

XXV
JORNADAS
SEMG
ARAGÓN

17 y 18 de abril de 2024

PARANINFO DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA (Sala Pilar Sinués)



Disfunción tiroidea en la gestación



Amelia Oleaga
Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Basurto. Bilbao



THYROID

Volume 27, Number 3, 2017

© American Thyroid Association

© Mary Ann Liebert, Inc.

DOI: 10.1089/thy.2016.0457

SPECIAL ARTICLE

2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum

Erik K. Alexander,^{1,*} Elizabeth N. Pearce,^{2,*} Gregory A. Brent,³ Rosalind S. Brown,⁴ Herbert Chen,⁵
Chrysoula Dosiou,⁶ William A. Grobman,⁷ Peter Laurberg,^{8,†} John H. Lazarus,⁹ Susan J. Mandel,¹⁰
Robin P. Peeters,¹¹ and Scott Sullivan¹²



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
S.E.G.O.

SEEN



Sociedad Española de
Endocrinología y Nutrición

DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE EL MANEJO DE LA DISFUNCION TIROIDEA DURANTE EL EMBARAZO (SEGO/SEEN)

Inés Velasco^{a,b,c}, Lluís Vila^{d,e,f}, Maria Goya^{c,g,h}, Amelia Oleagaⁱ, Maria de la Calle^{j,k}, Fco
Javier Santamaria^l

**XXV JORNADAS
SEMG ARAGÓN**

17 y 18 de abril de 2024



Velasco I et al. Endocrinología, Diabetes y Nutrición 70 (2023) 38-50

Landmark Discoveries in Maternal-Fetal Thyroid Disease

Thyroid in Pregnancy Physiology

1990s-early 2000s: Thyroid hormone requirements increase by approximately 50% in the first half of pregnancy

Graves' disease in pregnancy

1960s: Transplacental passage of a long-acting thyroid stimulator (now known to be thyroid stimulating immunoglobulin) is demonstrated in pregnant women

Thyroid Function Test Interpretation in Pregnancy

1970s: bHCG is found to be a mild thyroid stimulator, resulting in decreased TSH levels during pregnancy

1980s: maternal transfer of T4 through the placenta to the fetal rat

Postpartum Thyroiditis

1990s: A longitudinal study spanning over a decade shows that the risk of recurrent postpartum thyroiditis exceeds 70% in future pregnancies

Iodine Supplementation in Pregnancy

1970s: An RCT in New Guinea shows correction of severe iodine deficiency in pregnancy significantly improves neurologic outcomes in offspring

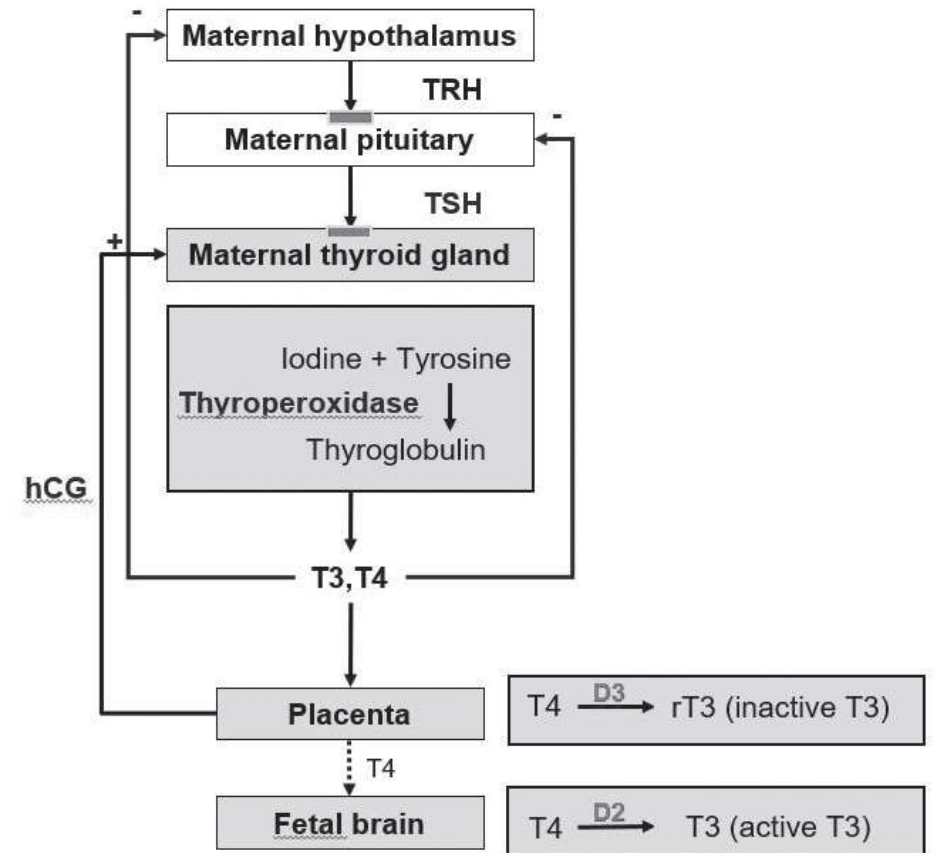
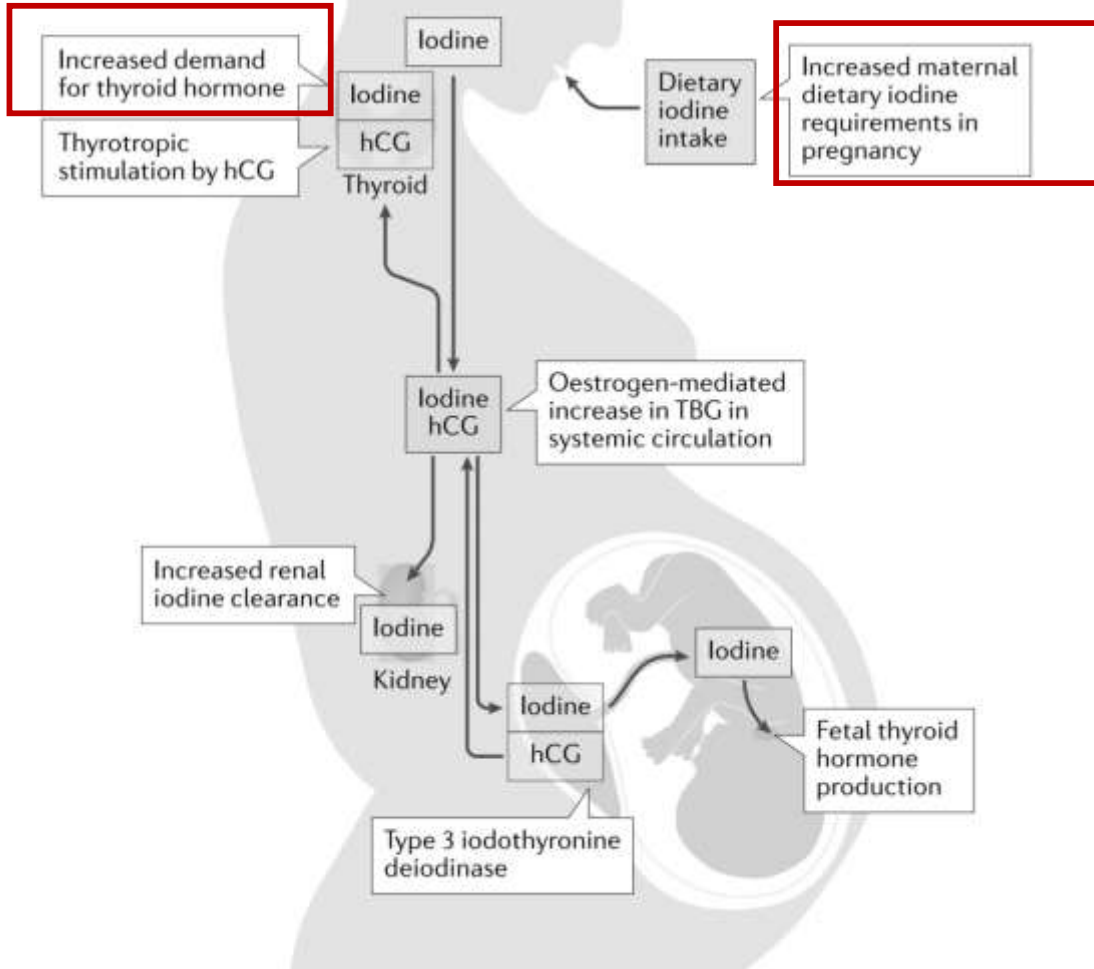
Thyroid Cancer in Pregnancy

2010s: A prospective Japanese cohort of pregnant women with low-risk papillary thyroid cancers shows that over 92% of tumors remain stable in size during gestation

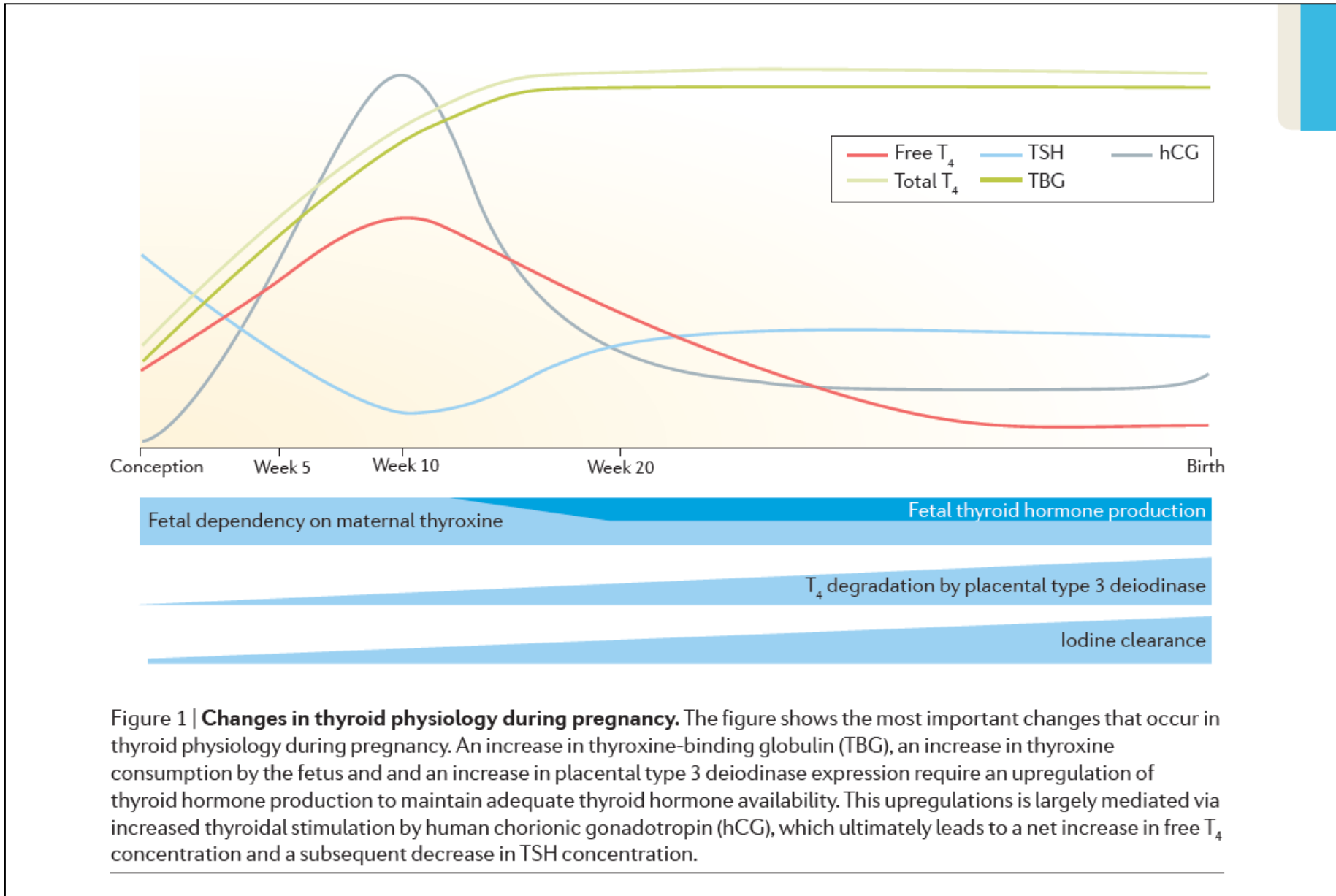


Cambios en la función tiroidea materna durante la gestación

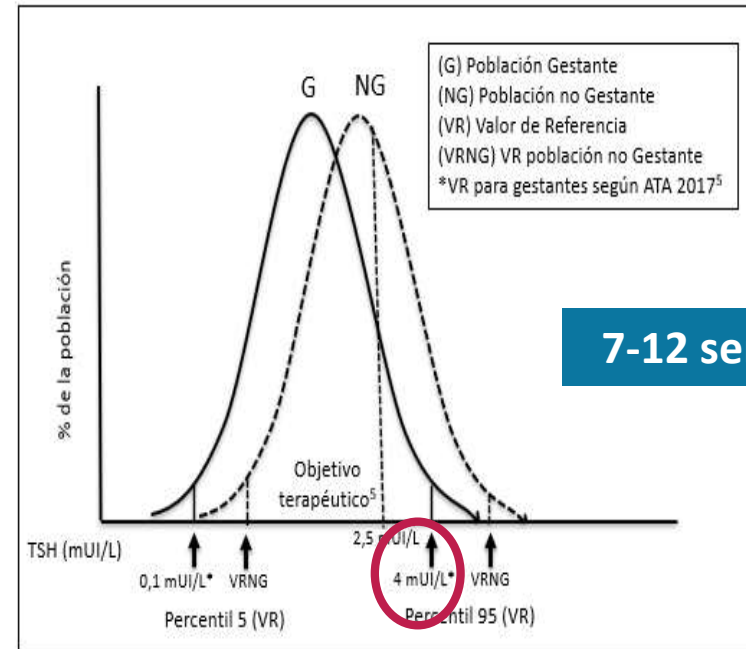
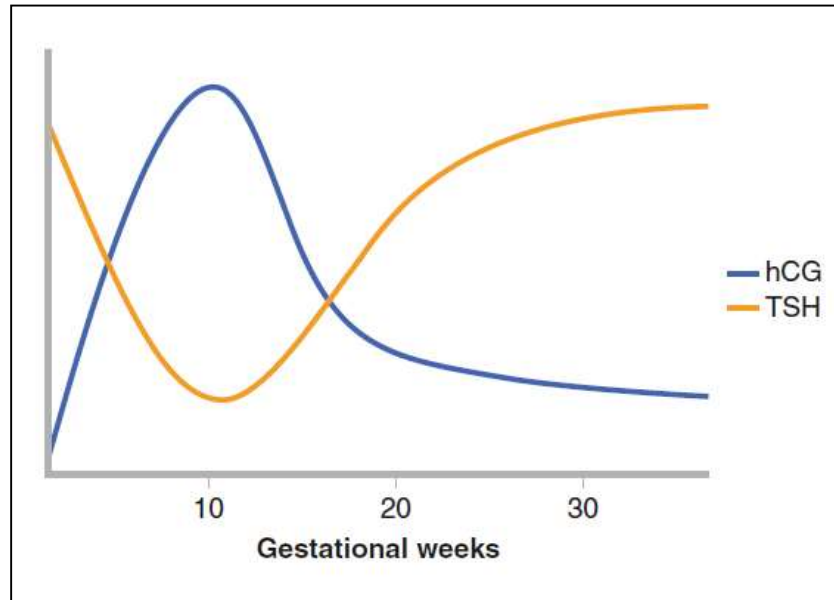
Aumento volumen tiroideo 30%
 Aumento síntesis de T3 y T4 50%
 Aumento de los requerimientos de Iodo 50%



Cambios en la función tiroidea materna durante la gestación



Impacto sobre los valores de referencia de TSH



La primera recomendación de la Guía ATA (American Thyroid Association) de 2017 es:

*“Siempre que sea posible, **deben definirse rangos de referencia de TSH en suero basados en la población de referencia y específicos para cada trimestre**”*

Para ello, debe evaluarse una muestra representativa de la población en la que cada profesional de salud desarrolle su práctica clínica, incluyendo solamente:

- *Mujeres sin enfermedad tiroidea conocida*
- *Con una ingesta de yodo óptima*
- *Anticuerpos antitiroideos negativos*

(Recomendación fuerte, evidencia moderada)

**En caso de no disponer de RR propios,
sitúa LS TSH en 1º trimestre en 4 mU/L**

- **2023 ‘Green Top Guideline’ de *UK Royal College of Gynaecology (RCOG)* propone un límite superior de TSH de 4mU/L durante la gestación**
- **La guía de la ETA 2021 para el manejo de alteraciones tiroideas en mujeres en reproducción asistida también propone el límite de 4mU/L.**

Chan S, Marsh M, Boelaert K, Evans C, Gilbert J & Dhillon-Smith R. RCOG Green-top Guideline (New), May-June 2023 – Peer Review Draft 2023. London, UK: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (available at: <https://www.rcog.org.uk/media/4v3hsepc/thyroiddisordersinpregnancyvpeerreviewfinal.pdf>)

Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, Minziori G, Unuane D & Weghofer A. 2021 European Thyroid Association guideline on thyroid disorders prior to and during assisted reproduction. *European Thyroid Journal* 2021 **9** 281–295. (<https://doi.org/10.1159/000512790>)

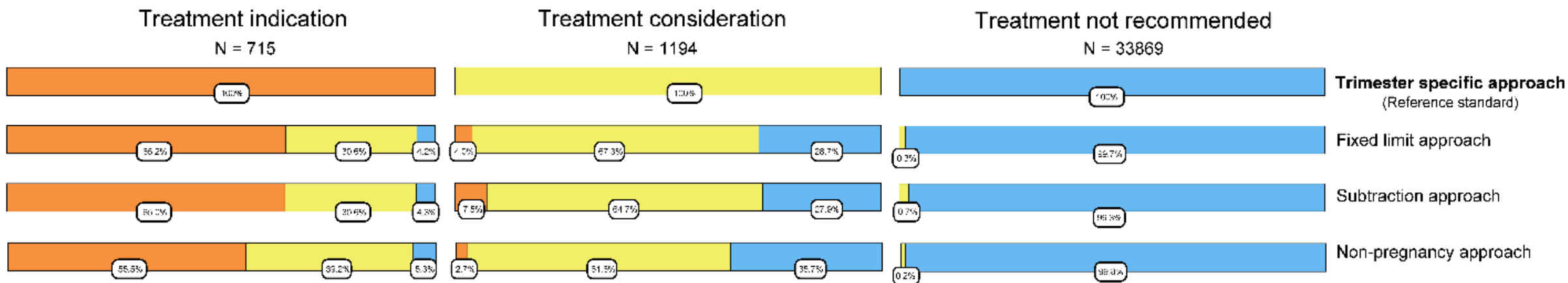
TSH and FT4 reference interval recommendations and prevalence of gestational thyroid dysfunction: quantification of current diagnostic approaches

N=52946
18 cohortes
8,6% TPO+

TSH	Indicación tto	Considerar tto	HC	HC+TPO+	HSC	HSC+TPO+
1º trimestre	Prevalencia(CI)	Prevalencia(CI)	Prevalencia(CI)	Prevalencia(CI)	Prevalencia(CI)	Prevalencia(CI)
A. Específica trimestre	1,71% (1,37-2,13)	3,43% (2,91-4,04)	0,51% (0,40-0,64)	0,36% (0,30-0,43)	3,43% (3,14-3,74)	1,24% (0,98-1,57)
A.Límite 4 mU/L	1,19% (1,37-2,13)	3.04% (2.37 - 3.91)	0.20% (0.09 - 0.43)	0.13% (0.06 - 0.28)	2.01% (1.44 - 2.81)	0.87% (0.66 - 1.16)
A. No gestante-0,5	1,15% (0,81-1,62)	3.13% (2.39 - 4.07)	0.22% (0.12 - 0.39)	0.12% (0.06 - 0.24)	1.90% (1.28 - 2.83)	0.82% (0.56 - 1.19)
A. No gestante	0,84% (0,57-1,23)	2.87% (2.28 - 3.62)	0.17% (0.09 - 0.33)	0.12% (0.06 - 0.24)	1.19% (0.78 - 1.82)	0.57% (0.37 - 0.87)

Osinga JAJ, et al. Consortium on Thyroid and pregnancy. JCEM, 2023.
doi: 10.1210/clinem/dgad564

Change in first trimester treatment recommendation between different diagnostic approaches



sensibilidad (0,63-0,82)
TFP alta (0,11-0,35)

Alto % sobre e infradiagnóstico
Subrayan la necesidad de establecer IR específicos
Identificar otras alternativas si no existen VR disponibles

Osinga JAJ, et al. Consortium on Thyroid and pregnancy. JCEM, 2023.
doi: 10.1210/clinem/dgad564

Alteraciones de la función tiroidea en la gestación. Prevalencia

- Hipotiroidismo clínico 0,5%
- Hipotiroidismo subclínico 3,47%
- Hipotiroxinemia aislada 2,05%
- Autoinmunidad tiroidea +
 - TPOAb 5-14%
 - TgAb 3-18%
- Hipertiroidismo gestacional 1-3%
- Hipertiroidismo sc
- Hipertiroidismo clínico 0,1-0,4%
- Tiroiditis postparto 5%

Dong, Stagnaro Green. Thyroid , 2018

De Leo, Pearce. Lancet Diab Endocrinol, 2018

Mujeres en edad fértil

2-4,5% de Hipotiroidismo Clínico.

5-7% de Hipotiroidismo Subclínico.

0,5-1% de Hipertiroidismo.

5-10% de Autoinmunidad Tiroidea positiva

Estudio di@bet. Valdés et al. Thyroid 2017

The prevalence of known and unknown hypothyroidism was **5.09% and 3.12%**, respectively, and that of hyperthyroidism was **0.64% and 0.73%**.

Therefore, the total thyroid dysfunction prevalence in childbearing age women who became pregnant was **9.58% in Catalonia**.

Tena Vivó G, et al. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Sep 25;14:1236505. doi: 10.3389/fendo.2023.1236505

Cribado de función tiroidea en gestantes

	ATA 2017	ACOG	Endocrine Society 2012	AACE	AGC Germany	ETA 2014 ETA 2021?	SEGO/SEEN 2012 2023	RCOG 2023
Cribado universal en gestación	Evidencia insuficiente	Recomienda contra el cribado	No consenso	NR	NR	Evidencia insuficiente	A favor	NR
Cribado universal pregestacional	Evidencia insuficiente		NR	NR	NR	NR excepto en Rep asist	NR excepto en Hª infertilidad	?

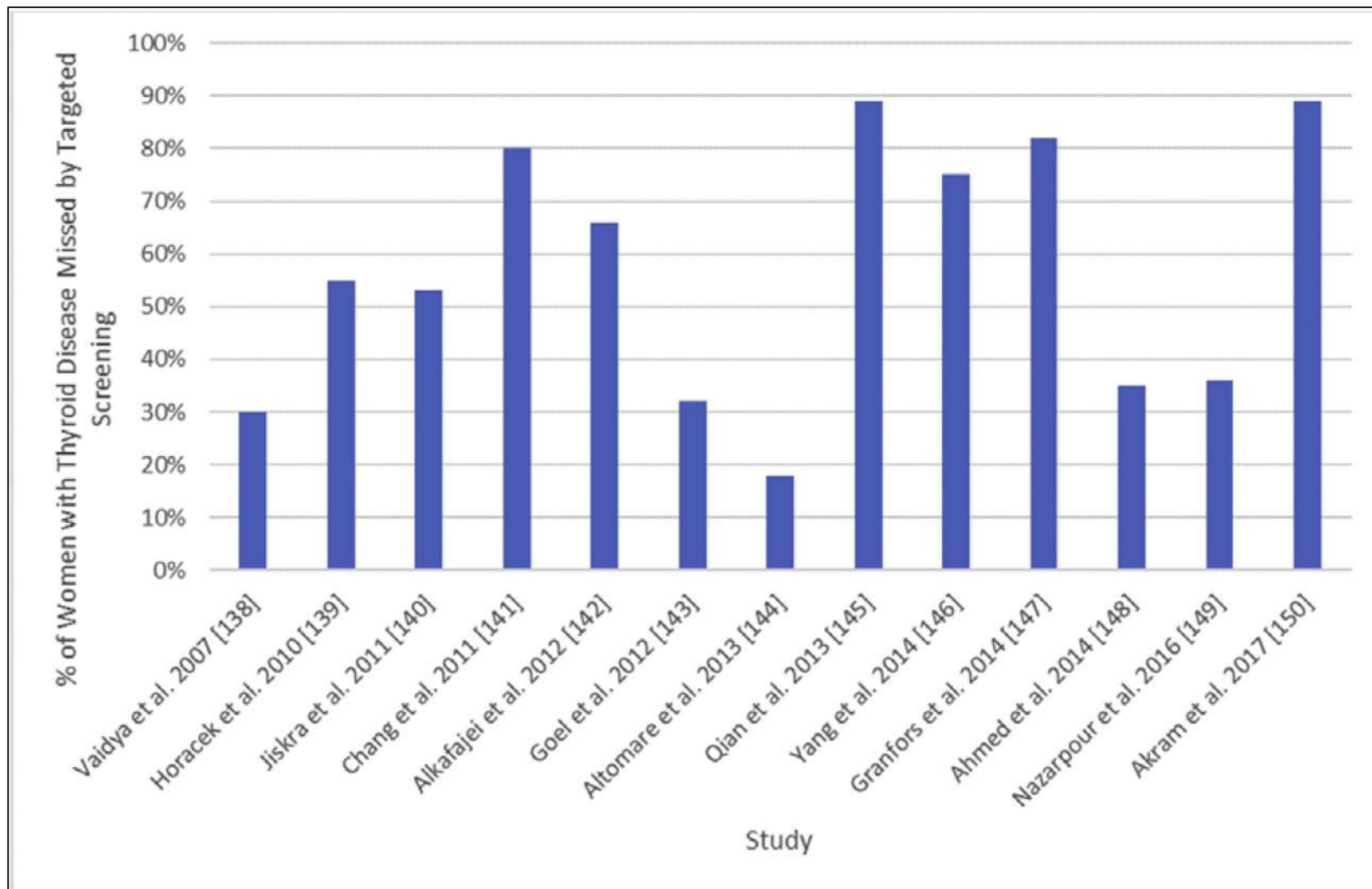


Cribado selectivo de disfunción tiroidea en gestación

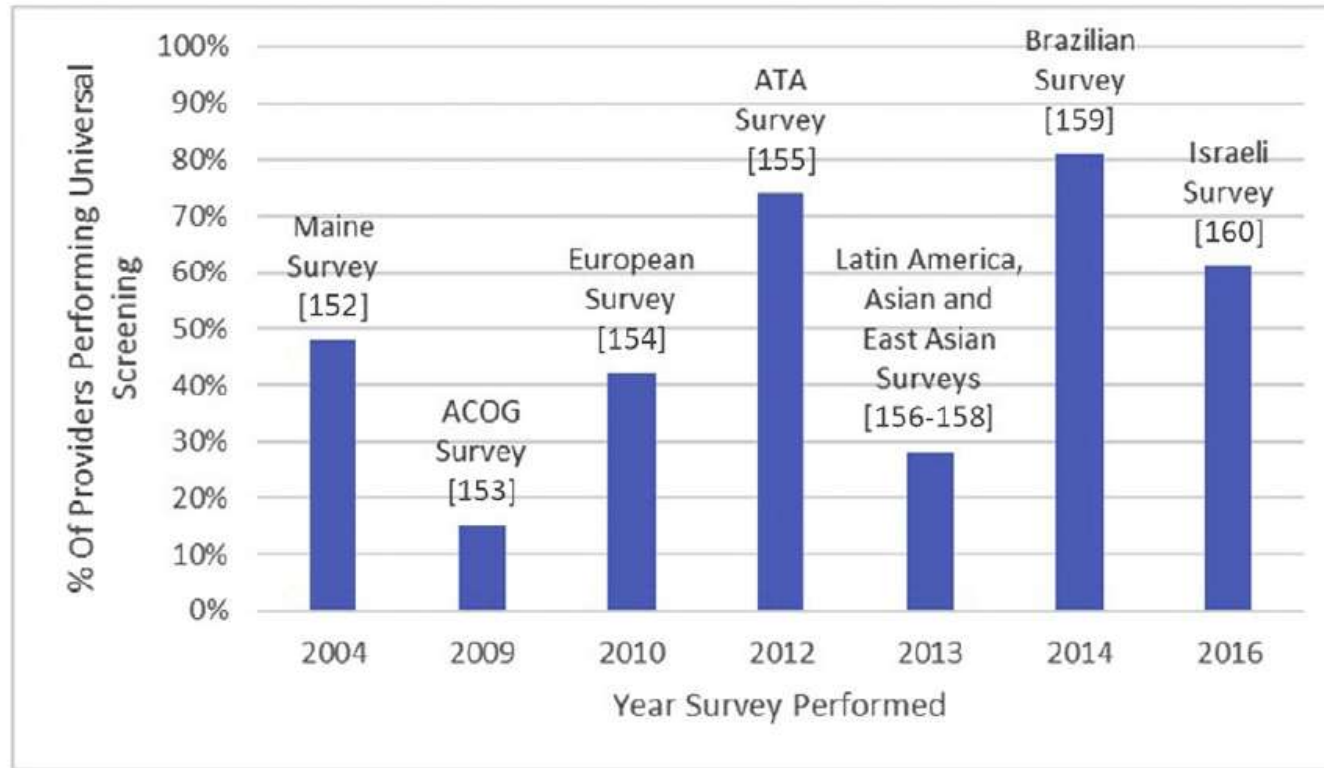
- 1 Historia de hipotiroidismo/hipertiroidismo o presencia de signos/síntomas de disfunción tiroidea.
- 2 Positividad conocida de los anticuerpos antitiroideos o presencia de bocio.
- 3 Antecedente de radiación de cabeza o cuello o cirugía tiroidea previa.
- 4 Edad > 30 años.
- 5 Diabetes tipo 1 u otras enfermedades autoinmunes.
- 6 Historia de muerte fetal, parto pretérmino o infertilidad
- 7 Antecedente de embarazo múltiple (≥ 2).
- 8 Historia familiar de enfermedad tiroidea autoinmune o disfunción tiroidea.
- 9 Obesidad mórbida ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$)
- 10 Uso de amiodarona o litio, o administración reciente de un contraste radiológico yodado.
- 11 Residir en un área conocida de deficiencia moderada o severa de yodo.

Situaciones de riesgo para indicar un cribado selectivo según el *American College of Obstetricians and Gynecologists*.

Gestantes con disfunción tiroidea clínica o subclínica no diagnosticadas con el cribado selectivo



La práctica clínica no siempre refleja el contenido de las guías



Stagnaro Green A et al. Best Pract Res Clin Endocrinol, 2020

Cribado universal SEGO-SEEN

Cuestiones clínicas

Diagnóstico con test de bajo coste

Tratamiento disponible

Estrategia coste efectiva

Evitar consecuencias del HC

- Cribado universal para **hiper e hipotiroidismo clínico cumple los criterios de la OMS***.
 - **1 de cada 100** mujeres enf tiroidea clínica
 - 0,5% hipo
 - 0,65% hiper
- La enf tiroidea sc no cumple los criterios de la OMS
Si finalmente se observa beneficio en el tto, el cribado universal será aun más coste efectivo

Vila Ll, et al. Endocrinología, Diabetes y Nutrición 2012;59:547-60

*Wilson y Jugner. WHO 1968

Donnay S et al. Endocrinol Nutr, 2015

Velasco I, Taylor P. Eur J Endocrinol, 2018

Velasco I et al. Endocrinología, Diabetes y Nutrición 70 (2023) 38-50

Estrategias de cribado

	Momento de realización	Prueba solicitada
Gestantes sanas	9-11 semanas	TSH
Pacientes de alto riesgo obstétrico: -- Infertilidad previa. --Abortos de repetición. --Muerte intraútero. --Parto pretérmino	Idealmente, preconcepcional o en el momento de confirmar embarazo (test de gestación positivo)	TSH T4L Anti-TPO
Pacientes con patología tiroidea previa:		
Hipotiroidismo	Idealmente, preconcepcional o en el momento de confirmar embarazo (test de gestación positivo)	TSH T4L (Anti-TPO)*
Hipertiroidismo	Idealmente, preconcepcional o en el momento de confirmar embarazo (test de gestación positivo)	TSH T4L, T3 TSI**

Embarazo e hipotiroidismo

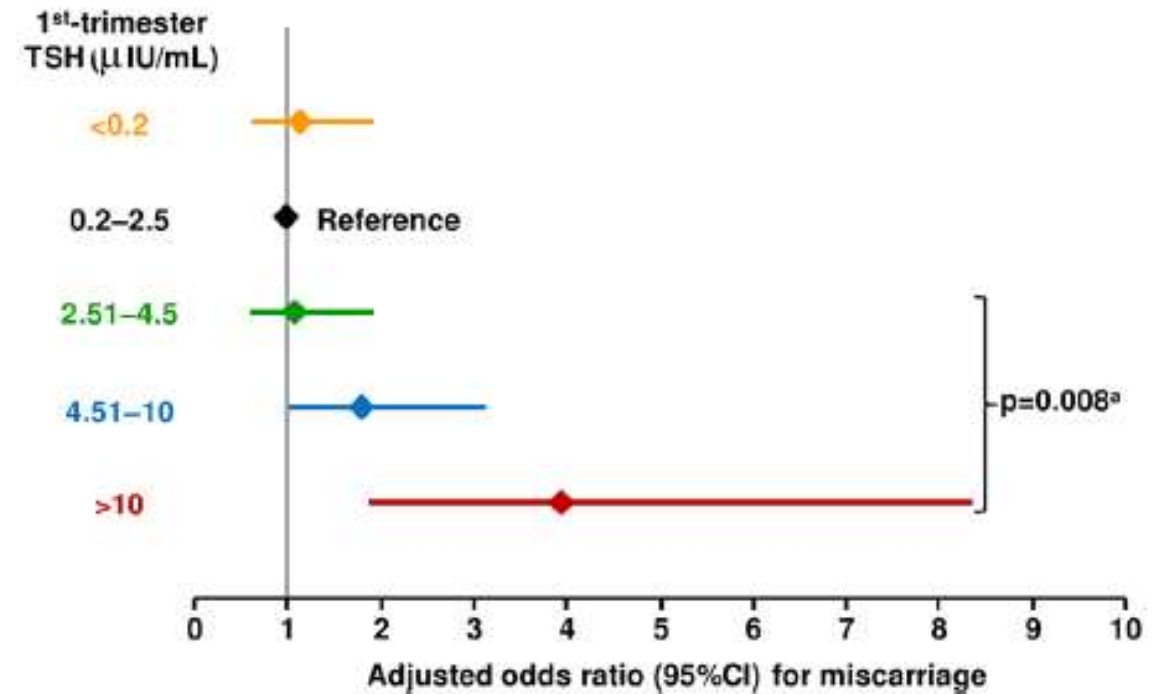
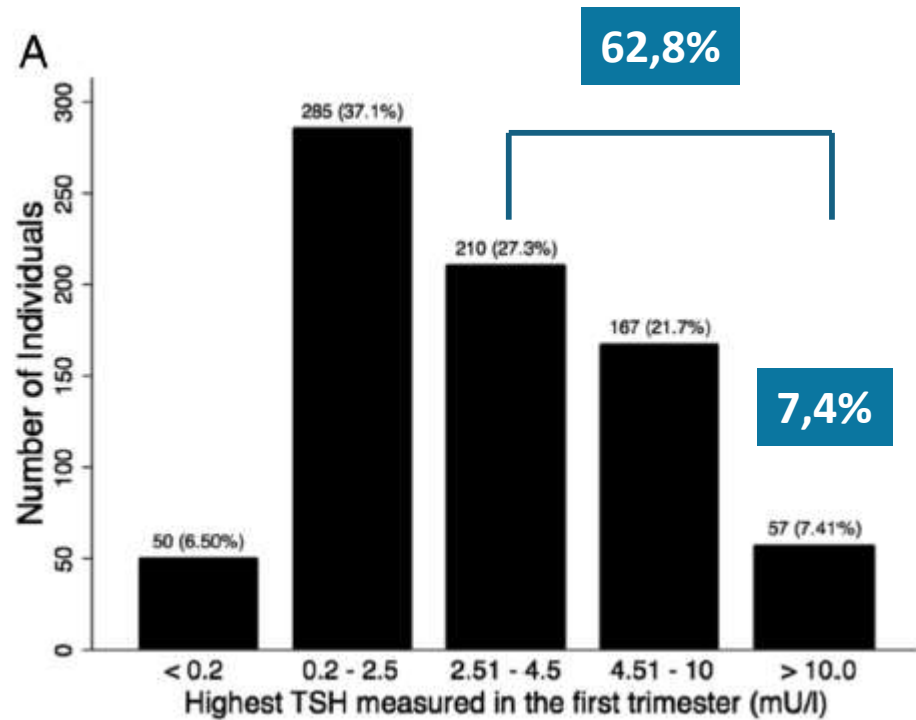


Hipotiroidismo previamente diagnosticado

- Planificación
- Objetivo de TSH <2,5mU/L
 - **Recomendación fuerte, evidencia moderada**
- Hipotiroidismo clínico asociado con morbilidad materna y fetal y alteración del neurodesarrollo
- Test embarazo +. Nuevo control y ajuste de tratamiento
 - **Recomendación fuerte, evidencia alta**

TSH Levels and Risk of Miscarriage in Women on Long-Term Levothyroxine: A Community-Based Study

Base de datos de UK.
Pacientes con LT4 antes gestación
Mujeres 18-45 años.1013 embarazos



- **Morbilidad materna**

- Aborto
- Anemia
- HTA Preeclampsia
- DM gestacional
- Des placenta
- Parto prematuro
- Cesárea
- Histerectomía
- Amenaza de PP
- Hemorragia postparto
- Infecciones

- **Morbilidad fetal**

- Muerte intraútero
- Bajo peso al nacer
- Distrés respiratorio neonatal

- **Alteraciones neurodesarrollo**

- TDAH
- Trastornos espectro autista
- Epilepsia
- **Caída de 7 puntos en el CI**

Haddow et al. N Engl J Med 1999; 341(8):549-55.

Taylor et al. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99:3895-902

Ge et al. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105 (12)dgaa555

Hizkiyahu R. J Maternal-Fetal & Neonatal Med 202336:2

Preconception thyrotropin levels and risk of adverse pregnancy outcomes in Chinese women

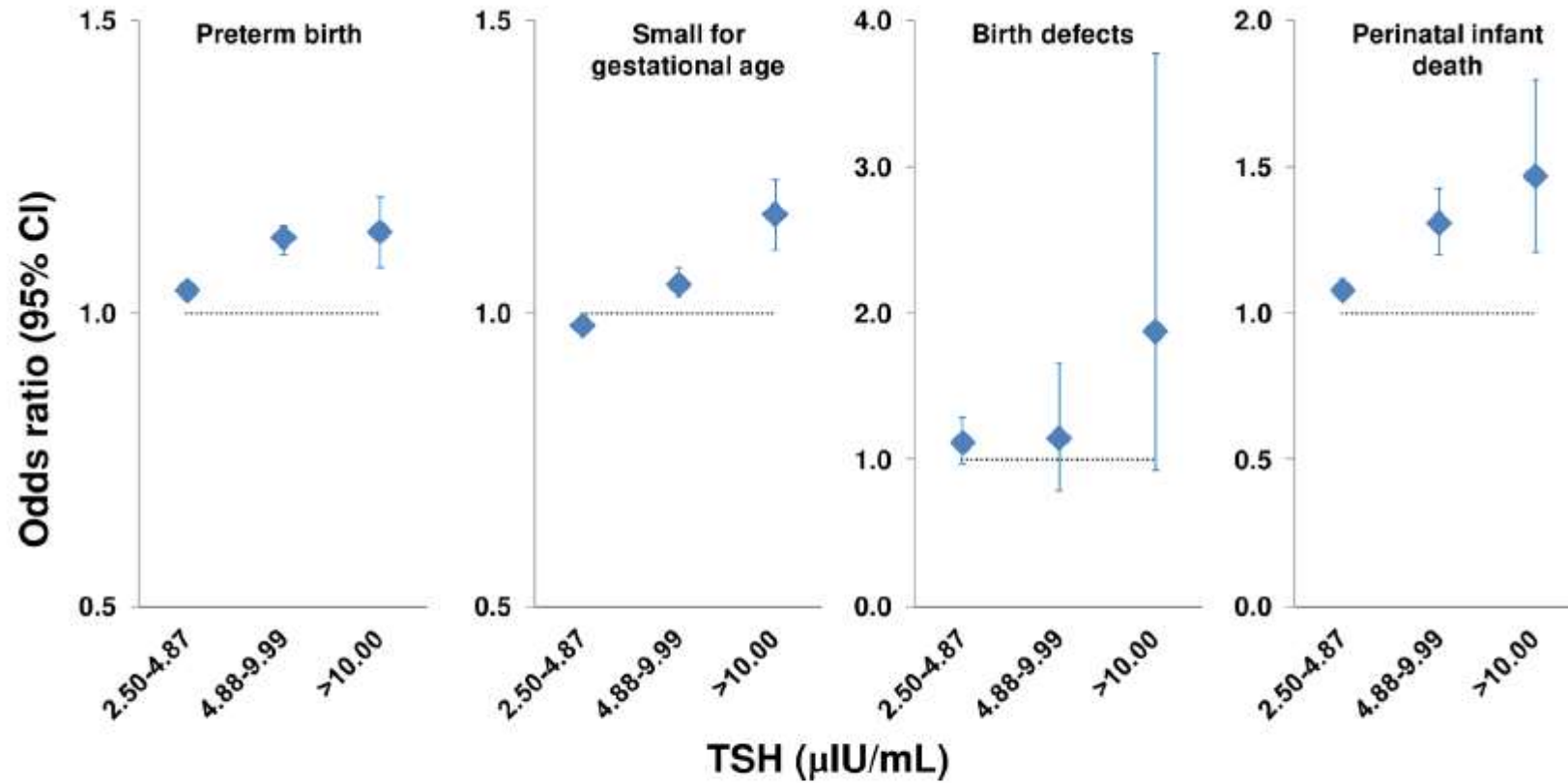


Figure 1

Relationships between levels of thyrotropin (TSH) consistent with hypothyroidism and neonatal pregnancy outcomes from a study of 5,840,894 women who underwent prenatal care in China. The reference group (odds ratio = 1, shown by the dotted line in each panel), contained subjects with TSH 0.37–2.49 $\mu\text{IU/mL}$. Odds ratios were adjusted for pre-pregnancy maternal age, maternal education, location, pre-pregnancy body mass index, alcohol, passive smoking, history of thyroid disease, hypertension, diabetes, history of adverse pregnancy outcomes. Drawn from data presented in reference 24.



Associations between hypothyroidism and adverse obstetric and neonatal outcomes: a study of a population database including over 184,000 women with hypothyroidism

Ranit Hizkiyahu, Ahmad Badeghiesh, Haitham Baghlaf & Michael H. Dahan

184.000 mujeres con diagnóstico de hipotiroidismo
8.911.919 mujeres sin hipotiroidismo
Estudio retrospectivo entre 2014-2014
Base de datos EEUU
No TSH, ni Ac

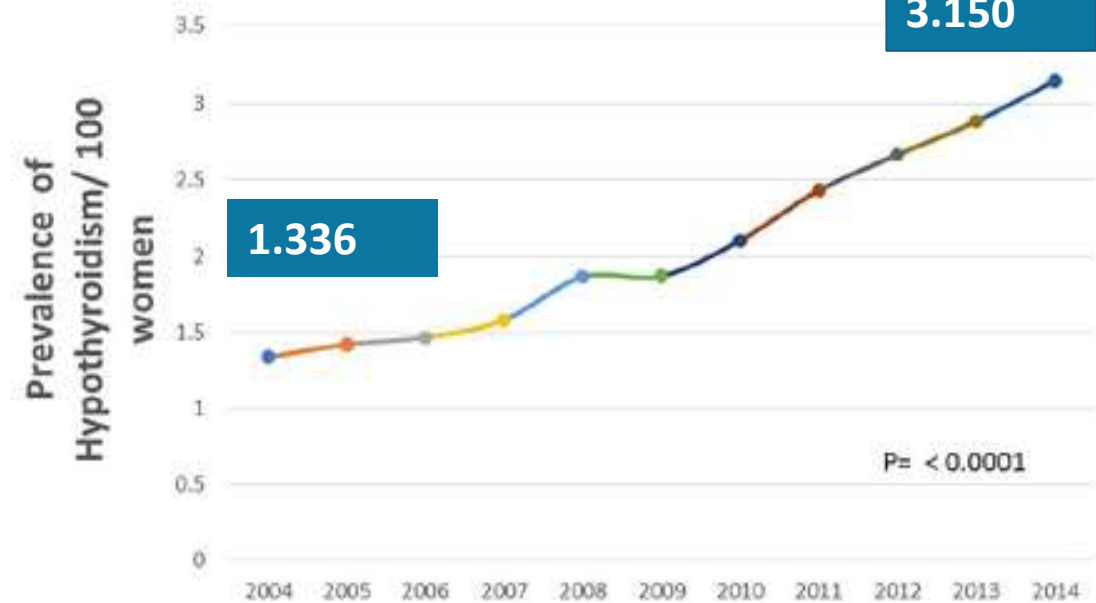


Figure 1. Prevalence of Hypothyroidism disease among women who gave birth between 2004 and 2014.

Eventos en gestación en mujeres con hipotiroidismo clínico

Table 2. Pregnancy and delivery outcomes.

Outcomes	Hypothyroidism (%)	No Hypothyroidism (%)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)	Adjusted p-value
Pregnancy outcomes^a					
<u>Pregnancy induced hypertension</u>	9.9%	7.4%	1.390 (1.368–1.411)	1.188 (1.150–1.227)	<0.001
<u>Gestational hypertension</u>	4.3%	3.3%	1.315 (1.286–1.346)	1.168 (1.115–1.223)	<0.001
<u>Preeclampsia</u>	4.6%	3.6%	1.308 (1.279–1.337)	1.215 (1.160–1.272)	<0.001
Eclampsia	0.1%	0.1%	0.832 (0.694–0.998)	1.048 (0.689–1.593)	0.827
Preeclampsia and Eclampsia superimposed hypertension	1.1%	0.5%	2.178 (2.083–2.277)	1.058 (0.955–1.173)	0.279
<u>Gestational diabetes mellitus</u>	10.3%	5.7%	1.923 (1.894–1.953)	1.428 (1.383–1.474)	<0.001
<u>Placenta previa</u>	0.8%	0.5%	1.529 (1.453–1.609)	1.154 (1.037–1.285)	0.009

Eventos en el parto en mujeres con hipotiroidismo clínico

Outcomes	Hypothyroidism (%)	No Hypothyroidism (%)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)	Adjusted p-value
Delivery outcomes ^a					
<u>Preterm premature rupture of membranes</u>	1.4%	1.1%	1.216 (1.169–1.265)	1.186 (1.091–1.290)	<0.001
<u>Preterm delivery</u>	8.3%	7.2%	1.173 (1.153–1.193)	1.122 (1.077–1.168)	<0.001
<u>Abruptio placenta</u>	1.1%	1.1%	1.028 (0.984–1.074)	1.037 (0.942–1.142)	0.462
<u>Chorioamnionitis</u>	1.7%	1.8%	0.945 (0.912–0.979)	1.088 (1.014–1.167)	0.019
<u>Operative vaginal delivery</u>	6.4%	6.5%	0.989 (0.970–1.007)	1.036 (0.994–1.079)	0.096
<u>Cesarean section</u>	41.8%	32.1%	1.516 (1.502–1.531)	1.206 (1.176–1.236)	<0.001
<u>Spontaneous vaginal delivery</u>	53.5%	62.5%	0.691 (0.685–0.698)	0.847 (0.827–0.867)	<0.001
<u>Hysterectomy</u>	0.1%	0.1%	1.823 (1.610–2.064)	1.424 (1.127–1.799)	0.003
<u>Postpartum hemorrhage</u>	3.1%	2.9%	1.062 (1.034–1.091)	1.072 (1.015–1.131)	0.012
<u>Wound complications</u>	0.5%	0.4%	1.517 (1.424–1.616)	1.113 (0.957–1.295)	0.166
<u>Maternal death</u>	0.0%	0.0%	0.923 (0.521–1.634)	0.708 (0.172–2.921)	0.633
<u>Transfusion</u>	1.1%	1.0%	1.126 (1.078–1.176)	1.122 (1.029–1.224)	0.009

HIPOTIROIDISMO CLÍNICO

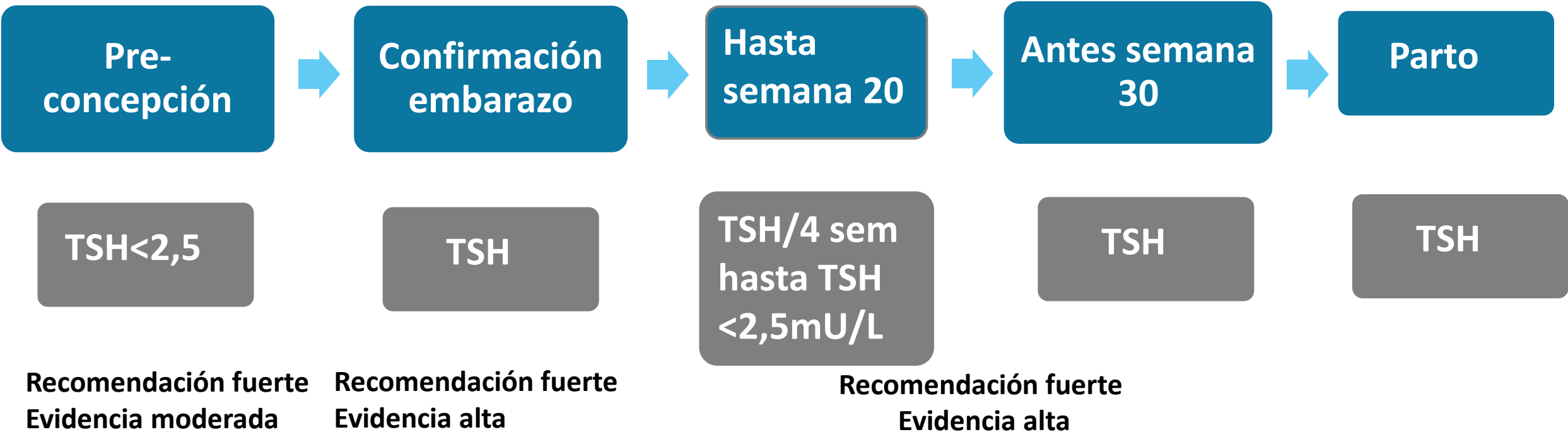
TSH > 10mU/L

TSH >4mU/L con T4 baja

TSH > 95th RR con T4 baja

	Conocido antes de la gestación		Diagnosticado en gestación
	Bien controlado	Mal controlado	
Preconcepción	Evitar embarazo TSH <2,5mU/L		Solo evidencia de cribado en Hª de infertilidad
Iniciada gestación	↑ requerimientos tiroxina desde 4-6 semanas		Detectado, si cribado, en 0,65% de embarazadas
Consideraciones	ATA ↑ 20-30% la dosis de LT4 en confirmación de embarazo Diferentes necesidades según etiología		Dosis en función de: <ul style="list-style-type: none"> • Edad gestacional • Etiología • Severidad
Actitud	<ul style="list-style-type: none"> • HT 1ª AI: ↑ LT4 25-30% • Tiroidectomía/Ablación: ↑ LT4 40-45% • Si TSH <1,2mU/L mantener dosis 	↑ LT4 40%	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar LT4 2,3mcg/Kg/día • (TSH> 10 mU/L) puede administrarse al inicio una dosis superior (x2) de lo calculado, para normalizar cuanto antes el depósito extratiroideo de tiroxina.

Monitorización del tratamiento del Hipotiroidismo clínico



Suplementación con hierro

- Separación 4h
- Cambio a LT4 solución

Toma de LT4

- Ayunas
- 30' antes ingesta

Hipotiroidismo subclínico en la gestación

- TSH elevada con T4 normal
- Prevalencia entre 5-15%
- Diferentes criterios diagnósticos: TSH >2,5 TSH >4
- Asociación con complicaciones materno-fetales y beneficio del tratamiento controvertidos



Dificultad en el manejo

Diferentes guías-diferentes recomendaciones

Papel de la autoinmunidad

Visión del obstetra

Fracaso de inicio de tratamiento con LT4 más allá de 1º trimestre





Prevalencia HSC

TSH > 2,5 mU/L 20%

TSH > 4,5 mU/L 2,4%

Mayor prevalencia de TSH > 4,5 mu/L en mujeres con BMI > 35 kg/m²

Dhillon-Smith RK, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105:2667–77

ATA, RCOG TSH > 4 mU/L

Prevalencia HSC

5.4% mujeres origen caucásico

2,1 % mujeres origen norte África

2509 mujeres gestantes Oviedo

HC 1.9%

HSC 3.6%

RR propios TSH > 4,5 mU/L

No efecto edad materna

**Autoinmunidad tiroidea
positiva**

Prevalencia de Ac TPO 5 - 20% mujeres en edad fértil

Mujeres con subfertilidad 10 - 31%

Mujeres con abortos de repetición 17–33%

Dhillon-Smith RK, et al. BJOG. 2022;129:e75–e88.

Urgatz B, Poppe KG. Endocrine Connections (2024) 13 e230420

Diéguez M, et al. Clin Endocrinol 2016; 84: 121–126

Hipotiroidismo subclínico en la gestación y eventos adversos



Asociación positiva

- Aborto
- Parto prematuro
- Muerte neonatal
- HTA gestación
- Metanálisis 19 cohortes
 - 1234 gestaciones
 - OR parto prematuro 1,29

No asociación

- Otros estudios no encuentran diferencias

Sheehan PM, et al. JCEM, 2015

Manisto T, et al. JCEM, 2009

Korevaar T, Et al. The Consortium on Thyroid. JAMA. 2019;322(7):632-641. doi:10.1001/jama.2019.10931

A first-trimester serum TSH in the 4–10 mIU/L range is associated with obstetric complications in thyroid peroxidase antibody-negative women

F. Magri¹ · C. Bellingeri² · I. De Maggio² · L. Croce¹ · F. Coperchini³ · M. Rotondi¹ · L. Chiovato¹ · A. Spinillo² · F. Beneventi²

Estudio prospectivo de cohortes

2135 gestaciones

AC TPO negativos

TSH 4-10mU/L

Pulsatilidad de arteria uterina elevada (marcador de implantación placentaria)

↑ Preeclampsia

↑ Pequeños para edad gestacional

↑ Diabetes gestacional

	TSH (0.4–4 mIU/L) N=2135	TSH (4–10 mIU/L) N=102	P value
Gestational age (weeks)	39 (38–40)	39.2 (38–40.4)	0.662
Neonatal weight (g)	3270 (2980–3555)	3235 (2996–3555)	0.796
Uterine artery PI 1st trimester	1.05 (0.9–1.25)	1.44 (1.15–1.7)	0.000
Uterine artery PI 2nd trimester	0.76 (0.6–0.95)	0.95 (0.8–1.16)	0.000
Uterine artery PI 3rd trimester	0.7 (0.58–0.82)	0.81 (0.67–0.9)	0.000
Umbilical artery PI	0.90 (0.78–0.99)	0.89 (0.78–0.98)	0.260
Pre-eclampsia	39 (1.8%)	6 (5.9%)	0.015
SGA	63 (3%)	10 (9.8%)	0.001
GDM	131 (6.8%)	12 (11.8%)	0.027

Hipotiroidismo subclínico en la gestación



- **Infertilidad:**

- No hay datos consistentes
- Definiciones poco precisas y falta de grupos de control apropiados
- TSH mas elevada ($>2,5\text{mU/L}$) en mujeres con infertilidad no explicada
- \uparrow TSH predictor de fallo de fertilización en mujeres en IVF

Evidencia insuficiente que sugiera una asociación causal entre HSC e infertilidad

Hay consenso mujeres con subfertilidad tienen TSH ligeramente más elevada

Hipotiroidismo subclínico en la gestación. Aborto



• Asociación positiva

- 2497 mujeres gestantes
- TSH >5,6mU/L OR 1,6
- OR 3,4 TSH >4

• Asociación negativa

- Faster trial
- Estudio prospectivo Italia
- 10990 gestaciones
- TSH > 4,29mU/L vs eutiroideas

Evidencia moderada TSH >4-10 mU/L en gestación asociado con aborto esporádico, pero insuficiente con TSH 2,5-4 mU/L.

No evidencia de que TSH en rango alto de normalidad en la preconcepción se asocie con aumento de abortos.

Cleary-Goldman J, et al. Obstet Gynecol. 2008;112(1):85–92

Liu H, et al.. Thyroid Off J Am Thyroid Assoc 2014;24(11):1642–9

Dhillon-Smith RK, et al. BJOG. 2022;129:e75–e88

Autoinmunidad tiroidea positiva en gestación

Prevalencia de Ac TPO

- 6-20% población general
- 5-20% mujeres edad fértil
- 10-31% mujeres con subfertilidad
- 17-31% abortos de repetición

Infertilidad

- Mayor prevalencia de Ac TPO en mujeres con infertilidad
- No evidencia de que esté ligado a peores resultados
- Insuficiente evidencia para confirmar una asociación entre ATP y reducción de la fertilidad
- **La presencia de Ac TPO puede tener un impacto durante reproducción asistida.**

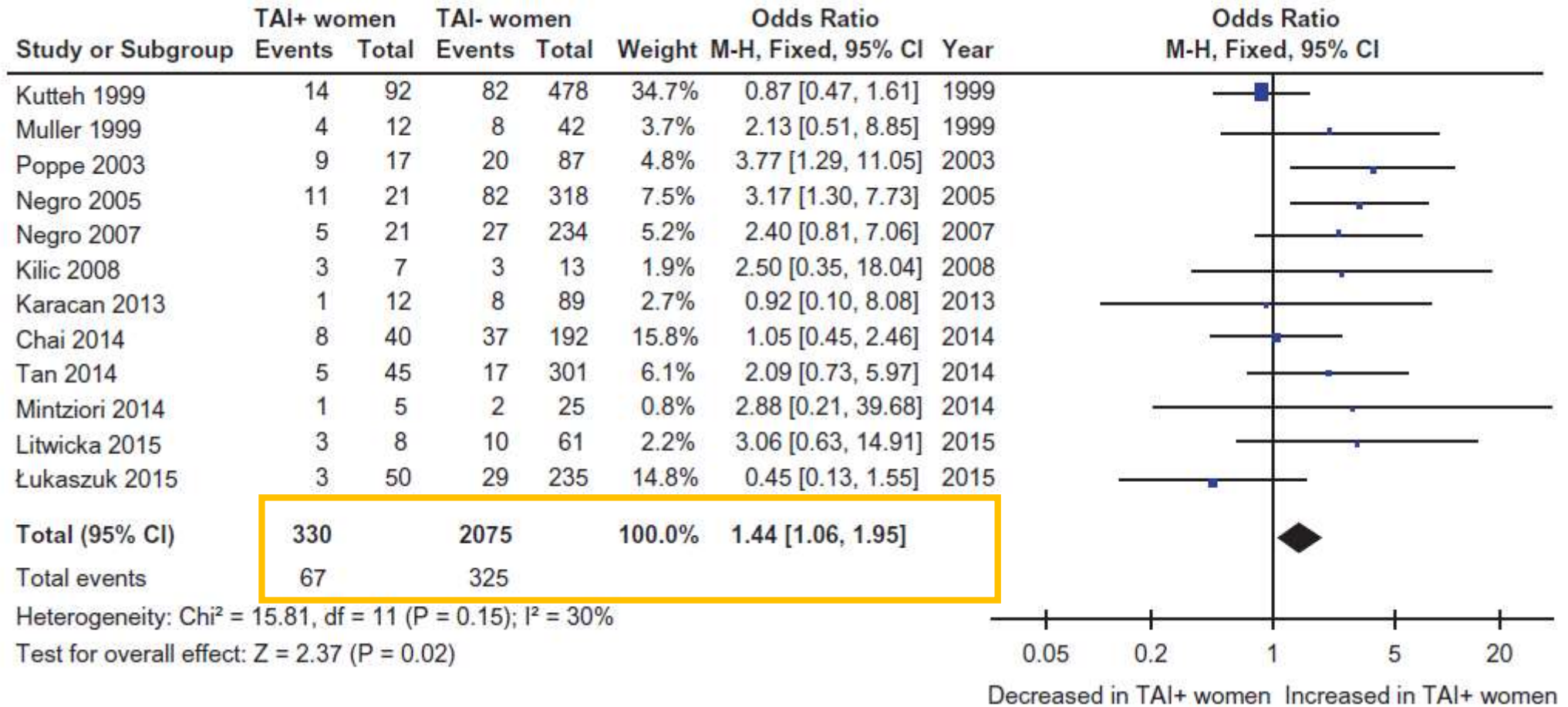
Principal causa de Hipotiroidismo

- En mujeres eutiroides puede limitar la capacidad tiroidea de necesidades aumentadas de Hormonas tiroideas en la gestación.
- 7 % de mujeres eutiroides con TPO+ desarrollan hipotiroidismo en gestación

En mujeres con Ac TPO +, la función tiroidea debe evaluarse regularmente en preconcepción y la gestación, para asegurar el diagnóstico y tratamiento adecuados

Asociación de TPO + con abortos en mujeres en reproducción asistida

12 estudios
Excluyen HSC, tto con LT4



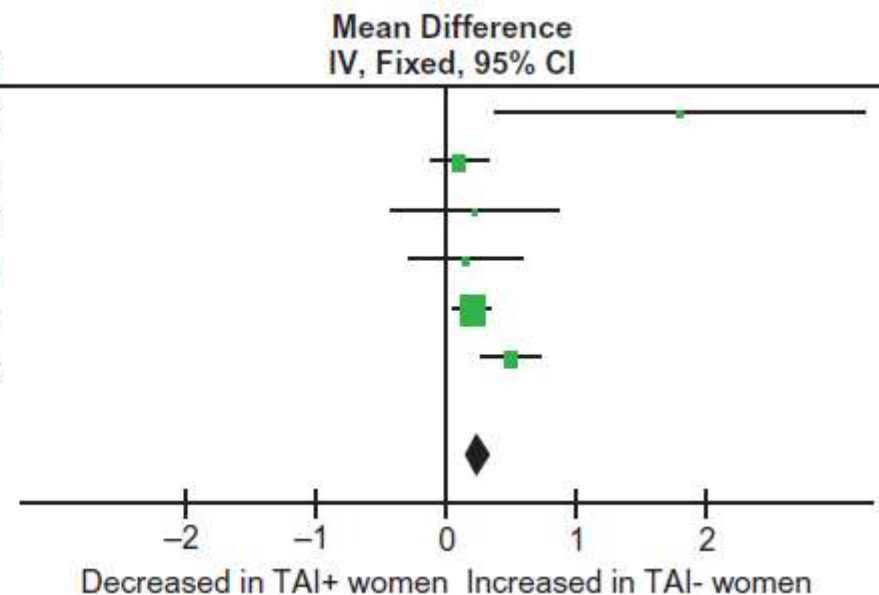
Busnelli A, et al. The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis. Human Reproduction Update, Vol.22, No.6 pp. 775–790, 2016

TSH en rango pero más elevada...

(b) Study or Subgroup	TAI+ women			TAI- women			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Year
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total			
Muller 1999	3.5	3.6	25	1.7	0.9	148	0.5%	1.80 [0.38, 3.22]	1999
Negro 2005	1.7	0.7	43	1.6	0.6	576	21.0%	0.10 [-0.11, 0.31]	2005
Kilic 2008	2.21	1.25	23	1.99	1.11	31	2.3%	0.22 [-0.42, 0.86]	2008
Karacan 2013	1.89	1.18	34	1.74	1.24	219	5.3%	0.15 [-0.28, 0.58]	2013
Tan 2014	1.7	0.7	110	1.5	0.6	725	51.0%	0.20 [0.06, 0.34]	2014
Litwicka 2015	1.8	0.6	30	1.3	0.3	134	19.9%	0.50 [0.28, 0.72]	2015
Total (95% CI)			265			1833	100.0%	0.24 [0.15, 0.34]	

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 12.10$, $\text{df} = 5$ ($P = 0.03$); $I^2 = 59\%$

Test for overall effect: $Z = 4.86$ ($P < 0.00001$)



Aumento del riesgo de aborto en mujeres eutiroides con AcTPO +:

Embarazos espontáneos

Reproducción asistida

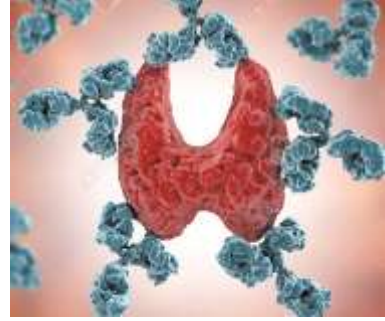
Relación de causalidad?

Activación del sistema inmune

TSH

Edad

Hipotiroidismo sc y Autoinmunidad tiroidea



Mujeres con TPO+ y TSH >2,5mU/L peores resultados materno fetales respecto a TSH < 2,5mU/L

Asociación significativa con:

riesgo de aborto OR 3.90 (95% CI 2.48 to 6.12; $P < 0.001$)

parto prematuror OR 2.07 (95% CI 1.17 to 3.68; $P = 0.01$)

En general hay evidencia consistente en que la combinación de HSC con AcTPO+ está asociado con aumento del riesgo de aborto y otras complicaciones materno fetales

Thangaratinam S, et al. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ* 2011 **342** d2616. (<https://doi.org/10.1136/bmj.d2616>)

Dhillon-Smith RK, et al. *BJOG*. 2022;129:e75–e88

Evidencias del tratamiento con LT4 en Hipotiroidismo y gestación

Mujeres con Hipotiroidismo clínico:

Consenso unánime

Recomendación fuerte, evidencia moderada

Mujeres eutiroides con autoinmunidad tiroidea positiva

Negro 2010, Thangaratinam 2011: RR 0,48 reducción de aborto

ORIGINAL ARTICLE

Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception

Ensayo randomizado doble ciego LT4/placebo
Mujeres eutiroides con Ac TPO +
No encuentran diferencias en recién nacidos vivos,
abortos, prematuridad, otros eventos neonatales

Table 2. Primary Outcome and Secondary Outcomes.*

Outcome	Levothyroxine Group	Placebo Group	Relative Risk or Mean Difference (95% CI) [†]
Primary outcome			
Live birth at ≥34 wk — no./total no. (%)			
Secondary outcomes			
Pregnancy at ≤12 mo after enrollment — no./total no. (%)	266/470 (56.6)	274/470 (58.3)	0.97 (0.88 to 1.07)
Pregnancy outcomes — no./total no. (%)			
Clinical pregnancy at 7 wk [‡]	237/266 (89.1)	248/274 (90.5)	0.98 (0.93 to 1.04)
Ongoing pregnancy at 12 wk [‡]	194/266 (72.9)	200/274 (73.0)	1.00 (0.90 to 1.11)
Miscarriage at <24 wk [§]	75/266 (28.2)	81/274 (29.6)	0.95 (0.73 to 1.23)
Stillbirth: intrauterine death at ≥24 wk	1/266 (0.4)	0/274	—
Ectopic pregnancy	3/266 (1.1)	6/274 (2.2)	0.50 (0.13 to 1.99)
Termination of pregnancy [¶]	1/266 (0.4)	0/274	—
Live birth			
At <34 wk	10/266 (3.8)	10/274 (3.6)	1.02 (0.43 to 2.42)
At ≥34 wk	176/266 (66.2)	178/274 (65.0)	1.02 (0.90 to 1.15)

Dada la falta de beneficio, no se recomienda tto con LT4 en mujeres eutiroides con Ac TPO +, en general.

Evidencias del tratamiento con LT4 en Hipotiroidismo SC y gestación

Mujeres con hipotiroidismo sc

**Dos RCT en población gestante con HSC e hipotiroxinemia aislada (TPO+/TPO-) con LT4
No beneficio en el CI de la descendencia ni en eventos obstétricos y neonatales.**

Inicio tratamiento > 12 semana

Lazarus JH et al , Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. NEJM, 2012
Casey BM, et al.. N Engl J Med. 2017;376(9):815–25.

Estudio desarrollo intelectual 139 niños 2 años.

Madres con TSH 4-10 tratadas antes de la semana 8.

Coefficiente neurodesarrollo ↓8,67 en niños de madres no tratadas.

Chen J et al. Thyroid, 2022



**Ocasionaría la necesidad
de cribado universal**

Mujeres con hipotiroidismo sc e infertilidad

Puede considerarse tto si TSH > Límite alto de RR o >4mU/L

Mujeres en reproducción asistida deben recibir LT4 con objetivo de TSH < 2,5mU/L

Effects of levothyroxine treatment on fertility and pregnancy outcomes in subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Comparan gestantes con TSH entre 2,5-4 o >4mU/L

Tratamiento preconcepcional con LT4 no mejora:

- Gestaciones
- Recién nacidos vivos
- Abortos

Tratamiento durante la gestación

No mejora

- Gestaciones
- Abortos

Menor prematuridad si TSH >4mU/L

Evidencias del tratamiento con LT4 en Hipotiroidismo sc con Ac TPO+ y gestación

Systematic review and meta-analysis of the efficacy and pregnancy outcomes of levothyroxine sodium tablet administration in pregnant women complicated with hypothyroidism

Ensayos randomizados
Mujeres gestantes
TSH >2.5 mIU/L 1º trimestre
TSH >3.0 mIU/L 2º trimestre
Ac TPO positivos
Edad > 18 años

First author	Year	Country
Abdel (16)	2010	Egypt
Costantine (17)	2020	USA
Kim (18)	2011	Korea
Li (19)	2020	China
Ma (20)	2016	China
Maraka (21)	2016	USA
Nazarpour (22)	2017	Italy
Negro (23)	2006	Italy

Preterm birth



Miscarriage



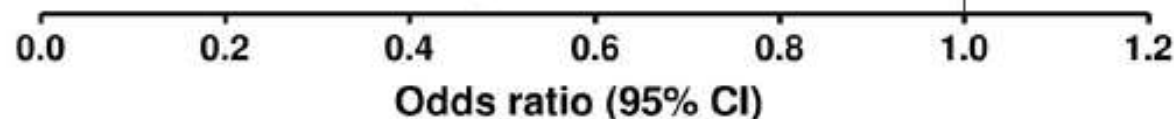
Postpartum haemorrhage



Low birth weight



Favours levothyroxine



Effect of levothyroxine on the pregnancy outcomes in recurrent pregnancy loss women with subclinical hypothyroidism and thyroperoxidase antibody positivity: a systematic review and meta-analysis

Table 3. Overall effects of levothyroxine on the pregnancy outcomes of RPL patients with SCH.

Outcomes	Number of studies	RR (95%CI)	<i>p</i>	<i>I</i> ² (%)
Live birth rate [18,23,25]	3	1.20 (1.01, 1.42)	.040	0.0
Premature delivery rate [23,25]	2	0.58 (0.19, 1.78)	.344	0.0
Miscarriage rate [8,21,23,25]	4	0.65 (0.44, 0.97)	.034	60.4

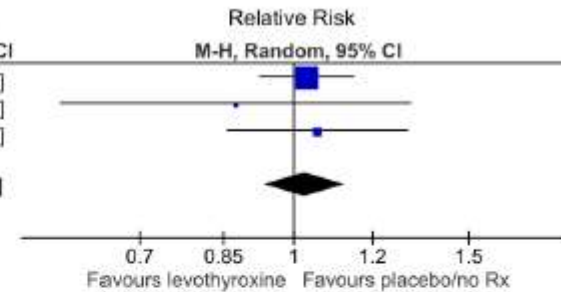
RPL: recurrent pregnancy loss; SCH: subclinical hypothyroidism; RR: relative risk; CI: confidence interval; *I*²: *I*-squared.

Impact of levothyroxine in women with positive thyroid antibodies on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials

No encuentran diferencias

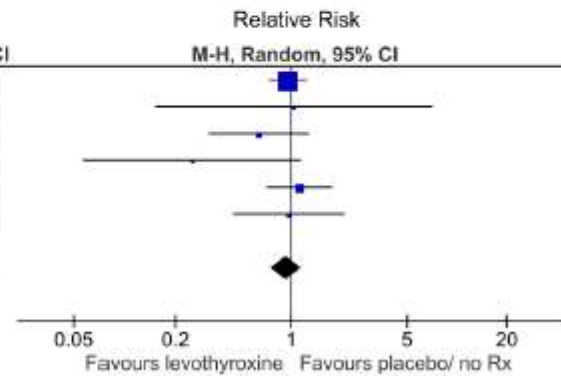
A Pregnancy achieved

Study or Subgroup	Placebo/No treatment		Levothyroxine		Weight	Relative Risk	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
Dhillon-Smith, 2019	274	470	266	470	74.2%	1.03 [0.92, 1.15]	
Negro 2005	21	43	24	43	5.5%	0.88 [0.58, 1.31]	
Wang 2017	113	300	107	300	20.3%	1.06 [0.86, 1.30]	
Total (95% CI)		813		813	100.0%	1.03 [0.93, 1.13]	
Total events	408		397				
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.67, df = 2 (P = 0.71); I ² = 0%							
Test for overall effect: Z = 0.53 (P = 0.59)							



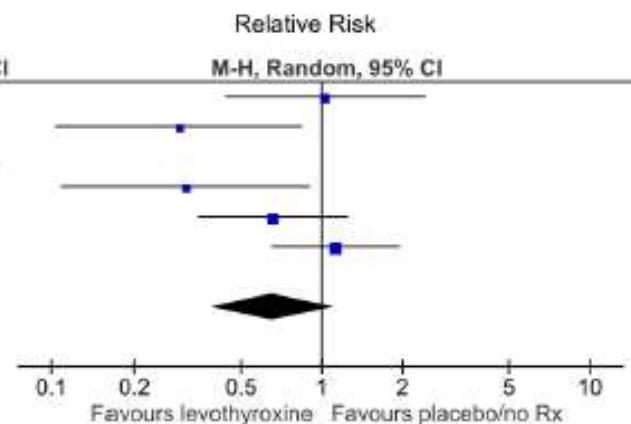
B Miscarriage

Study or Subgroup	Levothyroxine		Placebo/No treatment		Weight	Relative Risk	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
Dhillon-Smith, 2019	75	266	81	274	60.8%	0.95 [0.73, 1.24]	
Nazarpour 2017	2	56	2	58	1.2%	1.04 [0.15, 7.10]	
Negro 2005	8	24	11	21	8.8%	0.64 [0.32, 1.28]	
Negro 2006	2	57	8	58	1.9%	0.25 [0.06, 1.15]	
Negro 2016	33	198	29	195	20.3%	1.12 [0.71, 1.77]	
Wang 2017	11	107	12	113	7.1%	0.97 [0.45, 2.10]	
Total (95% CI)		708		719	100.0%	0.93 [0.76, 1.14]	
Total events	131		143				
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 4.68, df = 5 (P = 0.46); I ² = 0%							
Test for overall effect: Z = 0.69 (P = 0.49)							



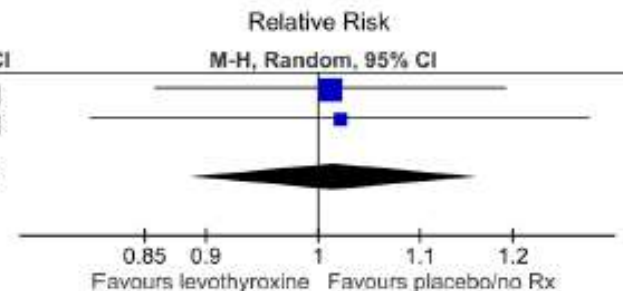
C Preterm delivery

Study or Subgroup	Levothyroxine		Placebo/No treatment		Weight	Relative Risk	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	
Dhillon-Smith, 2019	10	266	10	274	18.8%	1.03	[0.44, 2.43]
Nazarpour 2017	4	56	14	58	15.0%	0.30	[0.10, 0.84]
Negro 2005	0	0	0	0		Not estimable	
Negro 2006	4	57	13	58	14.8%	0.31	[0.11, 0.90]
Negro 2016	14	198	21	195	24.3%	0.66	[0.34, 1.25]
Wang 2017	21	95	19	97	27.1%	1.13	[0.65, 1.96]
Total (95% CI)		672		682	100.0%	0.66	[0.39, 1.10]
Total events	53		77				
Heterogeneity: Tau ² = 0.18; Chi ² = 8.50, df = 4 (P = 0.07); I ² = 53%							
Test for overall effect: Z = 1.59 (P = 0.11)							



D Live births

Study or Subgroup	Placebo or No treatment		Levothyroxine		Weight	Relative Risk	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	
Dhillon-Smith, 2019	178	470	176	470	66.8%	1.01	[0.86, 1.19]
Wang 2017	97	300	95	300	33.2%	1.02	[0.81, 1.29]
Total (95% CI)		770		770	100.0%	1.01	[0.89, 1.16]
Total events	275		271				
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.00, df = 1 (P = 0.95); I ² = 0%							
Test for overall effect: Z = 0.21 (P = 0.83)							



Evidencias del tratamiento con LT4 en Hipotiroidismo subclínico



Valoración personalizada de cada paciente, teniendo en cuenta:

- El estado de autoinmunidad (anticuerpos positivos o negativos).
- Los antecedentes obstétricos de riesgo:
 - Infertilidad previa.
 - Técnica de reproducción asistida.
 - Abortos recurrentes.
 - Antecedente de muerte fetal intraútero.
 - Parto pretérmino en embarazo previo.
- El grado de evidencia disponible.

Recomendaciones de tratamiento del Hipotiroidismo subclínico con Ac TPO positivos

	Recomendación	Pros	Contras
Resultados maternos			
TSH > 10mU/L	LT4 fuertemente recomendada	El tratamiento del HC reduce el riesgo de complicaciones obstétricas	Ninguna
TSH 4-10mU/L	LT4 recomendada	Reduce complicaciones Evita progresión a HC	Monitorizar para evitar sub/hipertratamiento
TSH 2,5-4mU/L	Puede considerarse la LT4	Restringir a situaciones de alto riesgo: <ul style="list-style-type: none"> • Infertilidad • Aborto recurrente 	Recomendación débil Alto riesgo sobretodo No eficacia para DM gestacional, HTA , restricción crecimiento fetal
TSH <2,5mU/L	LT4 no recomendada	Restringido a alto riesgo Reproducción asistida o aborto recurrente y de forma individualizada	No mejora tasa de fertilidad No reduce la tasa de abortos

Recomendaciones de tratamiento del Hipotiroidismo subclínico con Ac TPO negativos

	Recomendación	Pros	Contras
Resultados maternos			
TSH > 10mU/L	LT4 fuertemente recomendada	Considerado HC	
TSH 4-10mU/L	LT4 recomendada	Riesgo similar a HSC con TPO+ si TSH 5-10mU/L	Recomendación débil Calidad evidencia baja
TSH 2,5-4mU/L	Puede considerarse la LT4	Pueden usarse bajas dosis de LT4 en mujeres sometidas a FIV o ICSI, con objeto de conseguir una TSH < 2.5 mU/L	No evidencia de que LT4 mejore fertilidad
TSH <2,5mU/L	LT4 no recomendada	Ninguno	Fuerte recomendación en contra del uso de LT4 en esta situación. Potenciales riesgos de uso iatrogénico de LT4 en el embarazo: -Restricción de crecimiento. -Morfología anormal del cerebro en niños
Velasco I et al. Endocrinología, Diabetes y Nutrición 70 (2023) 38-50			

Recomendaciones de tratamiento del Hipotiroidismo subclínico

	Recomendación	Pros	Contras
Función cognitiva de la descendencia			
TSH > 10mU/L	LT4 fuertemente recomendada	Niveles altos de TSH materna no tratados se asocian a bajo cociente intelectual	
TSH 4-10mU/L	LT4 recomendada	El tto precoz puede mejorar la función cognitiva de la descendencia	Resultados no concluyentes
TSH 2,5-4mU/L	No debe usarse la LT4	Ninguno	Alto riesgo de sobretto
TSH <2,5mU/L	LT4 no recomendada	Ninguno	Fuerte recomendación en contra del uso de LT4. Potenciales riesgos : -Restricción de crecimiento. -Morfología anormal del cerebro en niños

Table 2. Evidence-based management of subclinical hypothyroidism (SCH) with levothyroxine (LT4) during pregnancy from major management guidelines.

	ETA guidelines (2014) ²	ATA guidelines (2017) ³	RCOG guidelines (2023) ⁷
Who should receive LT4?	<p>All with SCH that develops before or during pregnancy</p> <p>Target TSH <2.5 mIU/L with LT4 for a woman who is planning pregnancy (applies also to overt hypothyroidism)</p> <p>Documento 2023</p>	<p>Women with TPO-Ab who have TSH above their trimester-specific reference range^{a,b,c} or between 2.5 mIU/L and the upper limit of the trimester-specific reference range^{a,d}</p> <p>Women without TPO-Ab who have TSH >10 mIU/L^{a,b} or between the upper limit of the trimester-specific reference range^c and 10 mIU/L^{a,d}</p> <p>Women undergoing assisted reproduction technologies (treat to TSH <2.5 mIU/L)^b</p> <p>Target TSH <2.5 mIU/L with LT4 for a women planning pregnancy (applies also to overt hypothyroidism)^d</p>	<p>Target TSH <2.5 mIU/L for pregnant women with severe SCH (TSH >10 mIU/L)</p> <p>Consider LT4 for women who develop SCH during pregnancy</p> <p>Consider LT4 pre-conception for women with SCH before pregnancy, especially for women with TPO-Ab</p>

Caron P, The key data from the 2023 European Thyroid Association Annual Meeting: Treatment of hyperthyroidism and subclinical hypothyroidism during pregnancy, Ann Endocrinol (Paris), <https://doi.org/10.1016/j.ando.2023.11.004>

Tratamiento y monitorización del Hipotiroidismo subclínico en la gestación

Tratamiento

- LT4 iniciar con **50 µg/d¹**
- Otras pautas²
 - TSH entre 2,5 mU/L y límite superior de RR, iniciar con **1,2 µg/Kg/día**
 - TSH entre límite superior de RR - 10 mU/L, iniciar con **1,4 µg/Kg/día**
- **LT4+LT3 no recomendada¹**

1. Alexander et al. ATA 2107

2. Abalovich et al. Thyroid 2013;23: 1479-83

3. Hales C et al. JCEM, 2020

Toxicidad del uso de LT4

- Relacionada con hipertensión
 - Riesgo peso bajo neonato
 - Estudio CATS³: niños 9 años
 - TDAH, dificultades en el comportamiento

Monitorización

- Determinaciones seriadas de TSH.
 - reciben tratamiento sustitutivo con LT4.
 - riesgo de desarrollar un hipotiroidismo:
 - **Hemitiroidectomía previa**
 - **Pacientes con Ac TPO+ y función tiroidea normal**
- (Recomendación fuerte, evidencia alta)

Recomendaciones de tratamiento del Hipotiroidismo postparto

Diagnóstico	Recomendación postparto	Control postparto
Hipotiroidismo clínico	<ul style="list-style-type: none">• Dosis preconcepcional• 2/3 de la dosis final de LT4 alcanzada en el embarazo • En caso de Tiroiditis de Hashimoto, valorar mantener en un 20% más de LT4 respecto a la dosis pregestacional	6 semanas

Recomendaciones de tratamiento del Hipotiroidismo postparto

Diagnóstico	Recomendación postparto	Control postparto
Hipotiroidismo subclínico Ac positivos	*1/2 de la dosis final de LT4 alcanzada en el embarazo	6 semanas
Hipotiroidismo subclínico Ac negativos	*Si la última dosis era: -- 25 µg/día: Suspender -- 50µg/día: reducir a 25µg/día -- 75-100µg/día: reducir a 50µg/día -- > 100 µg/día: reducir 25µg cada semanas hasta llegar a 50 µg/día como dosis final	Cada 6 semanas hasta control

Hipotiroxinemia aislada



TSH normal y T4 libre baja

Implicación neurodesarrollo del feto

No hay evidencia actual sobre efectividad de LT4 para mejorar CI descendencia

Causa más frecuente en nuestro medio: déficit yodo



Medida preventiva: suplementar precozmente con yodo

Tiroiditis postparto

Enfermedad tiroidea autoinmune primer año postparto

Factores de riesgo (5%, 1-18%)

- Autoinmunidad tiroidea en embarazo (50%), título-dependiente
- Hipotiroidismo autoinmune (con/sin LT4), parénquima-dependiente
- Otras enfermedades autoinmunes: DM1, Graves, LES, Sjögren...
- Tiroiditis postparto previa

Tiroiditis postparto: presentación clínica

- **Clásica**

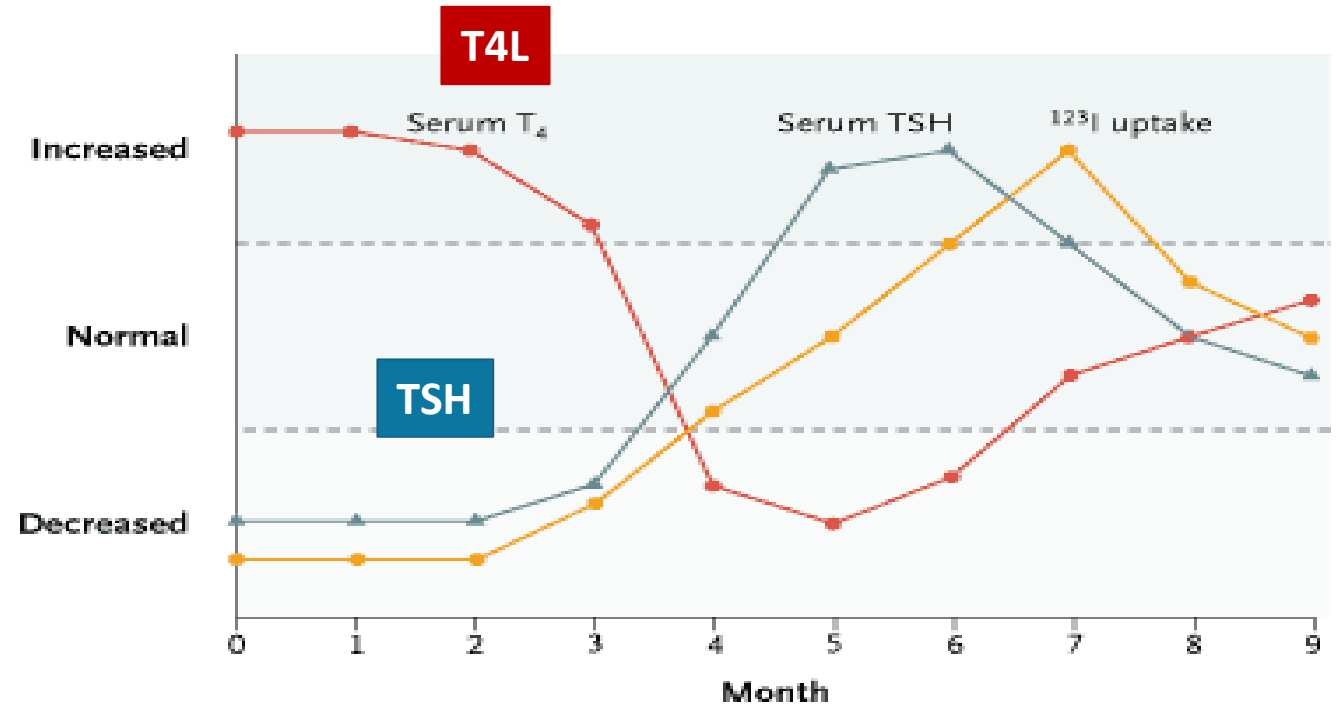
- 20 % tres fases
 - Hipertiroidismo
 - Hipotiroidismo
 - Eutiroidismo

- **Hipertiroidismo aislado**

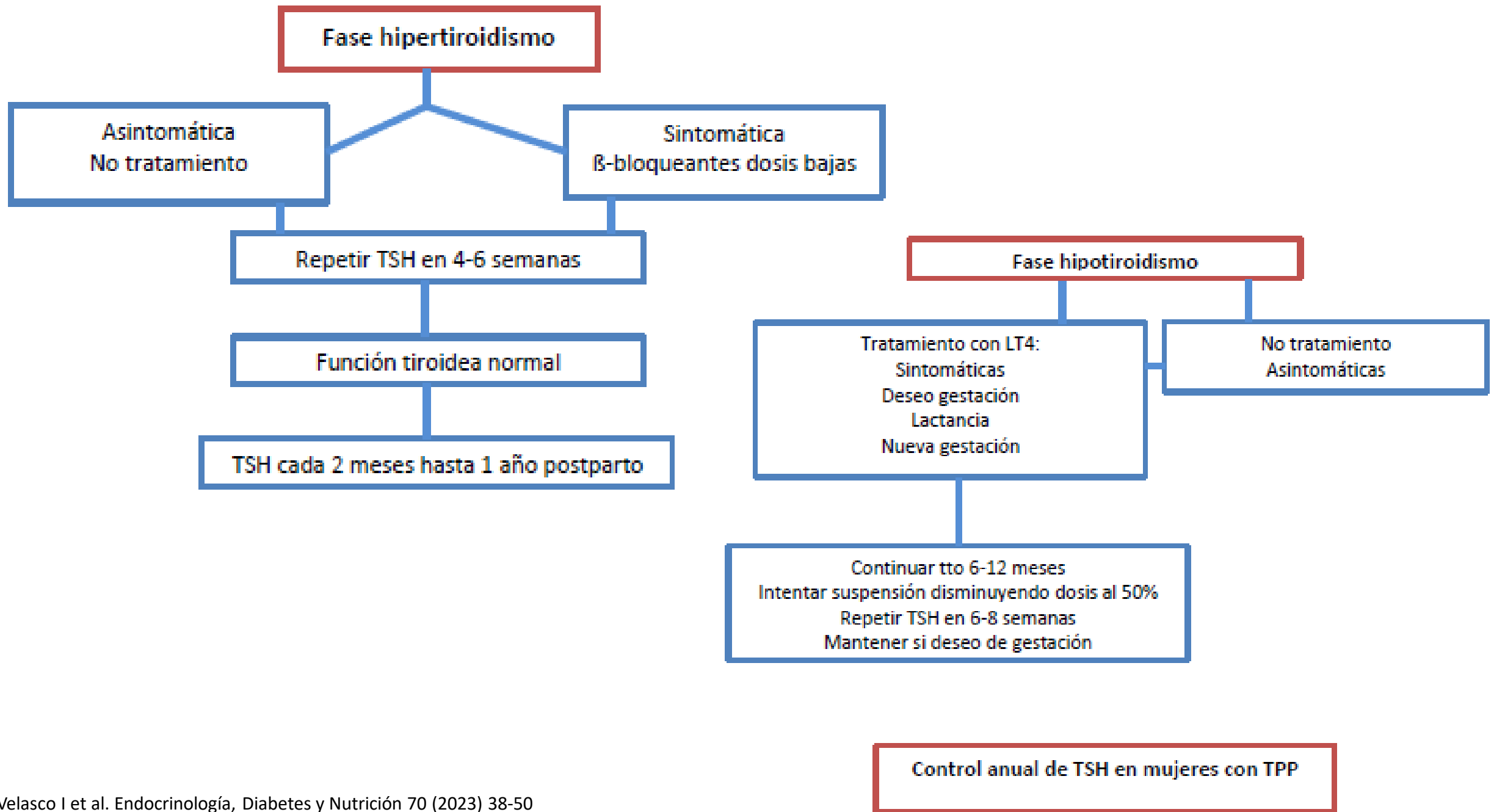
- 30% tirotoxicosis aislado
- Dx diferencial con Enf Graves

- **Hipotiroidismo aislado**

- 50% hipotiroidismo
- Dx diferencial Depresión postparto



10-50% Hipotiroidismo permanente



Las alteraciones de la función tiroidea durante la gestación pueden dar lugar a **complicaciones materno fetales importantes** si no se diagnostican y se tratan de forma correcta.

Objetivo principal: **embarazo y parto sin complicaciones y un recién nacido sano**

Deben ser manejadas por un **equipo de profesionales**: obstetra, endocrinólogo, médico de familia, pediatra, matrona, ...trabajando de cerca para monitorizar la función tiroidea, indicar tratamiento y realizar seguimiento de las gestantes.



¡Muchas gracias por su atención!