobredosis del mismo, ya que reconocen un efecto bifásico de la t4l en el neurodesarrollo, relacionada negativamente con medidas de hiperactividad antes del tratamiento y positivamente después de la suplementación con 150 mcg lt4 diarios. En cuanto al hipotiroidismo clínico, observaron que los niños de esta madre, tanto en los grupos tratados como en los no tratados, tenían más conducta, puntuación en el cuestionario de TDAH y síntomas de hiperactividad que aquellas con función tiroidea normal. Concluyen claros beneficios en una detección precoz y tratamiento del hipotiroidismo clínico ayudarían al neurodesarrollo del niño, algo no tan evidente en el hipotiroidismo subclínico, por lo que se requeriría un mayor estudio de este aspecto y, sobre todo, recomiendan el screening de la función tiroidea, pero teniendo cuidado con el tratamiento excesivo, perjudicial. Además, se necesitan rangos de valores de referencia de TSH, t4l y t3 compartidos y para mujeres libre de autoanticuerpos tiroideos, en zonas yodo suficientes y sin antecedentes de enfermedad tiroidea.

Aunque Zhao L et al (2018)<sup>26</sup> carecen de evidencia acerca de sus efectos en la neurocognición, los resultados que obtuvieron fueron decisivos: las gestantes HSG que eran tratadas precozmente en el primer trimestre tenían menor riesgo de complicaciones que las no tratadas y las tratadas tardíamente, en las cuales las complicaciones fueron comparables. Además, se pudo observar que la positividad para TPOAb es presumiblemente asociada a eventos adversos en el embarazo y que estos sujetos serían ampliamente beneficiadas del tratamiento con lt4 incluso de forma tardía.

Nazarpour S et al (2018)<sup>27</sup> encontraron que, estableciendo el punto de corte de TSH para tratamiento en 4 mUI/L, sí se reducirían los eventos adversos del embarazo y esto se debe a que las concentraciones séricas de entre 2,5 a 4 mUI/L de TSH puede resultar en un tratamiento excesivo para mujeres eutiroideas, por eso se pone en duda la necesidad de mantener estos valores por debajo de 2,5. Mantienen que los resultados contrarios hallados por otros estudios serían explicables por diferentes puntos de corte para la TSH, así como la agrupación de gestantes positivas y negativas para TPOAb. Este estudio pudo comprobar que la administración de lt4 en TSH de 2,5 no tuvo ningún efecto.

Este mismo autor, junto con otro grupo equipo investigador<sup>28</sup>, realizó un ensayo aleatorizado en el que se estudia el impacto del tratamiento con  $l_t4$  en el desarrollo psicomotor de niños de 3 años de madres con disfunción tiroidea leve (HSG con o sin tiroiditis autoinmune). Encontraron una falta de evidencia del efecto de tratamiento en mujeres con SCH en el desarrollo psicomotor del niño, sobre todo en aquellos sin autoinmunidad o con TSH de menos de 2,5 mUI/L, ni resultados claros en la asociación de las formas subclínicas de hipotiroidismo con los trastornos del neurodesarrollo. Demuestran la falta de evidencia para recomendar un cribado universal para la HSG o la autoinmunidad tiroidea. Para ellos, la variable de yodación puede ser un importante factor de confusión a actuar y, da ahí, la falta de efecto completo del tratamiento con levotiroxina.

Hales C et al (2018)<sup>29</sup> concluyen que los resultados obtenidos en el estudio no han evidenciado ningún efecto de la suplementación con  $l_t4$  en mujeres con SGTF sobre el CI infantil a los 9 años. Para ellos, el tratamiento carece de efecto y no por la edad de la evaluación cognitiva o las dosis excesivamente altas de  $l_t4$ , sino por los resultados disminuidos de CI similares en niños de madres con GTF y SGTF.

Además, la evidencia de Korevaar TIM et al (2016)<sup>8</sup> de que unos niveles altos de  $t4l$  también pudieran ser perjudiciales, podría estar poniendo en duda la práctica del tratamiento con levotiroxina en aquellas mujeres con HSG, puesto que, a la vez que se normalizaría la TSH, se podrían estar alcanzando niveles presumiblemente altos de la  $t4l$ , la cual se encontraba en un rango de valores normal con anterioridad al tratamiento.

## DISCUSIÓN

Dada la reciente presunta relación entre el padecimiento de hipotiroidismo materno y el desarrollo de trastornos en el neurodesarrollo fetal, se documenta una gran variedad de enfoques al respecto, algunos de los cuales afirman esta relación basándose en cambios científicamente evidenciables del cuerpo caloso.

Existe evidencia de cambios de relevancia en la morfología del CC ante una situación hipotiroidea<sup>9</sup>, cuya relevancia científica reside en las comunicaciones anatómicas de la rodilla con el lóbulo frontal homólogo, relacionado con la habilidad para cambiar el foco de atención, y en la relación inversamente proporcional del tamaño del esplenio con el rendimiento del vocabulario WAIS (en relación con la escala Wechsler de Inteligencia para adultos), debido a

la existencia de fibras cruzadas relacionadas con áreas de formación y almacenamiento de información del lenguaje. Sin embargo, los valores de TSH reconocidos en el padecimiento del hipotiroidismo no se corresponderían con la etiología de estos cambios comentados, sino que serían consecuencia de la duración de hipotiroidismo y la insuficiencia de HT, que determinarían un deterioro de la microarquitectura cortical. En la misma línea de evidencia, la mayoría de los artículos revisados<sup>8,9,10,12,14</sup>, tras analizar los niveles de TSH y t4I, comparten que la TSH quedaría rechazada como un posible factor de intervención en el deterioro del neurodesarrollo fetal, apuntándose incluso como una posible variable de confusión<sup>14</sup>, ya que en la primera etapa del embarazo, la propia estimulación tiroidea de la HCG provocaría un descenso de los valores de la TSH.

Se defiende, de entre la bibliografía seleccionada, que este deterioro sería evidenciable y provocado concretamente por una disminución en los valores de t4I propia del hipotiroidismo, relacionada con el desarrollo de TEA y TDAH<sup>10,12</sup>, así como con un descenso en el CI infantil<sup>8,14</sup>, señalando en ambas ocasiones a esta variable como un buen y fiable marcador del estado tiroideo en el embarazo temprano, un período vital para el neurodesarrollo fetal. Además, esta relación que encontró la autoría de este último artículo entre t4I y el CI en las tres cohortes empleadas es significativa, ya que todos emplearon inmunoensayos diferentes de medición, llegando a la misma conclusión. Aún así, pese a este reconocimiento, no se recomienda el cribado con t4I<sup>13,14</sup>, puesto se desconocen los beneficios del tratamiento con el reemplazo hormonal de hormonas tiroideas (ya que su estudio sería algo no ético), además de que su papel parece incongruente. De hecho, Korevaar et al<sup>8</sup> señalan que este deterioro evidenciado podría estar causado por un exceso de t4I, debido a un tratamiento que tiene lugar en el transcurso del embarazo que resultaría ineficaz y erróneo dado su objetivo de normalizar los valores de TSH, puesto elevaría los niveles de t4I, responsable de una disminución de V del córtex cerebral, CI de la descendencia y de la materia gris. Se supone que existe un rango medio de t4I beneficioso para la descendencia (muy poco o mucho sería malo para el niño)<sup>10</sup>.

Si bien, existe información contrastada que apunta a que esta relación parece explicarse por una variable ajena que sería la responsable tanto del desarrollo del hipotiroidismo materno como el TEA infantil, o bien, por efectos del propio hipotiroidismo materno ajenos a las HT, lo que se explicaría por la ausencia de efectividad del tratamiento hormonal<sup>10,13</sup>. Se mantiene que este es inefectivo independientemente del momento de administración pero no hay datos acerca de que momento fueron los ensayos. Sin embargo, existe bibliografía en la que no se evidenciaron diferencias significativas a nivel intelectual, aunque sí en el rendimiento escolar<sup>11</sup>.

Aún así, no estudiaron la relación de disfunción tiroidea materna con el CI del niño, sino con disfunciones y limitaciones cognitivas.

Dada la expuesta incertidumbre acerca de la necesidad o, en su defecto, la superfluidad de la suplementación con yoduro potásico en la población embarazada, en lo que respecta a la prevención de este tipo de trastornos, un objetivo de la presente revisión era ahondar en la búsqueda de las mejores recomendaciones dirigidas a dicha población.

Existen artículos que, paralelamente a la actuación española<sup>30</sup>, no recomiendan su suplementación sistemática, a excepción de que su ingesta mediante la dieta fuese insuficiente<sup>22</sup>, en cuyo caso se recomendaría una ingesta adicional de 200 mcg diarios (constituyendo esta la media de las recomendaciones a nivel mundial, por lo que la utilizan algunos de los artículos seleccionados<sup>18,19,20</sup>). Asimismo, algunos autores<sup>19</sup> vieron en esta práctica algo “*inofensivo pero injustificable*”, puesto que, así como evidencia la OMS, en una situación de deficiencia leve de yodo y en donde existiesen eficientes programas de yodación de la sal, la propia gestante desencadenaría de forma fisiológica mecanismos mediante el uso de las reservas tiroideas y el aumento del aclaramiento renal, a través de los cuales se continuaría con un adecuado desarrollo del embarazo. De esta forma, en caso de la ausencia de buenos programas (así como de suplementación), sí estaría recomendado la administración de una dosis rescate de aceite yodado a la mujer, para cerciorarse de que el recién nacido poseería las reservas de yodo necesarias<sup>22</sup>. Permaneciendo el papel educativo como una variable indefinida, puesto se difiere en su eficacia en las conductas favorables a su ingesta<sup>17,18</sup>.

Sin embargo, mientras dicha suplementación en una zona de yododeficiencia severa sí determinaría un claro aumento del rendimiento cognitivo a través de su administración a nivel preconcepcional y en el embarazo temprano<sup>22</sup>, esta actuación en el ámbito de la deficiencia leve-moderada de este oligoelemento permanece incierta: aunque algunos estudios exponen que ante una situación de deficiencia leve de reservas, el organismo reaccionaría a través de un mecanismo de adaptación fisiológica<sup>19</sup>, otros pudieron evidenciar cómo la suplementación en este ámbito sería efectiva y exitosa, puesto disminuiría los niveles de tiroxina<sup>20</sup>, previniendo también el incremento del VT y de los valores de Tg<sup>16</sup> causados por la hiperestimulación tiroidea ante la falta de yodo (Tg se conformaría para Censi S et al como un buen biomarcador de las reservas e ingesta de yodo<sup>18</sup>). Además, varios artículos expuestos pudieron evidenciar un claro aumento de los valores de UIC<sup>16</sup> y de UI/Creat<sup>18</sup>, beneficioso pero no significativo en cuanto a resultados tiroideos<sup>16</sup>, en el ámbito de la suplementación, siendo considerada la UI/Creat incluso una variable de baja validez<sup>18</sup> ya que, aunque es un mejor

medidor que la UIC, puesto esta solo evaluaría la ingesta 24-48 horas antes, además de estar muy influenciada por la función renal, no sería útil su medición a nivel individual, pues no se constituiría como representativa de la ingesta real de yodo. Evidenciándose entonces la actuación de la suplementación sobre la función tiroidea, aunque no a nivel del neurodesarrollo<sup>18,19,20,21</sup>, apuntando al empleo de dosis inadecuadas y a un inicio tardío, como la causa de la falta de evidencia de la suplementación en una yododeficiencia leve, perdiéndose entonces un período vital en el neurodesarrollo fetal como lo constituiría el primer trimestre de gestación<sup>16,21,22</sup>. Aún así, las recomendaciones de la Asociación Tiroidea Americana del 2017, continúan apoyando el inicio de una pauta de suplementación de 150 mcg de yodo 3 meses antes del embarazo, conocida la planificación del mismo<sup>22</sup>.

Expuesta la relación entre diversos tipos de disfunción tiroidea con la aparición de trastornos del neurodesarrollo fetal, y teniendo en cuenta el conocido efecto beneficioso de la levotiroxina, reduciendo los riesgos en el embarazo de la madre hipotiroidea, se plantea una siguiente pregunta relacionada con el posible efecto del tratamiento con levotiroxina en la función cognitiva del bebé.

Ante el señalamiento del inicio tardío del tratamiento como causa de la falta de resultados al respecto<sup>23,24,25,29</sup>, se desmiente esta afirmación tras el estudio de madres tratadas tanto preconcepcionalmente como en el transcurso del embarazo temprano (semanas 8-14), ante el cual se concluye una única mejora en la función tiroidea por normalización de los niveles de estas hormonas<sup>24</sup>, aunque no existieron resultados a nivel cognitivo, disminuyendo, a través del control de la función tiroidea, las complicaciones clínicas asociadas a la forma clínica y subclínica<sup>23,25</sup> de la enfermedad. Esta posición la mantuvieron otros artículos, que incluso apuntaban a que el beneficio de la  $l_t4$  a nivel tiroideo se encontraría cuando el objetivo fuese tratar a TSH mayor a 4 mUI/L<sup>26,27</sup> (razón por la cual algunos autores<sup>23,26,28,29</sup> pudieron no haber encontrado resultados, puesto los valores de la TSH de su muestra eran inferiores a 4 en su inicio), alertando de la posible indicación errónea de bajar los niveles de TSH por debajo de 2,5 mUI/L, ya que en esta franja (2,5–4 mUI/L), podría estar tratándose de mujeres eutiroideas y derivar en un tratamiento excesivo, altamente perjudicial<sup>27</sup>, en el que buscando disminuir los niveles de TSH, se aumentarían los niveles de  $t4l$ , con consecuentes resultados cognitivos negativos. Además, la evidencia de mayores resultados cuanto mayores niveles de TSH explica por qué el tratamiento de inicio en el primer trimestre obtendría una mayor reducción de complicaciones, debido al aumento fisiológico de esta hormona. Además, se continúa con esta hipótesis de la supuesta culpabilidad del tratamiento, afirmando que, posteriormente a la suplementación con  $l_t4$  y, consecuentemente al aumento de la  $t4l$ , se estaría presenciando una

relación directa proporcional entre los valores de la misma y el desenvolvimiento de síntomas de hiperactividad<sup>25</sup>.

Otro punto de debate en los diversos artículos y a tener en cuenta es la agrupación de las gestantes con TPOAb + y – (ya que como apuntan diversos artículos<sup>24,26</sup>, su positividad se asocia con mayor riesgo de complicaciones), e incluso la variable de yodación<sup>28</sup>, o variables como el estado social y la edad materna<sup>25</sup>, como los posibles responsables del desconocimiento del efecto crudo de la  $l_t4$  en estos trastornos.

## CONCLUSIÓN

En la presente revisión, se confirma la veracidad de la asociación entre la disfunción hipotiroidea materna con el desesenvolvimiento de trastornos en el neurodesarrollo infantil, fundamentados por cambios cerebrales evidenciables. Sin embargo, se desconoce si esta explicación se debe a niveles anormales de tiroxina libre (ya sean bajos por la propia enfermedad, o incluso elevados, debido al empleo de un tratamiento con un enfoque erróneo) o bien a una variable ajena, pero relacionada con ambos factores. Se justifica la suplementación con yodo en una situación de deficiencia severa debido a su efecto a nivel cognitivo, pero se mantiene incierta su eficacia con respecto al neurodesarrollo fetal en casos de yododeficiencia leve y moderada, si bien sí mejoraría los resultados de la función tiroidea. Se sugiere el empleo de dosis inadecuadas y/o bien el inicio tardío de la suplementación en cuestión como la causa de la falta de resultados al respecto. Se concluye una mejoría de la función tiroidea en las formas clínica y subclínica de la enfermedad derivada de la normalización de los niveles de estas hormonas, gracias al empleo del tratamiento con levotiroxina en el embarazo temprano, aunque no existieron resultados a nivel cognitivo para ninguna de las dos formas. Se apunta al uso de un tratamiento desacertado, al enfocarse en un punto de corte para la TSH erróneo, como la causa de la falta de evidencia y se señala el potencial efecto nocivo del empleo de un tratamiento excesivo. Se debe continuar con el estudio del efecto de la suplementación con yodo y del impacto de la levotiroxina en la prevención de estos trastornos, pues se evidencia en España un aumento de las mujeres tratadas de hipotiroidismo al inicio de la maternidad, pudiendo actuar disminuyendo la prevalencia de estas patologías del neurodesarrollo en la descendencia en caso de confirmarse el efecto de ambos factores en su prevención.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Temboury Molina MC. El hipotiroidismo en la gestante: guía clínica para prevenir alteraciones en el desarrollo cerebral del hijo. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* [Internet]. 2013 [Consultado 2021 Nov 2]; 5(2): 29-34. Disponible en: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E11/P1-E11-S485-A262.pdf>
2. Valverde Pareja M, Sánchez Gila MM, Puertas Prieto A, Gallo Vallejo JL. Relación del nivel materno de yodo en la gestación con patologías fetales y del adulto. *Rev. Latin. Perinat.* [Internet]. 2018 [Consultado 2022 Nov 3]; 21(3): 127. Disponible en: [http://www.revperinatologia.com/images/2\\_Relacion\\_del\\_nivel\\_materno\\_de\\_yodo.pdf](http://www.revperinatologia.com/images/2_Relacion_del_nivel_materno_de_yodo.pdf)
3. Empendium [Internet]. Latinoamérica: Medycyna Praktyczna; 2019. Manual MIBE: Compendio: Enfermedades: Enfermedades de la glándula tiroides: hipotiroidismo; [Consultado 2021 Nov 2]; [aprox17pantallas]. Disponible en: <https://empendium.com/manualmibe/compendio/chapter/B3>
4. Valdés S, Maldonado-Araque C, Lago-Sampedro A, Lillo JA, García Fuentes E, Pérez-Valero V et al. Population-Based National Prevalence of Thyroid Dysfunction in Spain and Associated Factors: Diabet.es Study. *Thyroid.* [Internet]. 2017 [Consultado 2021 Nov 3]; 27 (2). Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/full/10.1089/thy.2016.0353>
5. Gayá V. Madres cada vez más mayores. Las españolas tienen su primer hijo a los 31,9 años de edad. *El Siglo de Europa* [Internet]. 2018 [Consultado 2021 Nov 4]; (1247): 2254-9234. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6592469>
6. Vila L, Lucas A, Donnay S, de la Vieja A, Wengrovicz S, Santiago P et al. La nutrición de yodo en España. Necesidades para el futuro. *EDN* [Internet]. 2020 En [Consultado 2021 Nov 6]; 67(1): 61-69. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-articulo-la-nutricion-yodo-espana-necesidades-S2530016419300643>
7. Xunta de Galicia. Deficiencia de Iodo: Situación en Galicia. *Venres Epidemiológico* [Internet]. 2019 Abr 19 [Consultado 2021 Nov 7]; 8(8): 1-2. Disponible en: <https://www.sergas.es/Saude-publica/Venres-Deficiencia-de-iodo?idioma=es>
8. Korevaar TI, Muetzel R, Medici M, Chaker L, Jaddoe VW, de Rijke YB et al. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2016 En [Consultado 2021 Dic 6]; 4(1):35-43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26497402/>
9. Samadi A, Skocic J, Rovet JF. Children born to women treated for hypothyroidism during pregnancy show abnormal corpus callosum development. *Thyroid* [Internet]. 2015 My

- [Consultado 2021 Dic 3]; 25(5):494-502. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25780811/>
10. Rotem RS, Chodick G, Shalev V, Davidovitch M, Koren G, Hauser R et al. Maternal Thyroid Disorders and Risk of Autism Spectrum Disorder in Progeny. *Epidemiology* [Internet]. 2020 My [Consultado 2022 Dic 5]; 31(3):409-417. Disponible en: <https://www.ingentaconnect.com/content/wk/ede/2020/00000031/00000003/art00024>
11. Pääkkilä F, Männistö T, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, Bloigu A et al. Maternal and Child's Thyroid Function and Child's Intellect and Scholastic Performance. *Thyroid* [Internet]. 2015 Dic [Consultado 2022 Dic 7]; 25(12):1363-74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26438036/>
12. Andersen SL, Andersen S, Vestergaard P, Olsen J. Maternal Thyroid Function in Early Pregnancy and Child Neurodevelopmental Disorders: A Danish Nationwide Case-Cohort Study. *Thyroid* [Internet]. 2018 Abr [Consultado 2022 Dic 8]; 28(4):537-546. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29584590/>
13. Liu Y, Chen H, Jing C, Li F. The Association Between Maternal Subclinical Hypothyroidism and Growth, Development, and Childhood Intelligence: A Meta-analysis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* [Internet]. 2018 Jun [Consultado 2022 Dic 12]; 10(2): 153-161. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28958983/>
14. Levie D, Korevaar TI, C Bath S, Dalmau-Bueno A, Murcia M, Espada M et al. Thyroid Function in Early Pregnancy, Child IQ, and Autistic Traits: A Meta-Analysis of Individual Participant Data. *JCEM* [Internet]. 2018 Ag [Consultado 2022 Dic 14]; 103(8): 2967-2979. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/103/8/2967/4994588>
15. Mendes Pereira C, Catarina Marques A et al. Suplementação em iodo durante a gravidez- impacto no neurodesenvolvimento infantil?. *Acta Obstet Ginecol Port* [Internet]. 2014 [Consultado 2022 En 4]; 8(3): 257-261. Disponible en: <http://www.fspog.com/fotos/editor2/11-aogp-d-13-00092.pdf>
16. Stoutjesdijk E, Schaafsma A, Dijck-Brouwer DAJ, Muskiet FAJ. Iodine status during pregnancy and lactation: a pilot study in the Netherlands. *Neth J Med* [Internet]. 2018 Jul [Consultado 2022 En 4]; 76(5):210-217. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30019676/>
17. Asfaw A, Belachew T, Gari T. Effect of nutrition education on iodine deficiency disorders and iodized salt intake in south west Ethiopian women: a cluster randomized controlled trial. *BMC Womens Health* [Internet]. 2020 Nov 16 [Consultado 2022 En 8]; 20(1):255. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33198715/>
18. Censi S, Watutantrige-Fernando S, Groccia G, Manso J, Plebani M, Faggian D et al. The

- Effects of Iodine Supplementation in Pregnancy on Iodine Status, Thyroglobulin Levels and Thyroid Function Parameters: Results from a Randomized Controlled Clinical Trial in a Mild-to-Moderate Iodine Deficiency Area. *Nutrients* [Internet]. 2019 Nov 4 [Consultado 2022 En 2]; 11(11):2639. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31689890/>
19. Gowachirapant S, Jaiswal N, Melse-Boonstra A, Galetti V, Stinca S, Mackenzie I et al. Effect of iodine supplementation in pregnant women on child neurodevelopment: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2017 Nov [Consultado 2022 En 7]; 5(11):853-863. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29030199/>
20. Verhagen NJE, Gowachirapant S, Winichagoon P, Andersson M, Melse-Boonstra A, Zimmermann MB. Iodine Supplementation in Mildly Iodine-Deficient Pregnant Women Does Not Improve Maternal Thyroid Function or Child Development: A Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2020 Oct 6 [Consultado 2022 Febr 3]; 11: 572984. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33123091/>
21. Levie D, Korevaar TI, C Bath S, Murcia M, Dineva M, Llop S et al. Association of Maternal Iodine Status With Child IQ: A Meta-Analysis of Individual Participant Data. *JCEM* [Internet]. 2019 Dic [Consultado 2022 En 17]; 104(12): 5957-5967. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/104/12/5957/5421020?login=false>
22. 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* [Internet]. 2017 Mzo [Consultado 2022 En 22]; 27(3):315-389. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28056690/>
23. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y, Hirtz DG et al. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Mzo 2 [Consultado 2022 En 17]; 376(9):815-825. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28249134/>
24. Zhou Q, Wang C, Xu H, Li X. Impact of Preconception Treatment Initiation for Hypothyroidism on Neurocognitive Function in Children. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2020 Nov 1 [2022 Febr 3]; 105(11): 565. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32841335/>
25. Hales C, Taylor PN, Channon S, McEwan K, Thapar A, Langley K, Muller I, Draman MS, Dayan C, Gregory JW, Okosieme O, Lazarus JH, Rees DA, Ludgate M. Controlled Antenatal Thyroid Screening II: Effect of Treating Maternal Suboptimal Thyroid Function on Child Behavior. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2020 Mzo 1 [Consultado 2022 Febr 3]; 105(3): 098. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31665323/>

26. Zhao L, Jiang G, Tian X, Zhang X, Zhu T, Chen B, Wang Y, Ma Q. Initiation timing effect of levothyroxine treatment on subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2018 Oct [Consultado 2022 Febr 26]; 34(10):845-848. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01465088/full>
27. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Tohidi M, Minooe S, Rahmati M et al. Effects of Levothyroxine on Pregnant Women With Subclinical Hypothyroidism Negative for Thyroid Peroxidase Antibodies. *JCEM* [Internet]. 2018 [Consultado 2022 Mzo 2]; 103(3): 926-935. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01603864/full>
28. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Sajedi F, Bidhendi Yarandi R, Azizi F. Evaluation of the impact of levothyroxine treatment on the psychomotor developmental status of three-year-old children born to mothers with mild thyroid impairment; Tehran Thyroid and pregnancy study: study protocol for a randomized clinical trial. *Trials* [Internet]. 2019 En 28 [Consultado 2022 Febr 3]; 20(1):86. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30691519/>
29. Hales C, Taylor PN, Channon S, Paradice R, McEwan K, Zhang L. Controlled Antenatal Thyroid Screening II: Effect of Treating Maternal Suboptimal Thyroid Function on Child Cognition. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2018 Abr 1 [Consultado 2022 Mzo 4]; 103(4):1583-1591. Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29346569/>
30. Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica de atención en el embarazo y puerperio. Guía de práctica clínica de atención en el embarazo y puerperio [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2014 [Consultado 2022 Febr 3]. Disponible en: [https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC\\_533\\_Embarazo\\_AETSA\\_compl.pdf](https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_533_Embarazo_AETSA_compl.pdf)

<b>TABLA RESUMEN ARTÍCULOS REVISIÓN</b>				
<b>AUTOR Y AÑO</b>	<b>TIPO DE ESTUDIO</b>	<b>MUESTRA</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>OBJETIVO</b>
Alexander EK et al, 2017 <sup>22</sup>	Review article	The specific clinical questions addressed in these guidelines were based on prior versions of the guidelines, stakeholder input, and input of task force members. The American College of Physicians Guideline Grading System was used for critical appraisal of evidence and grading strength of recommendations.	The revised guidelines for the management of thyroid disease in pregnancy include recommendations regarding the interpretation of thyroid function tests in pregnancy, iodine nutrition, thyroid autoantibodies and pregnancy complications, thyroid considerations in infertile women, hypothyroidism in pregnancy, thyrotoxicosis in pregnancy, thyroid nodules and cancer in pregnant women, fetal and neonatal considerations, thyroid disease and lactation, screening for thyroid dysfunction in pregnancy, and directions for future research.	2
Andersen SL et al, 2018 <sup>12</sup>	Case-cohort study	Women whose child was diagnosed with seizures, specific developmental disorder (SDD), autism spectrum disorder (ASD), and/or attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) were identified. All women had a blood sample drawn in early pregnancy (median week 9), and the stored sample was used for measurement of free thyroxine and thyrotropin. Method- and week-specific reference ranges were used for classification of maternal thyroid function.	The overall frequency of abnormal maternal thyroid function was significantly higher among cases of, but not among other types of neurodevelopmental disorders (febrile seizures: 12.7%; epilepsy: 13.1%; SDD: 12.6%; and ADHD: 14.0%). However, evaluation of subtypes of maternal thyroid dysfunction showed that maternal overt hypothyroidism was a risk factor for epilepsy in the child, as was overt hyperthyroidism for cases diagnosed within the first year of life. Furthermore, both maternal hypothyroidism and overt hyperthyroidism were risk factors for ASD in the child, and isolated low free thyroxine was associated with ASD and ADHD (in girls but not in boys).	1
Asfaw A et al, 2020 <sup>17</sup>	Randomized Controlled Trial	Women of reproductive age in the intervention village received iodine nutrition related education for 6 months; while those in the control village did not receive any education.	Women in the intervention group had shown statistically significant change in knowledge, attitude and practice scores as compared to control one.	2
Casey BM et al, 2017 <sup>23</sup>	Randomized Controlled Trial	We screened women with a singleton pregnancy before 20 weeks of gestation for subclinical hypothyroidism and for hypothyroxinemia. In separate trials for the two conditions, women were	Women with subclinical hypothyroidism underwent randomization at a mean of 16.7 weeks of gestation, and women with hypothyroxinemia at a mean of 17.8 weeks of gestation. There were no significant between-group differences in either trial in any other neurocognitive or pregnancy	3

		<i>randomly assigned to receive levothyroxine or placebo. Thyroid function was assessed monthly, and the levothyroxine dose was adjusted to attain a normal thyrotropin or free T4 level, with sham adjustments for placebo. Children underwent annual developmental and behavioral testing for 5 years.</i>	<i>outcomes or in the incidence of adverse events, which was low in both groups.</i>	
<i>Censi S et al, 2019<sup>18</sup></i>	<i>A single-center, randomized, single-blind and placebo-controlled trial</i>	<i>We enrolled women before 12 weeks of gestation. From enrollment up until 8 weeks after delivery, some women were given an iodine supplement and others were given placebo. At recruitment (T0), in the second (T1) and third trimesters (T2), and 8 weeks after delivery (T3), we measured participants' urinary iodine-to-creatinine ratio (UI/Creat), thyroid function parameters, and thyroid volume (TV).</i>	<i>Median UI/Creat at recruitment was 53.3 ug/g. UI/Creat was significantly higher in supplemented women at T1 and T2. Tg levels were lower at T1 and T2 in women with UI/Creat <math>\geq</math> 150 ug/g, and in the Iodine group at T2. There was a negative correlation between Tg and UI/Creat throughout the study. A lower TSH level was found in the Iodine group at T3. TV increased by +<math>\Delta</math>7.43% in the Iodine group, and by +<math>\Delta</math>11.17% in the Placebo group. No differences were found between the newborns' TSH levels on screening the two groups.</i>	2
<i>Gowachirapant S et al, 2017<sup>19</sup></i>	<i>Randomized Controlled Trial</i>	<i>pregnant women in Bangalore were randomly assigned to receive 200 <math>\mu</math>g iodine orally once a day or placebo until delivery. Co-primary outcomes were verbal and performance IQ scores on the Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence Third Edition (WPPSI-III) and the global executive composite score from the Behaviour Rating Inventory of Executive Function-Preschool Version (BRIEF-P) in the children at age 5-6 years. The trial was double-blinded.</i>	<i>Women entered the trial at a mean gestational age of 10.7 weeks (SD 2.7); median urinary iodine concentration was 131 <math>\mu</math>g/L. Mean WPPSI-III scores for verbal IQ were 89.5 in the iodine group and 90.2 in the placebo group and for performance IQ were 97.5 in the iodine group and 99.1 in the placebo group. The mean BRIEF-P global executive composite score was 90.6 in the iodine group and 91.5 in the placebo group. The frequency of adverse events did not differ between groups during gestation or at delivery.</i>	2
<i>Hales C et al, 2018<sup>29</sup></i>	<i>Randomized Controlled Trial</i>	<i>Mothers completed 3 questionnaires: the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ), the Child ADHD Questionnaire, and the Social Communication Questionnaire (SCQ, used as a screen for autism spectrum disorder [ASD]), about their children (mean age 9.5 years). Group</i>	<i>There were no differences in total scores between normal gestational thyroid function (GTF), treated and untreated SGTF groups. More children of treated mothers scored above clinical thresholds, particularly the overtreated. Scores were above thresholds in SDQ conduct SCQ total scores and ADHD hyperactivity when comparing overtreated and untreated, respectively. We identified</i>	3

		<i>comparisons of total scores, numbers of children above clinical thresholds, and association between high maternal free thyroxine (FT4) and child neurodevelopment were reported.</i>	<i>significantly higher mean scores for SDQ conduct and ADHD hyperactivity comparing overtreated with normal-GTF children.</i>	
<i>Hales C et al, 2020<sup>25</sup></i>	<i>Randomized Controlled Trial</i>	<i>Mothers completed 3 questionnaires, strengths and difficulties (SDQ), attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and social communication (SCQ, used as a screen for autism spectrum disorder (ASD)), about their children (aged 9.5 years). Group comparisons of total scores, numbers of children above clinical thresholds and association between high maternal FT4 and child neurodevelopment were reported.</i>	<i>There were no differences in total scores between normal-GTF, treated and untreated SGTF groups. More children of treated mothers scored above clinical thresholds, particularly the over-treated. Scores were above thresholds in SDQ conduct 22% vs 7%, SCQ total scores 7% vs 1%, and ADHD hyperactivity 17% vs 5% when comparing over-treated and untreated respectively. We identified significantly higher mean scores for SDQ and ADHD hyperactivity comparing over-treated with normal-GTF children.</i>	<i>3</i>
<i>Korevaar TI et al, 2016<sup>8</sup></i>	<i>Prospective Cohort Study</i>	<i>Investigation about the association of maternal thyroid function with child IQ (assessed by non-verbal intelligence tests) and brain morphology (assessed on brain MRI scans). For this study, women with available serum samples who presented in early pregnancy (&lt;18 weeks) were included. Data for maternal thyroid-stimulating hormone, free thyroxine, thyroid peroxidase antibodies and child IQ at a median of 6 years of age or brain MRI scans were obtained.</i>	<i>Maternal free thyroxine concentrations showed an inverted U-shaped association with child IQ, child grey matter volumen, and cortex volume .For both low and high maternal free thyroxine concentrations, this association corresponded to a reduction in mean child IQ. Maternal thyroid-stimulating hormone was not associated with child IQ or brain morphology.</i>	<i>1,3</i>
<i>Levie D et al, 2018<sup>14</sup></i>	<i>Meta-analysis</i>	<i>Meta-analysis of individual participant data from mother-child pairs from three prospective population-based birth cohorts: INMA [Infancia y Medio Ambiente(Environment and Childhood project)], Generation R (Netherlands), and ALSPAC (Avon Longitudinal Study of Parents and Children, United Kingdom).</i>	<i>FT4 &lt;2.5th percentile was associated with a lower nonverbal IQ and a lower verbal IQ. A suggestive association of hypothyroxinemia with a greater risk of autistic traits was observed. FT4 &gt;97.5th percentile was associated with a greater risk of autistic traits. No independent associations were found with TSH.</i>	<i>1</i>
<i>Levie D et al 2019<sup>21</sup></i>	<i>Meta-analysis</i>	<i>individual participant data from three prospective population-based birth cohorts: Generation R (Netherlands),</i>	<i>6180 mother-child pairs with measures of urinary iodine and creatinine concentrations in pregnancy and child IQ. Exclusion criteria were multiple</i>	<i>2</i>

		<i>INMA (Spain), and ALSPAC (United Kingdom); pregnant women were enrolled between 2002 and 2006, 2003 and 2008, and 1990 and 1992, respectively.</i>	<i>pregnancies, fertility treatment, medication affecting the thyroid, and preexisting thyroid disease.</i>	
<i>Liu Y et al, 2018<sup>13</sup></i>	<i>Meta-analysis</i>	<i>a meta-analysis of cohort studies published from inception to May 2017, focusing on the association between maternal SCH in pregnancy and childhood growth, development and intelligence, was performed. Sources included the Cochrane Library, PubMed, Web of Science, China National Knowledge Infrastructure and Wan Fang Data.</i>	<i>SCH in pregnancy was significantly associated with the intelligence) and motor development) of the offspring. SCH was also significantly associated with the child's weight in four studies. Maternal SCH in pregnancy was identified as a risk factor for fetal growth restriction. Meta-analysis of 10 studies that provided numbers of preterm infants revealed a significant association between maternal SCH in pregnancy and premature delivery. There was a significant effect of maternal SCH in pregnancy on fetal distress in utero.</i>	<i>1</i>
<i>Mendes Pereira C, Catarina Marques A, 2014<sup>15</sup></i>	<i>Review article</i>	<i>Research of meta-analysis (MA), systematic reviews (SR), original studies (OS), and clinical guidance standards (NOC) in Pubmed/Medline, sites of evidence-based medicine and in Portuguese Medical Journals Index, using the MeSH terms: iodine; pregnancy; child; neurodevelopment. For the assessment of levels of evidence (NE) and assignment of forces recommendation (FR) the SORT (Strength of Recommendation Taxonomy) scale of American Family Physician was used</i>	<i>Nineteen articles were found, of which 6 were selected: 3 OS, 1 SR and 1 NOC. Two OS reported no statistically significant relationship between iodine supplementation during pregnancy and child neurodevelopment. The SR and one OS reported an association between iodine supplementation during pregnancy and neurocognitive performance improvement in children. The WHO/UNICEF NOC recommends supplementation with 250 g/day of iodine to all pregnant women</i>	<i>2</i>
<i>Nazarpour S et al, 2018<sup>27</sup></i>	<i>Single-Blind randomized clinical Trial</i>	<i>Using the thyrotropin (TSH) cut point of 2.5 mIU/L, SCH-TPOAb- and euthyroid TPOAb- women were recruited. SCH-TPOAb- women were randomly assigned to two groups: group A who were treated with LT4 and group B who received no treatment and euthyroid TPOAb- women served as the control group (group C).</i>	<i>No significant difference in preterm delivery was observed between groups A and B. However, log-binomial model analysis based on a cut point of 4.0 mIU/L demonstrated a significantly lower rate of preterm delivery in LT4-treated women compared with those who received no treatment.</i>	<i>3</i>

<p>Nazarpour S et al, 2019<sup>28</sup></p>	<p>Study protocol for a randomized clinical trial</p>	<p>subclinical hypothyroid pregnant women were assigned to an intervention group (treated with levothyroxine) or a control group (received no treatment). The primary outcome for the purpose of the present study is the developmental status of the children, aged three years, in five domains (communication, gross motor, fine motor, problem-solving, and social-personal domains) using the Ages and Stages Questionnaire (ASQ).</p>	<p>The study is designed to assess the developmental status of children born to mothers with mild thyroid impairment (subclinical hypothyroidism with/without autoimmune thyroiditis). This study is one of the limited studies available in this field and has the potential to facilitate much-needed information for related public health policies.</p>	<p>3</p>
<p>Päkkilä F et al, 2015<sup>11</sup></p>	<p>Prospective cohort</p>	<p>Maternal serum samples were obtained (10.7 ± 2.8 weeks' gestation), and serum samples from their children at 16 years of age. All samples were analyzed. The children's school performance was evaluated at eight and 16 years of age. Logistic regression estimated the odds of poor school performance or severe intellectual deficiency/mild cognitive limitation associated with exposure to maternal thyroid dysfunction.</p>	<p>Girls of mothers with subclinical hypothyroidism had more self-evaluated difficulties in mathematics than did girls of euthyroid mothers. Boys of hypothyroxinemic mothers repeated a school class more often than did boys of euthyroid mothers. Maternal thyroid dysfunction did not increase the odds of a child having severe intellectual deficiency/mild cognitive limitation. Boys with hypothyroxinemia by laboratory measurement had higher odds of having difficulties in Finnish and/or mathematics than did euthyroid boys.</p>	<p>1</p>
<p>Rotem RS et al, 2020<sup>10</sup></p>	<p>Research article</p>	<p>437,222 singleton live births occurring in a large Israeli health fund in 1999-2013, followed through 2016</p>	<p>Children of mothers who ever experienced hypothyroidism had a higher risk of ASD compared with children of mothers without hypothyroidism. The association with hyperthyroidism was less consistent, but elevated in main. These associations were not explained by maternal gestational thyroid hormones levels nor mitigated by gestational use of thyroid medications.</p>	<p>1</p>
<p>Samadi A et al, 2015<sup>9</sup></p>	<p>Randomized Controlled Trial</p>	<p>We used ANALYZE software to trace CCs in archived MRI scans from 22 HYPO and 22 matched controls. Areas of 2 subregions and 6 segments and different shape metrics (angles, lengths, ratios) were determined. CC parameters were correlated with maternal TSH values</p>	<p>HYPO showed a smaller anterior CC and genu and larger posterior CC and splenium areas than controls as well as shape abnormalities in genu and splenium. Results were correlated with duration of maternal hypothyroidism. Executive function skills were positively associated with genu size in HYPO while verbal comprehension skills were negatively associated with splenium and</p>	<p>1</p>

		<i>and number of hypothyroid trimesters as well as the child's neuropsychological test performance.</i>	<i>overall posterior CC sizes.</i>	
<i>Stoutjesdijk E et al, 2018<sup>16</sup></i>	<i>Randomized Controlled Trial</i>	<i>Study about the iodine status of 36 women. From 20 gestational weeks (GW) until 4 weeks postpartum, they ingested 150 µg iodine/day in the form of a multivitamin supplement for pregnant and lactating women</i>	<i>High prevalence of iodine deficiency during pregnancy. Daily supplementation of 150 µg iodine from 20 GW might be insufficient to reach maternal iodine adequacy.</i>	2
<i>Verhagen NJE et al, 2020<sup>20</sup></i>	<i>Randomized Controlled Trial</i>	<i>Pregnant women in Bangkok, Thailand, were randomized to receive daily 200 µg oral iodine or placebo until delivery. We assessed thyroid size and thyroid function during pregnancy and cognitive and motor development at ages 1, 2, and 5.7 years.</i>	<i>Women entered the trial at a mean ± SD gestational age of 11 ± 2.8 weeks; their median UIC was 112 µg/L. During pregnancy, there was a slightly greater decrease in free and total thyroxine concentrations in the iodine group. At age 2 years, the iodine group had borderline lower scores for combined fine and gross motor function but there were no other significant differences in development. At 5.7 years, there were no significant group differences in child development.</i>	2
<i>Zhao L et al, 2018<sup>26</sup></i>	<i>Randomized Controlled Trial</i>	<i>Ninety-eight pregnant women diagnosed as SCH in the first trimester were randomly divided into three groups: Group A, instantly initiated levothyroxine after diagnosis; Group B, administrated treatment in the second trimester, and Group C, received no prescription. Incidence of pregnancy complications and pregnancy outcomes were compared among three groups and subgroup analysis were performed stratified with TPO status in Group B.</i>	<i>Group A exhibited lower rate of pregnancy complications and adverse outcome than Group B and Group C. But the late initiation treatment group shared a comparable complication and maternal outcome with untreated women. After stratified with TPOAb status in Group B, TPOAb + women experienced a remarkable lower complication and adverse outcome rate compared with negative subjects. Our data suggest that levothyroxine administrated in the first trimester was associated with decreased risk of adverse obstetric event. Additionally, pregnant women with TPOAb positive could also benefit from thyroid hormone therapy even initiated in the second trimester.</i>	3
<i>Zhou Q et al, 2020<sup>24</sup></i>	<i>Prospective cohort study</i>	<i>Women were assigned to the before conception (BC) and after conception (AC; 8-14 gestational weeks) groups by time point of hypothyroidism diagnosis and treatment and levothyroxine treatment was adjusted based on results of a monthly thyroid function test.</i>	<i>No significant intergroup differences were evident on the GDDS neurodevelopmental assessment at age 6, 12, and 24 months. Differences for motor ability and total score persisted on subgroup analysis for subclinical hypothyroidism, without significant differences in pregnancy and neonatal outcomes by severity and TPO status.</i>	3