



TÍTOL DOCUMENT:	DISFUNCIÓ TIROIDAL DURANT L'EMBARÀS
TIPUS DOCUMENT:	PROTOCOL MÈDIC
CODI DOCUMENT: OBS-PM-057	Pàgina núm. 1 de 16

QUA-IM-004. Rev.08

GESTIÓ DE LES MODIFICACIONS

Periodicitat de revisió: 5 anys

Responsable revisió: Inés Velasco

REVISIÓ	DATA REVISIÓ	DESCRIPCIÓ DE LES MODIFICACIONS	AUTORS	VALIDAT PER	DATA VALIDACIÓ
01	24/12/2023	Creació	Inés Velasco Berta Soldevila	Cap Secció i Cap Servei	2/2/2024

DISTRIBUCIÓ DEL DOCUMENT

DESTINATARI
Direcció Clínica Territorial d' Obstetrícia i Ginecologia
Servei d'Endocrinologia i Nutrició

PROTOCOL DE DISFUNCIÓ TIROIDAL DURANT L'EMBARÀS

QUA-IM-004. Rev.08

1. INTRODUCCIÓ

Les alteracions de la funció tiroïdal són molt freqüents en les dones en edat fèrtil i, molt especialment, durant l'embaràs, per diverses raons:

- La patologia tiroïdal és 5-6 vegades més freqüent en la dona (Taylor 2018).
- L'embaràs suposa una sobrecàrrega de treball per al tiroide, que ha d'augmentar la seva producció d'hormones al voltant d'un 50%, per a garantir una adequada transferència al fetus (Springer 2017)
- Vivim en una àrea geogràfica tradicionalment iodo-deficient. Encara que en els últims anys s'ha millorat significativament la situació nutricional de iode en nens i en població adulta, la major part d'estudis realitzats en gestants sanes continuen mostrant una situació de deficiència nutricional de iode (Vila 2020), que afavoreix o predisposa a una major vulnerabilitat del tiroide (Zimmermann 2015).

Al nostre país, les últimes dades de l'estudi nacional di@bet.es (Valdés 2017) mostren com la freqüència de patologia tiroïdal representa, epidemiològica i clínicament, un problema de salut. En aquest estudi, la prevalença d'alteracions tiroïdals, tenint en compte només la població de dones en edat fèrtil, va ser:

- 2- 4,5% d'Hipotiroïdisme Clínic.
- 5-7% d'Hipotiroïdisme Subclínic.
- 0,5-1% d'Hipertiroïdisme.
- 5-10% d'Autoimmunitat Tiroïdal positiva.

Nombroses publicacions recolzen l'associació entre alteracions en la funció tiroïdal materna i l'aparició de múltiples complicacions perinatals, que afecten tant el pronòstic de l'embaràs en si, com al desenvolupament ulterior del fetus.

L'embaràs i amb ell, totes les transformacions metabòliques que imposa la gestació, modifica substancialment els paràmetres de normalitat de les proves de funció tiroïdal, la qual cosa dificulta la correcta interpretació de les determinacions d'hormones tiroïdals en les etapes inicials de la gestació (Visser 2020).

Per tot això, sorgeix la necessitat d'elaborar Guies de Pràctica Clínica que permetin la identificació de patologia tiroïdal en la dona gestant i el seu correcte maneig. Així, des de les societats científiques més rellevants s'han elaborat diferents guies en l'última dècada: la *American Thyroid Association (ATA)* (Alexander 2017), *European Thyroid Association (ETA)* (Lazarus 2014), *Endocrine Society* (De Groot 2012).

PROTOCOL DE DISFUNCIÓ TIROIDAL DURANT L'EMBARÀS

QUA-IM-004. Rev.08

La recent publicació del “Document de Consens sobre el maneig de la Disfunció tiroïdal durant l'embaràs” (Velasco 2023a) per part de la Societat Espanyola de Ginecologia i Obstetrícia (SEGO) i la Societat Espanyola d'Endocrinologia i Nutrició (SEEN), estableix un marc d'actuació conjunt, que engloba criteris de diagnòstic i tractament en l'assistència a aquest grup emergent de pacients.

L'objectiu final d'aquest consens entre les 2 societats científiques és tractar de donar resposta a les preguntes plantejades, mitjançant un enfocament eminentment pràctic, però basat en el grau d'evidència disponible. Amb això es pretén establir les bases per a una interpretació comuna de resultats, així com un abordatge terapèutic consensuat davant cada situació clínica particular.

2. DEFINICIÓ

2.1-VALORS DE REFERÈNCIA, CLASSIFICACIÓ DE LES DISFUNCIONS I CRIBRATGE

2.1.1 Quins són els valors normals de les proves de funció tiroïdal durant l'embaràs?

La primera recomanació de la Guia ATA (*American Thyroid Association*) de 2017 és:

“Sempre que sigui possible, han de definir-se rangs de referència de TSH en sèrum basats en la població de referència i específics per a cada trimestre”

Per a això, s'ha d'avaluar una mostra representativa de la població en la qual cada professional de salut desenvolupi la seva pràctica clínica, incloent solament:

- *Dones sense malaltia tiroïdal coneguda.*
- *Amb una ingesta de iode òptima i,*
- *Anticossos anti-tiroïdals negatius*

(Recomanació forta, evidència moderada) (Alexander 2017)

ESQUEMA DE VALORS DE REFERÈNCIA DE TSH EN PRIMER TRIMESTRE

AMB rangs de referència propis	SENSE rangs de referència propis
Elaborats en CADA laboratori a partir d'una mostra representativa de: <ul style="list-style-type: none"> - Dones sense patologia tiroïdal. - Amb bona nutrició iòdica. - Anticossos anti-tiroïdals negatius 	4,0 mU/L
Seran específics per a cada Plataforma de laboratori, depenent de la marca dels seus reactius, etc...	Poden utilitzar-se en qualsevol àmbit assistencial (atenció primària, consulta privada)
Temps de realització: 9-11 setmanes , conjuntament amb cribratge d'aneuploidies	

PROTOCOL DE DISFUNCIÓ TIROIDAL DURANT L'EMBARÀS

QUA-IM-004. Rev.08

Què passa si demanem una TSH abans de la setmana 7 o després de la setmana 11-12? Doncs que la interpretació dels resultats pot ser errònia.

- a) Abans de la setmana 7, els nivells de la gonadotropina coriònica (β -hCG) són més baixos, pels quals la TSH encara no estarà prou inhibida i pot interpretar-se com un fals hipotiroïdisme (Murillo-Llorente 2017).
- b) Després de la setmana 12, l'efecte de la β -hCG disminueix i el valor de la TSH torna a pujar de manera gradual fins a aconseguir els valors de normalitat de la població no gestant. En aquest cas, la sensibilitat per a diagnosticar un hipotiroïdisme disminueix i a més, en cas de necessitar tractament, haurem arribat amb un retard important.

2.1.2 Rang de referència propis de la funció tiroïdal en població gestant en l'àrea de referència de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Hernández JM & Soldevila B. 2021)

L'any 2021 es van publicar els rang de referència de la funció tiroïdal en població gestant de la nostra àrea:

	TSH (μUI/mL)	FT4 (ng/dL)
Primer trimestre	0,03-3,78	0.81-1,24
Segon trimestre	0,51-3,53	0,65-0,99
Tercer trimestre	0,50-4,32	0.64-0,97

2.1.3 Quins són i com es defineixen les disfuncions tiroïdals durant la gestació?

El què defineix a la patologia tiroïdal és el valor de la TSH. Cal tenir en compte que mesurem la funció d'un òrgan (la tiroide) mitjançant una hormona que es produeix fora de la tiroide, concretament en la hipòfisi. Per això, pot semblar contradictori que en la hipofunció, l'hormona TSH puja i en la hiperfunció, l'hormona TSH, baixi.

- Hipotiroïdisme: TSH **augmentada**.
- Hipertiroïdisme: TSH **disminuïda**.

El que diferencia una disfunció tiroïdal clínica i subclínica és si la producció final d'hormones tiroïdals es veu afectada:

- Hipotiroïdisme clínic: **Disminueix la T4**
- Hipotiroïdisme Subclínic: **T4 normal**.
- Hipertiroïdisme clínic: **Augmenta la T4**
- Hipertiroïdisme Subclínic: **T4 normal**.

PROTOCOL DE DISFUNCIÓ TIROÏDAL DURANT L'EMBARÀS

QUA-IM-004. Rev.08

En resum, les possibles combinacions són:

	TSH		T4 i/o T3
HIPOTIROÏDISME	TSH > 95 th RR* TSH > 4 mU/L	Clínic	↓↓
		Subclínic	Normal
HIPERTIROÏDISME	TSH < 5 th RR* TSH < 0,1 mU/L	Clínic	↑↑
		Subclínic	Normal

RR*= Rangs de referència propis (ajustats per a cada població i trimestre)

A més, es considera que si la **TSH és superior a 10mU/L**, amb independència del valor que tingui la T4, hauríem de tractar-lo com un **Hipotiroïdisme Clínic**.

Existeixen altres alteracions de la funció tiroïdal:

a) **Hipotiroxinèmia materna aïllada**: És el descens en els nivells plasmàtics de T4, en presència d'una TSH normal. La causa més freqüent en el nostre medi de hipotiroxinèmia materna és el dèficit nutricional de iode (Dosiou 2017), encara que també s'associa a obesitat o exposició a contaminants ambientals.

b) **Autoimmunitat Tiroïdal positiva (AIT)**: És la presència en sang d'anticossos anti-tiroïdals, principalment anti-peroxidasa tiroïdal (anti-TPO) i anti-tiroglobulina (anti-Tg). La positivitat dels anticossos anti-tiroïdals reflecteix:

- a. Una major susceptibilitat de la glàndula per a patir disfunció tiroïdal, ja que és una tiroide més vulnerable i propensa a desenvolupar hipotiroïdisme (Rayman 2019) o tiroïditis (Pearce 2020)
- b. D'altra banda, nombrosos estudis demostren l'associació de la AIT amb un pitjor pronòstic reproductiu, des d'infertilitat (Poppe 2008) i avortaments recurrents (Dong 2020a) a complicacions obstètriques (van den Boogard 2016, Korevaar 2017).

PROTOCOL DE DISFUNCIÓ TIROIDAL DURANT L'EMBARÀS

QUA-IM-004. Rev.08

3. HIPOTIROÏDISME

3.1. Cal realitzar un control pregestacional de les dones amb hipotiroïdisme conegut?

Les dones en edat fèrtil amb un hipotiroïdisme conegut han de planificar el seu embaràs, per a reduir la taxa de complicacions. De fet, la falta d'ajustament de la seva medicació augmenta significativament el risc d'avortament (Taylor 2014).

La recomanació de la guia ATA és: "En dones amb hipotiroïdisme tractat i desig de gestació, cal realitzar un control de TSH pre-concepcionalment. Es recomana una concentració de TSH < 2,5 mU/l" (**Recomanació forta, evidència moderada**) (Alexander 2017).

3.2 Per què es recomana un límit de 2,5 mU/L, quan el punt de tall en la resta de gestants és de 4,0 mU/L? Doncs perquè en aquest cas, en lloc d'optar per una estratègia conservadora, la ATA recomana un control estricte, amb dosi que garanteixin que aquesta glàndula tiroïdal (que ja se sap que és insuficient), pugui fer front a l'augment dels requeriments hormonals, sense que augmenti el risc d'avortament o s'agreugi l'hipotiroïdisme.

3.3 Recomanacions pel control pregestacional en dones amb hipotiroïdisme (Okosieme 2018)

- o Sol·licitar TSH i T4 lliure (FT4).
- o Ajustar dosi de Levotiroxina fins a aconseguir una TSH < 2.5 mU/L.
- o Insistir en evitar o posposar l'embaràs fins a aconseguir aquest objectiu.
- o Una vegada aconseguit l'embaràs, es recomana consultar al metge en el moment de confirmació de l'embaràs (test de gestació positiu) per a nou control analític i ajust de dosi si fos necessari. (**Recomanació forta, evidència alta**) (Alexander 2017).

3.2. HIPOTIROÏDISME CLÍNIC

L'hipotiroïdisme clínic (TSH > 10 o TSH > 4,0mU/L amb T4 baixa) s'associa múltiples complicacions maternes (avortament, anèmia maternal, hipertensió i pre-eclàmpsia, *abruptio placentae*, amenaça i part preterme (APP), hemorràgia postpart i altres) (Velasco 2023b) i neonatals (mort intraúter, baix pes en néixer, distrès respiratori neonatal) (Ge 2020). Però, sens dubte, la conseqüència més evident de l'hipotiroïdisme clínic, és l'afectació en el neurodesenvolupament, amb una caiguda en gairebé 7 punts del quocient intel·lectual (IQ) dels fills de mares amb hipotiroïdisme clínic no tractat (Haddow 1999).

Per tot això, actualment no es considera ètic deixar sense tractament a les gestants amb un Hipotiroïdisme clínic. Ara bé, existeixen clares diferències entre les gestants amb

PROTOCOL DE DISFUNCIÓ TIROIDAL DURANT L'EMBARÀS

QUA-IM-004. Rev.08

hipotiroïdisme previ a l'embaràs i les que es diagnostiquen durant la gestació (cribratge ja sigui universal o dirigit) (Annex 1: Hipotiroïdisme Clínic).

Monitorització del tractament:

- Es realitzarà mitjançant determinacions seriades de TSH.
- La primera determinació ha de fer-se en el moment en què es confirmi l'embaràs (test d'embaràs positiu).
- La periodicitat vindrà marcada per la gravetat o el mal control inicial del hipotiroïdisme:
 - a. **Si es parteix de valors molt alts de TSH (superiors a 10 mU/L) o d'un hipotiroïdisme amb molt escassa reserva tiroïdal, poden fer-se controls cada 1-2 setmanes fins a aconseguir la dosi de Levotiroxina (LT4) de manteniment.**
 - b. **Si es tracta de formes estables d'hipotiroïdisme matern, serà suficient amb un control de TSH cada 4 setmanes.**
- Una vegada aconseguit l'objectiu terapèutic de TSH < 2,5 mU/L (o en la meitat inferior del rang de referència per a cada trimestre) els controls de TSH poden fer-se cada 4-8 setmanes, fins a arribar a la setmana 20 i, com a mínim, una altra vegada abans de la setmana 30 (**Recomanació forta, evidència alta**) (Alexander 2017)

3.3 Hipotiroïdisme de maneig estrictament hospitalari:

- a. Pacients amb antecedent de càncer de tiroide
- b. Tiroïdectomia total o parcial.
- c. Antecedents de Iode-131 (I131) o radiació de cap i coll.
- d. Síndromes endocrines múltiples.
- e. Combinació d'hipotiroïdisme amb altres situacions de risc obstètric: Diabetis pregestacional, patologia hipofisiària, hiperparatiroidisme, etc..
- f. Hipotiroïdisme clínic.
- g. Hipotiroïdisme clínic diagnosticat durant la gestació.

3.4. HIPOTIROÏDISME SUBCLÍNIC:

L'hipotiroïdisme subclínic (HSC) es defineix com la presència d'una TSH elevada amb valors normals de T4 lliure (FT4). La seva prevalença ve marcada pel punt de tall per a TSH sèrica que utilitzem com a límit superior de la normalitat. Per això s'insisteix tant en la importància d'establir rangs de referència ajustats per a cada població, perquè cada

PROTOCOL DE DISFUNCIÓ TIROIDAL DURANT L'EMBARÀS

QUA-IM-004. Rev.08

laboratori pugui establir de manera autònoma el que considerarà com a normal i com a patològic.

Quan no es disposi de rangs de referència propis, la ATA recomana usar el nivell de **TSH >4,0 mU/L** com a criteri per a diagnosticar hipotiroïdisme matern en el primer trimestre de gestació. En la nostra àrea, disposem de valors de referència propis (veure punt 2.1.2).

Segons les diferents sèries, la prevalença d'hipotiroïdisme subclínic oscil·la entre el 5-15% de la població gestant.

Al contrari del cas de l'Hipotiroïdisme clínic, on existeix un consens generalitzat sobre la seva repercussió i l'obligació de tractar; en el cas de l'Hipotiroïdisme subclínic, la seva associació amb complicacions matern-fetals i la recomanació o no de tractament és molt més controvertida (Velasco 2018). En l'Annex 2 es descriu l'esquema d'actuació i tractament davant hipotiroïdisme clínic i subclínic.

Les recomanacions a favor i en contra del tractament han d'aplicar-se d'una forma individualitzada; tenint en compte els pros i contres del tractament (Annex 3)

Monitorització del tractament:

- Es realitzarà mitjançant determinacions seriades de TSH.
- Es farà determinació de TSH i FT4 cada 6 setmanes. Si funció tiroïdal estable es poden espaiar a determinacions de forma trimestral a partir setmana 20 de gestació.
- El monitoratge de TSH està indicada en totes les pacients que:
 - reben tractament substitutiu amb Levotiroxina (LT4).
 - Aquelles que no reben tractament, però presenten risc de desenvolupar un hipotiroïdisme: hemitiroïdectomia prèvia o en pacients amb anti-TPO positius i funció tiroïdal normal (**Recomanació forta, evidència alta**) (Alexander 2017)

Objectiu del tractament:

- Mantenir FT4 dins del rang de normalitat, a ser possible > 0.90 ng/dL.
- Mantenir TSH < 2.5 mUI/dL en primer trimestre, TSH < 3.0 mUI/dL en segon trimestre, TSH < 3.5 en tercer trimestre.
- Si fora de rang, en cas d'hipotiroïdisme ja conegut i tractat, augmentar dosi de Levotiroxina (LT4) en 25 µg/dia i repetir TSH en 4 setmanes. Si després d'augmentar dosi, no s'aconsegueix l'objectiu, derivar a Consultes d'ARO (o fer consulta via e-mail ginecologia.germanstrias@gencat.cat)

PROTOCOL DE DISFUNCIÓ TIROIDAL DURANT L'EMBARÀS

QUA-IM-004. Rev.08

Controls antenats:

No hi ha cap dada que suggereixi que les dones amb un hipotiroïdisme, clínic o subclínic, adequadament tractat tinguin un risc augmentat de complicacions obstètriques. Conseqüentment, no hi ha indicació de cap examen obstètric addicional o vigilància especial en les dones hipotiroïdals que estan tractades i monitorades de manera correcta (**Recomanació forta, evidència moderada**) (Alexander 2017).

Evidències en relació a l'Hipotiroïdisme:

- Totes les dones amb hipotiroïdisme clínic han de rebre tractament (**Recomanació forta, evidència moderada***) (Alexander 2017). * L'evidència serà moderada sempre perquè no pot, èticament, comparar-se l'efecte del tractament amb l'absència de tractament (Unuane 2020)
- El tractament recomanat per al tractament de l'hipotiroïdisme matern és l'administració de Levotiroxina (LT4) via oral (**Recomanació forta, evidència baixa**) (Alexander 2017).
- En el cas de l'hipotiroïdisme subclínic (HSC), haurem de recomanar una valoració personalitzada de cada pacient, tenint en compte (Taylor 2020):
 - L'estat d'autoimmunitat (anticossos positius o negatius).
 - Els antecedents obstètrics de risc:
 - Infertilitat prèvia
 - Tècnica de reproducció assistida.
 - Avortaments recorrents.
 - Antecedent de mort fetal intraúter.
 - Part preterme en embaràs previ
 - El grau d'evidència disponible.

Per tot això, actualment urgeix la necessitat d'actualitzar les Guies de Pràctica Clínica (Dong 2020b) o, com a mínim, qüestionar la seva validesa, no només a l'hora d'identificar patologia, sinó també de marcar les pautes d'actuació necessàries per a prevenir esdeveniments perinatals adversos.

Si l'objectiu final de les guies en vigor és millorar el pronòstic reproductiu de les dones, serà del tot necessari incorporar variables obstètriques que estan absents avui dia.

3.5. Quina seria l'actitud després del part en el control i tractament de l'hipotiroïdisme?

En cas d'hipotiroïdisme ja conegut, tractat i ben controlat abans de la gestació, es recomana tornar a la dosi de LT4 pregestacional.

PROTOCOL DE DISFUNCIÓ TIROIDAL DURANT L'EMBARÀS

QUA-IM-004. Rev.08

En cas d'hipotiroïdisme diagnosticat durant la gestació, hi haurà grans diferències segons es tracta d'un hipotiroïdisme clínic o subclínic i de la dosi de Levotiroxina que hagi requerit per al seu control.

De tota la bibliografia publicada, l'esquema més encertat és el següent (Stagnaro-Green 2015):

Diagnòstic	Recomanació postpart	Control postpart
Hipotiroïdisme clínic	2/3 de la dosi final de LT4 aconseguida en l'embaràs	6 setmanes
Hipotiroïdisme subclínic Anticossos Positius	1/2 de la dosi final de LT4 aconseguida en l'embaràs	6 setmanes
Hipotiroïdisme subclínic Anticossos Negatius	Si la darrera dosi era: -- 25 µg/dia: Suspendre -- 50µg/dia: reduir a 25µg/dia -- 75-100µg/dia: reduir a 50µg/dia -- > 100 µg/dia: reduir 25µg cada setmana fins arribar a 50 µg/dia com dosi final	Cada 6 setmanes fins control.

En cas d'hipotiroïdisme ja conegut, es recomana control a les 6 setmanes postpart pel seu metge de referència (metge de família o endocrinòleg de zona).

En cas d'hipotiroïdisme diagnosticat durant la gestació, es recomana control a les 6 setmanes postpart per part del seu metge de família.

En cas d'autoimmunitat tiroïdal positiva coneguda, sense tractament amb LT4, es recomana control de la funció tiroïdal a les 6 setmanes postpart o en cas de clínica compatible per part del seu metge de família, per descartar tiroïditis postpart.

PROTOCOL DE DISFUNCIÓ TIROIDAL DURANT L'EMBARÀS

QUA-IM-004. Rev.08

4. HIPERTIROÏDISME

L'hipertiroïdisme és una patologia bastant menys freqüent que la hipofunció tiroïdal. Tenint en compte el meta-anàlisi més recent amb dades obtingudes de països europeus, la prevalença és del 0,75% en població general, amb una taxa d'incidència de 51 casos per 100.000 habitants per any (Garmendia Madariaga 2014). En dones gestants, la hiperfunció tiroïdal és present entre el 0,1 i 0,4% dels embarassos (Kobaly 2019).

De tots els casos d'hipertiroïdisme, el 70-80% es deuen a Malaltia de Graves (EG) (Taylor 2018). Es tracta d'una malaltia autoimmunitària caracteritzada per la producció d'anticossos anti-receptor de TSH (TRAb), que actuen estimulant al receptor de TSH i, amb això, desencadenen un augment en la producció d'hormones tiroïdals, tant tiroxina (T4) com triyodotironina (T3).

En el cas de les dones en edat fèrtil, els punts de major interès són:

- En les dones amb hipertiroïdisme conegut és necessària una planificació de l'embaràs, consensuada amb endocrinòleg i ginecòleg, seleccionant el moment de major estabilitat de la malaltia.
- És completament necessari distingir de manera correcta l'hipertiroïdisme clínic de formes transitòries i benignes d'hiperfunció tiroïdal (com ara l'hipertiroïdisme gestacional transitori i la hiperemesis gravídica), el pronòstic i el maneig terapèutic de les quals és molt diferent.
- Tant l'hipertiroïdisme conegut pre-concepcionalment i com el que debuta o es diagnostica per primera vegada l'embaràs (veure apartat 4.2) requereix una derivació immediata l'Endocrinòleg. **En el nostre centre, la derivació es farà a les consulta d'ARO monogràfic Endocrí.** El tractament i programa de seguiment de pacients amb hipertiroïdisme requereix un abordatge multidisciplinari en el qual l'endocrinòleg seleccioni i ajust el tractament més adequat a cada cas i l'obstetre duu a terme les mesures de monitorització del fetus necessàries en aquesta mena de pacients (Andersen 2020a).
- L'hipertiroïdisme (fonamentalment a causa de Malaltia de Graves) no tractat o tractat de manera incorrecta s'associa a nombroses complicacions tant en dones embarassades, com fora de l'embaràs (Aggarawal 2014, Lillevang-Johansen 2017). És completament necessari identificar i tractar de manera correcta l'hipertiroïdisme en l'edat fèrtil i, en defecte d'això, en les etapes més precoces de la gestació.

PROTOCOL DE DISFUNCIÓ TIROIDAL DURANT L'EMBARÀS

QUA-IM-004. Rev.08

4.1. Desig gestacional i hipertiroidisme: una contraindicació?

Davant una dona amb hipertiroidisme conegut que desitja gestació, han tenir-se en compte una sèrie de factors a l'hora d'oferir un consell reproductiu:

- Si està prenent o no fàrmacs anti-tiroïdals [Metimazol (MMI); Propiltiouracilo(*PTU)] i la dosi que precisa.
- Sol·licitar un estudi de funció tiroïdal que inclogui TSH, T4, T3 i anticossos TSH-R (anticossos contra el receptor de TSH). Els ac. TSH-R tenen una sensibilitat >95% per a detectar Malaltia de Graves (Barbesino 2013).

D'acord amb tot això, podem trobar els següents escenaris:

	EUTIROÏDISME	HIPERTIROÏDISME	HIPOTIROÏDISME
Perfil de pacient	Pacients en remissió (que no precisen tractament) o que estan estables amb tractament anti-tiroïdal (MMI/PTU)	Pacients que tenen un mal control tot i el tractament amb anti-tiroïdals o que requereixen dosi molt elevades de fàrmacs anti-tiroïdals.	Pacients que, després d'estar amb hipertiroidisme, van rebre un tractament definitiu (tiroïdectomia o ablació amb I ¹³¹) i ara no tenen una glàndula tiroïdal funcionant.
Resultats analítics	TSH, T4 y T3 en rangs normals o alterats mínimament. Ac anti-TSH-R* negatius o amb títols molt baixos.	TSH molt frenada. T4 i/o T3 elevades Ac anti-TSH-R a títols alts	TSH augmentada amb T4/T3 baixes. Els Ac anti-TSH-R en rang variable (més risc de TSH-R elevats en les dones que van rebre tractament amb I ¹³¹).
Actitud a seguir	Confirmar eutiroidisme als 2 mesos.	Instaurar mètode anticonceptiu. Ajustar tractament: Si pren MMI valorar canvi a PTU; Increment de dosi fins a aconseguir eutiroidisme	En aquests casos està indicat el tractament amb LT4. Post-posar gestació fins aconseguir una TSH <2,5 mU/L.
Recomanació	Valorar retirada de tractament amb anti-tiroïdals abans de la gestació. Pot planificar-se la gestació.	No es recomana gestació. En cas de precisar dosis molt altes d'anti-tiroïdals, valorar tractament definitiu (tiroïdectomia o ablació amb I ¹³¹).	Pot planificar-se la gestació. Augmentar un 30% la dosi pregestacional de Levotiroxina (LT4) si test de gestació positiu.

PROTOCOL DE DISFUNCIÓ TIROIDAL DURANT L'EMBARÀS

QUA-IM-004. Rev.08

En cas de gestació	Valorar retirada de tractament en primer trimestre. Mantenir un control estricte per possible reagudització.	Embaràs d'alt risc. Monitorar estretament al fetus per: risc d'anomalies congènites associades a fàrmacs anti-tiroïdals i per risc de hipo/hipertiroïdisme fetal	Sol·licitar TSH, T4, T3 i TSH-R en el moment que es confirmi la gestació. En les pacients que van rebre Iodo-131, cal vigilar estretament els Ac anti-TSH-R durant la gestació, per risc d'hipertiroïdisme fetal degut al seu pas placentari.
---------------------------	---	---	--

* En molts protocols també identificats com anticossos TSI

 criteris per a plantejar retirada de tractament anti-tiroïdal

L'ús de fàrmacs anti-tiroïdals [metimazol (MMI) i, en menor mesura propiltiouracil (PTU)], s'ha associat a una llarga llista de defectes congènits: anomalies facials, atrèsia de coanes, atrèsia esofàgica, omfalocèle, entre altres (Lauberg 2015; Andersen 2020b). Per això, sempre que sigui possible, hauria de considerar-se l'opció de retirar la medicació anti-tiroïdal en les dones que busquen embaràs, tenint en compte que han de complir-se una sèrie de condicions.

Factors que prediuen una retirada reeixida dels fàrmacs anti-tiroïdals de manera pre-concepcional o en primer trimestre (Kobaly 2019):

- Baixes dosis de fàrmac (5-10 mg/dia de MMI o 50-200 mg/dia de PTU).
- Anticossos anti-TSH-R en sèrum en nivells baixos o indetectables.
- Nivells normals de TSH (eutiroïdisme).
- Tractament amb fàrmacs anti-tiroïdals durant més de 6 mesos.
- No evidència d'oftalmopatia.

En aquests casos, l'ideal seria retirar la medicació, i seguiment durant 6 mesos per a confirmar que la retirada ha estat reeixida i la situació clínica és estable abans de recomanar l'embaràs.

Pautes del tractament anti-tiroïdal

En els casos en què la retirada no sigui possible o hagi estat fallida, el tractament amb fàrmacs anti-tiroïdals requereix una sèrie de pautes:

- El fàrmac d'elecció en primer trimestre és el propiltiouracilo (PTU) per la seva menor taxa de teratogenicitat. Posteriorment, pot continuar-se amb PTU o passar a metimazol (MMI) en segon i tercer trimestre.
- La raó de conversió MMI/PTU és 1:20, és a dir: 5 mg/dia de MMI equivalen a 50 mg/12 hores de PTU.
- L'objectiu del tractament anti-tiroïdal en l'embaràs és mantenir els nivells de T4 en el límit alt de la normalitat.

PROTOCOL DE DISFUNCIÓ TIROIDAL DURANT L'EMBARÀS

QUA-IM-004. Rev.08

4.2. Com distingir la hiperemesis gravídica/ hipertiroïdisme transitori gestacional de la malaltia de Graves?

Donat que l'hipertiroïdisme clínic té uns símptomes molt cridaners, és relativament poc freqüent que es diagnostiqui per primera vegada en el curs de l'embaràs.

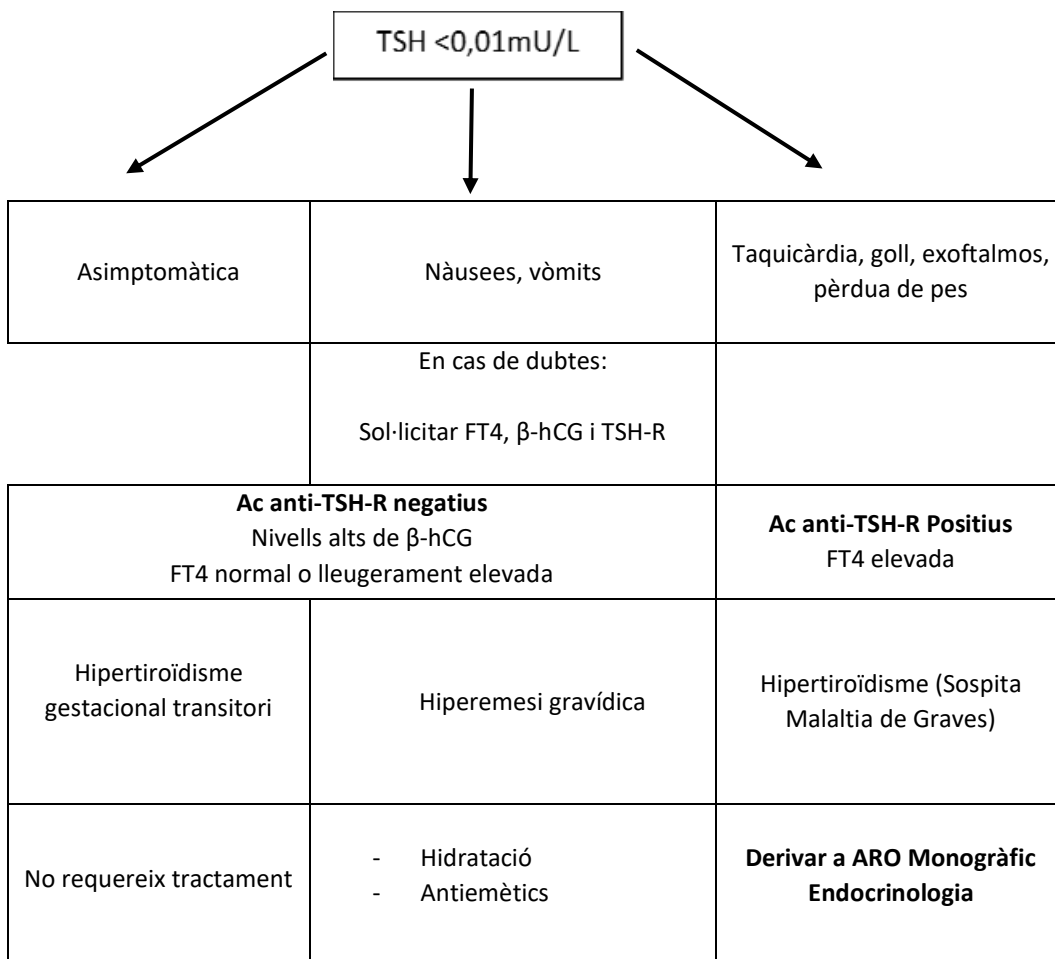
No obstant això, quan es realitza una determinació de TSH en primer trimestre de gestació (cribratge de disfunció tiroïdal, ja sigui universal o selectiu), la troballa d'una TSH per sota del límit inferior de la normalitat no és infreqüent i obliga a un diagnòstic diferencial ràpid i clar.

La recomanació de la guia ATA davant la troballa d'una TSH suprimida, detectada en el primer trimestre (TSH per sota del límit inferior del rang de referència o $< 0,1$ mU/L) ha de realitzar-se:

- Una història clínica.
- Una exploració física detallada
- Determinació de T4 lliure (FT4) o T4 total.
- El mesurament d'anticossos anti-TSH-R (estimulants del receptor de TSH) i la T3 total maternal poden ser útils per a aclarir l'etiologia de l'hipertiroïdisme (Recomanació forta, evidència moderada) (Alexander 2017)

PROTOCOL DE DISFUNCIÓ TIROIDAL DURANT L'EMBARÀS

QUA-IM-004. Rev.08

Diagnòstic diferencial d'hiperfunció tiroïdal en el primer trimestre


Altres diferències entre Malaltia de Graves i hipertiroïdisme gestacional (Andersen 2020a):

Hipertiroïdisme gestacional	Malaltia de Graves
Anti-TSH-R negatiu	Anti-TSH-R positiu
Hiperemesi. Embaràs múltiple	Síntomes oculars i goll
No símptomes abans de l'embaràs	Síntomes abans de l'embaràs
No historia familiar de malaltia autoimmunitària	Historia familiar de malaltia autoimmunitària
No necessitat de fàrmacs anti-tiroïdals	Necessitat de tractament amb anti-tiroïdals
Generalment autolimitats	Curs clínic variable

PROTOCOL DE DISFUNCÍÓ TIROIDAL DURANT L'EMBARÀS

QUA-IM-004. Rev.08

4.3. Com és el maneig de la Hiperemesis gravídica/ hipertiroïdisme transitori gestacional?

Un cop descartat la positivitat dels anticossos anti-TSH-R (estimulants del receptor de TSH), el pronòstic canvia substancialment i queden clars diversos aspectes:

- No està indicat el tractament amb fàrmacs anti-tiroïdals (Recomanació forta, evidència baixa) (Alexander 2017).
- No és necessària la derivació a Endocrinologia.
- No s'associa a complicacions maternes ni fetals.
- No estan indicades exploracions complementàries de Diagnòstic prenatal.

L'hipertiroïdisme gestacional transitori és més freqüent en pacients amb títols alts de β -hCG (embaràs múltiple, tècniques de reproducció assistida, primigestes, etc..) i en la majoria dels casos no hi ha cap mena de simptomatologia. Per tant, no es requereixen ni tractament, ni controls addicionals i l'alteració analítica s'autolimita a partir del moment en què els títols de gonadotrofina coriònica comencen a descendir.

En el cas de la Hiperemesis gravídica, el tractament ha de contemplar la hidratació, reposició d'electròlits i l'ús de fàrmacs antiemètics. Igualment, la major part dels casos estan autolimitats al primer trimestre de gestació i no requereixen controls posteriors de funció tiroïdal. Encara quan alguns casos de hiperemesis presenten una simptomatologia molt florida que podrien fer confondre un hipertiroïdisme per Malaltia de Graves (pèrdua de pes, taquicàrdia), existeixen diferències substancials entre les manifestacions clíniques d'una i una altra entitat i, l'especificitat dels anticossos anti-TSH-R resulta molt útil per a aclarir l'etiologia del quadre (Alexander 2017). (**Annex 4**)

4.4. Com és el maneig de l'hipertiroïdisme per malaltia de Graves durant l'embaràs?

L'hipertiroïdisme per Malaltia de Graves (EG) representa una situació de risc obstètric elevat i serà **sempre de maneig a Consultes d'ARO, monogràfic Endocrinologia (Annex 5)**, per múltiples raons:

- D'una banda, l'activitat autoimmunitària de la malaltia, així com la hiperestimulació de la funció tiroïdal que provoca, suposa un important de risc complicacions maternes (preeclàmpsia, insuficiència cardíaca, ingrés en UCI); i neonatals (despreniment de placenta, hipertiroïdisme fetal i neonatal).
- Per altra banda, l'ús de fàrmacs anti-tiroïdals tampoc està exempt de riscos, especialment pel seu efecte teratogènic sobre l'embrió i el fetus.

PROTOCOL DE DISFUNCIÓ TIROIDAL DURANT L'EMBARÀS

QUA-IM-004. Rev.08

D'aquesta manera, el primer pas és sempre insistir en la necessitat d'un consell reproductiu en etapa pre-concepcional, a fi de planificar l'embaràs en el moment d'estabilitat clínica més favorable.

En qualsevol cas, l'espectre de la malaltia durant l'embaràs és molt ampli, depenent de la forma d'aparició de la malaltia (Bucci 2017):

- Pacients amb Malaltia de Graves controlada sense tractament o amb dosis baixes de fàrmacs anti-tiroïdals.
- Pacients diagnosticades de *novo* a l'inici de l'embaràs.
- Recaigudes de la malaltia després d'una retirada prèvia del tractament.
- Història prèvia d'hipertiroïdisme tractat amb I131 /cirurgia.

En funció de la simptomatologia, les alteracions analítiques i la dosi de fàrmac requerida, tindrem:

a) Si existeixen condicions favorables, valorar no tractar o la possible suspensió del tractament en pacients estables. Els criteris que han de complir-se per a plantejar una retirada del tractament anti-tiroïdal s'han comentat prèviament. Es realitzaran controls de funció tiroïdal cada 1-2 setmanes en el primer trimestre, i cada 2-4 setmanes durant la resta d'embaràs, per a supervisar l'estabilitat bioquímica (TSH i T4 lliure).

b) Quan estigui indicat el tractament anti-tiroïdal, haurà d'utilitzar-se la mínima dosi possible de fàrmac (**Recomanació forta, evidència molt alta**) (Alexander 2017) que permeti mantenir els nivells de T4 lliure (FT4) en el límit alt de la normalitat. La funció tiroïdal ha d'avaluar-se cada 4 setmanes, per a ajustar el tractament (**Recomanació forta, evidència alta**) (Alexander 2017).

c) En els casos de pacients molt simptomàtiques o que requereixin altes dosis d'anti-tiroïdals, poden plantejar-se:

- a. Associar tractament β -bloquejant (propranolol o metoprolol) durant curts espais de temps.
- b. Cirurgia (tiroïdectomia): Queda reservada per a casos d'efectes adversos als anti-tiroïdals (hepatotoxicitat, agranulocitosi) o no hi hagi resposta a dosis elevades d'aquests fàrmacs (idealment al segon trimestre de gestació).

4.5. Quan i com es monitoritza el benestar fetal en cas d'hipertiroïdisme matern?

En relació al fetus, calen distingir 2 escenaris de risc diferents:

a) **Efecte teratogen dels fàrmacs anti-tiroïdals:** L'evidència actual demostra un risc de defectes congènits associats amb l'ús de metimazol (MMI) i que aquestes malformacions poden ser severes (Andersen 2020b). Es necessiten més estudis per a

PROTOCOL DE DISFUNCIÓ TIROIDAL DURANT L'EMBARÀS

QUA-IM-004. Rev.08

acabar d'establir el risc teratogènic del propiltiouracil (defectes circumscrits a l'àrea de cara i coll i alteracions genitourinàries).

És necessari tenir en compte que a les gestants tractades amb fàrmacs anti-tiroïdals està indicat el cribratge precoç d'alteracions morfològiques mitjançant un diagnòstic prenatal d'alta resolució. El monitoratge fetal inclou un seguiment ecogràfic seriat.

b) **Situació metabòlica de la mare:** Durant l'embaràs de la dona amb hipertiroïdisme controlada amb tractament, el principal repte consisteix a mantenir un correcte balanç entre el risc d'hipertiroïdisme en la mare, i l'efecte dels fàrmacs anti-tiroïdals. A partir del moment en què la tiroide fetal comença a ser funcionant, serà també vulnerable a qualsevol estimulació o bloqueig, la qual cosa afectarà la seva pròpia funció des del segon trimestre d'embaràs d'ara endavant.

- Els anticossos anti-TSH-R presents en la circulació maternal poden travessar la placenta i induir hipertiroïdisme fetal.
- Els fàrmacs anti-tiroïdals usats en el tractament, també travessen la placenta i tendeixen a tenir un efecte més fort en el fetus que en la mare, bloquejant la producció hormonal per part de la tiroide fetal.
- Finalment, hi hauria un grup reduït de gestants en les quals ja es va realitzar un tractament definitiu (I131 o tiroïdectomia) en les quals existeix una situació metabòlica de hipotiroïdisme (per destrucció de la glàndula) però amb títols variables d'anticossos anti-TSH-R circulants que podrien provocar un hipertiroïdisme fetal aïllat. En aquesta situació particular, existeix el risc d'hipertiroïdisme fetal en absència d'hipertiroïdisme en la mare. Només en aquest supòsit estaria indicat l'ús combinat de fàrmacs anti-tiroïdals i levotiroxina: els anti-tiroïdals per a frenar el tiroides fetal i la LT4 per a mantenir a la mare eutorídea.

Controls d'anticossos Ac anti-TSH-R durant l'embaràs:

- A primer trimestre:
 - Si són baixos o indetectables, el risc d'hipertiroïdisme fetal és molt baix.
 - Si estan elevats: Es recomana ajustar la dosi de anti-tiroïdals i realitzar nou control en les setmanes 18-22 de gestació.
- A segon trimestre:

PROTOCOL DE DISFUNCIÓ TIROIDAL DURANT L'EMBARÀS

QUA-IM-004. Rev.08

- Si es negativitzen: Valorar reduir la dosi d'anti-tiroïdals i control mensual de funció tiroïdal.
- Si persisteixen elevats: Es recomana ajustar la dosi de anti-tiroïdals i realitzar nou control en les setmanes 30-34 de gestació.
- Si estan elevats més de 3 vegades el límit superior del valor de referència, existeix un alt risc d'hipertiroïdisme fetal. Augmentar la dosi d'anti-tiroïdals i monitoratge ecogràfic del fetus. Signes ecogràfics d'hipertiroïdisme fetal:
 - ✓ Freqüència cardíaca fetal >160 rpm
 - ✓ Goll fetal
 - ✓ Oligo/polihidramni
 - ✓ Edat òssia avançada
- A tercer trimestre:
 - Si estan elevats més de 3 vegades el límit superior del valor de referència, existeix un alt risc d'hipertiroïdisme fetal.
 - Monitoratge ecogràfic del fetus.

Controls ecogràfics en pacients amb Hipertiroïdisme:

1. Embarassades en tractament amb fàrmacs anti-tiroïdals:
 - a. Ecografia morfològica precoç (16 setmanes) i normal (20 setmanes) dirigida a descartar defectes orofacials/urogenitals.
2. Embarassades amb títols alts de anticossos anti-TSH-R:
 - a. Ecografia morfològica precoç (16 setmanes) i normal (20 setmanes) dirigida a descartar defectes orofacials/urogenitals.
 - b. Ecocardiografia a les 22 setmanes
 - c. Ecocardiografia funcional a les 30 setmanes
 - d. Ecografies amb biometria (valorar desviacions del creixement, sospita de goll fetal..)
3. Dones radiades amb Iodo-131 i Ac anti-TSH-R positius:
 - a. Tractament combinat amb fàrmacs anti-tiroïdals i levotiroxina: Cerca dirigida d'anomalies fetals com arrítmies, goll, defectes congènits.

Criteris d'inducció en cas de Hipertiroïdisme

1. Davant la sospita de hipertiroïdisme fetal, a partir de **setmana 34-35** prèvia maduració pulmonar.
2. Hipertiroïdisme amb títols alts de Ac anti-TSH-R:
 - a. Si alteracions del creixement fetal: CIR/PEG
 - b. Dosis creixents de fàrmacs.

PROTOCOL DE DISFUNCIÓ TIROÏDAL DURANT L'EMBARÀS

QUA-IM-004. Rev.08

- c. Síntomes materns: Exoftalmos evident, Taquicàrdia o palpitations, arrítmies, pèrdua de pes.
 - d. Síntomes fetals: Arrítmies, sospita de goll fetal.
3. Hipertiroïdisme estable amb tractament i anti-TSH-R positius
 - a. Inducció a les **39 setmanes** per a garantir determinació de anti-TSH-R en sang de cordó i valoració del nounat per part de Neonatologia.

Control neonatal del fill de mare amb malaltia de Graves

La guia ATA recomana que, sempre que hi hagi una història de malaltia tiroïdal maternal, ús d'agents anti-tiroïdals (PTU/MMI) durant l'embaràs o positivitat dels anticossos anti-TSH-R, ha de comunicar-se aquesta informació al neonatòleg o pediatra del nounat (**Recomanació forta, evidència moderada**) (Alexander 2017).

D'igual manera, serà la gravetat de la malaltia tiroïdal materna i fetal la que determina el moment de la comunicació. En els casos greus, progressius o malaltia tiroïdal de difícil maneig, aquesta comunicació ha d'establir-se abans del naixement i considerar la consulta amb un endocrinòleg pediàtric. Per a la resta de situacions de malaltia tiroïdal, poden comunicar-se al neonatòleg en el moment del naixement o, immediatament després del mateix (**Recomanació forta, evidència moderada**) (Alexander 2017).

L'ideal és realitzar la determinació d'anticossos anti-TSH-R en sang de cordó o el més precoçment possible després del part.

- En aquells nens en els quals els anticossos anti-TSH-R siguin negatius, es consideren nounats de baix risc i no requereixen seguiment.
- En nens amb anticossos anti-TSH-R positius en néixer, només s'ha d'iniciar tractament quan hi hagi símptomes. La instauració de tractament en nounats asimptomàtics és controvertida (van der Kaay 2016).

La determinació de TSH i FT4 en sang de cordó no està indicada, perquè no permet predir el desenvolupament del hipertiroïdisme neonatal. En els nounats amb anti-TSH-R positius en sang de cordó, es recomana realitzar estudi de funció tiroïdal en dies 3-5 de vida (van der Kaay 2016).

4.6. Com es controla la Malaltia de Graves en el postpart i durant la lactància?

- Existeix un risc de reactivació de la malaltia després del part, quan desapareix la immunotolerància de l'embaràs, especialment entre els 4-12 mesos postpart. (Amino 2020).
- El fàrmac d'elecció en el postpart és el Metimazol (MMI), pel risc de hepatotoxicitat del propiltiourailo (PTU) (Hudzik 2016).

PROTOCOL DE DISFUNCIÓ TIROIDAL DURANT L'EMBARÀS

QUA-IM-004. Rev.08

- La decisió de tractar l'hipertiroïdisme en les dones lactants ha de guiar-se pels mateixos principis que en la dona no lactant, emprant la dosi mínima que aconsegueixi el control dels símptomes.
- **Mantenir el mateix tractament (mateix fàrmac, mateix dosi) que portava abans del part.**
- **Totes les dones amb malaltia de Graves activa (que hagi requerit tractament durant l'embaràs) s'hauran de programar visita a Endocrinologia 6-8 setmanes postpart.**
- **NO demanar visita en ARO després del part.**
- El tractament amb I131 està contraindicat.
- El passatge a la llet dels fàrmacs anti-tiroïdals és molt baix i no contraindica la lactància (Hudzik 2016). De fet, no es recomana el control de funció tiroïdal en els lactants (Recomanació feble, evidència moderada) (Alexander 2017).

5. RESPONSABLES

Inés Velasco, Servei d'Obstetrícia i Ginecologia

Berta Soldevila, Servei d'endocrinologia i Nutrició

6. BIBLIOGRAFIA

1. Abalovich M, Vázquez A, Alcaraz G, Kitaigrodsky A, Szuman G, Calabrese C, Astarita G, Frydman M, Gutiérrez S. Adequate levothyroxine doses for the treatment of hypothyroidism newly discovered during pregnancy. *Thyroid*. 2013 Nov;23(11):1479-83. doi: 10.1089/thy.2013.0024
2. Aggarawal N, Suri V, Singla R, Chopra S, Sikka P, Shah VN, Bhansali A. Pregnancy outcome in hyperthyroidism: a case control study. *Gynecol Obstet Invest*. 2014; 77(2):94-9. doi: 10.1159/000357615.
3. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017 Mar 27(3): 315-389. doi: 10.1089/thy.2016.0457
4. Amino N, Arata N. Thyroid dysfunction following pregnancy and implications for breastfeeding. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jul;34(4):101438. doi: 10.1016/j.beem.2020.10143
5. Andersen SL, Knøsgaard L. Management of thyrotoxicosis during pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jul; 34(4):101414. doi: 10.1016/j.beem.2020.101414.
6. Andersen SL, Andersen S. Antithyroid drugs and birth defects. *Thyroid Res*. 2020 Jun 27; 13:11. doi: 10.1186/s13044-020-00085-8. PMID: 32607131; PMCID: PMC7320591.
7. Barbesino G, Tomer Y. Clinical review: Clinical utility of TSH receptor antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jun;98(6):2247-55. doi: 10.1210/jc.2012-4309.

PROTOCOL DE DISFUNCIÓ TIROIDAL DURANT L'EMBARÀS

QUA-IM-004. Rev.08

8. Bucci I, Giuliani C, Napolitano G. Thyroid-Stimulating Hormone Receptor Antibodies in Pregnancy: Clinical Relevance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017 Jun 30;8:137. doi: 10.3389/fendo.2017.00137.
9. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, Eastman CJ, Lazarus JH, Luton D, Mandel SJ, Mestman J, Rovet J, Sullivan S. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 Aug 97 (8): 2543-65. doi: 10.1210/jc.2011-2803.
10. Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK, Cheed V, Baker K, Farrell-Carver S, Bender-Atik R, Agrawal R, Bhatia K, Edi-Osagie E, Ghobara T, Gupta P, Jurkovic D, Khalaf Y, MacLean M, McCabe C, Mulbagal K, Nunes N, Overton C, Quenby S, Rai R, Raine-Fenning N, Robinson L, Ross J, Sizer A, Small R, Tan A, Underwood M, Kilby MD, Boelaert K, Daniels J, Thangaratinam S, Chan SY, Coomarasamy A. Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception. *N Engl J Med*. 2019 Apr 4;380(14):1316-1325. doi: 10.1056/NEJMoa1812537.
11. Dong AC, Morgan J, Kane M, Stagnaro-Green A, Stephenson MD. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2020 Mar;113(3):587-600.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.11.003.
12. Dong AC, Stephenson MD, Stagnaro-Green AS. The Need for Dynamic Clinical Guidelines: A Systematic Review of New Research Published After Release of the 2017 ATA Guidelines on Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Apr 7;11:193. doi: 10.3389/fendo.2020.00193
13. Dosiou C, Medici M. Management of Endocrine disease: Isolated maternal hypothyroxinemia during pregnancy: knowns and unknowns. *Eur J Endocrinol*. 2017 Jan;176(1): R21-R38. doi: 10.1530/EJE-16-0354.
14. Garmendia Madariaga, A., Santos Palacios, S., Guillen-Grima, F. & Galofre, J. C. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a metaanalysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99, 923–931 (2014).
15. Ge GM, Leung MTY, Man KKC, Leung WC, Ip P, Li GHY, Wong ICK, Kung AWC, Cheung CL. Maternal Thyroid Dysfunction During Pregnancy and the Risk of Adverse Outcomes in the Offspring: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Dec 1;105(12): dgaa555. doi: 10.1210/clinem/dgaa555.
16. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*. 1999 Aug 19;341(8):549-55. doi: 10.1056/NEJM199908193410801.
17. 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*. 2020 Mar 1;105(3): dgz098. doi: 10.1210/clinem/dgz098.
18. Hudzik B, Zubelewicz-Szkodzinska B. Antithyroid drugs during breastfeeding. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 Dec;85(6):827-830. doi: 10.1111/cen.13176.
19. Kobaly K, Mandel SJ. Hyperthyroidism and Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019 Sep;48(3):533-545. doi: 10.1016/j.ecl.2019.05.002.
20. Korevaar TI, Steegers EA, Pop VJ, Broeren MA, Chaker L, de Rijke YB, Jaddoe VW, Medici M, Visser TJ, Tiemeier H, Peeters RP. Thyroid Autoimmunity Impairs the Thyroidal Response to Human Chorionic Gonadotropin: Two Population-Based Prospective Cohort Studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Jan 1; 102(1):69-77

PROTOCOL DE DISFUNCIÓ TIROIDAL DURANT L'EMBARÀS

QUA-IM-004. Rev.08

21. Laurberg P, Andersen SL. Antithyroid Drug Use in Pregnancy and Birth Defects: Why Some Studies Find Clear Associations, and Some Studies Report None. *Thyroid*. 2015 Nov; 25(11):1185-90. doi: 10.1089/thy.2015.0182.
22. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J* 2014 Jun 3 (2): 76-94. doi: 10.1159/000362597.
23. Li SW, Chan SY. Management of overt hypothyroidism during pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jul;34(4):101439. doi: 10.1016/j.beem.2020.101439.
24. Lillvang-Johansen M, Abrahamsen B, Jørgensen HL, Brix TH, Hegedüs L. Excess Mortality in Treated and Untreated Hyperthyroidism Is Related to Cumulative Periods of Low Serum TSH. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Jul 1; 102(7):2301-2309. doi: 10.1210/jc.2017-00166.
25. Loh JA, Wartofsky L, Jonklaas J, Burman KD. The magnitude of increased levothyroxine requirements in hypothyroid pregnant women depends upon the etiology of the hypothyroidism. *Thyroid*. 2009 Mar;19(3):269-75. doi: 10.1089/thy.2008.0413.
26. Maraka S, Singh Ospina NM, O'Keefe DT, Rodriguez-Gutierrez R, Espinosa De Ycaza AE, Wi CI, Juhn YJ, Coddington CC 3rd, Montori VM. Effects of increasing levothyroxine on pregnancy outcomes in women with uncontrolled hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 Jan;86(1):150-155. doi: 10.1111/cen.13168.
27. Murillo-Llorente M, Fajardo-Montañana C, Pérez-Bermejo M, Vila-Candel R, Gómez-Vela J, Velasco I. Intra-individual variability in TSH levels of healthy women during the first half of pregnancy. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017 Jun-Jul;64(6):288-294. doi: 10.1016/j.endinu.2017.04.002.
28. Okosieme OE, Khan I, Taylor PN. Preconception management of thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 Sep;89(3):269-279. doi: 10.1111/cen.13731
29. Pearce EN. Thyroid Autoimmunity Is Associated With Postpartum Thyroiditis Risk, Even in Women With Treated Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jul 1; 105(7):dgaa284. doi: 10.1210/clinem/dgaa284.
30. Pop V, Broeren M, Wiersinga W. The attitude toward hypothyroidism during early gestation: time for a change of mind?. *Thyroid*. 2014 Oct;24(10):1541-6. doi: 10.1089/thy.2014.0007.
31. Poppe K, Velkeniers B., Glinoe D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nature Clinical Practice. Endocrinology & Metabolism*. 2008; 4(7):394-405. doi: 10.1038/ncpendmet084
32. 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. *Eur Thyroid J*. 2021 Feb;9(6):281-295. doi: 10.1159/000512790.
33. Rayman M. P. Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2019; 78(1):34-44. doi: 10.1017/S0029665118001192.
34. Shan Z, Teng W. Thyroid hormone therapy of hypothyroidism in pregnancy. *Endocrine*. 2019 Oct;66(1):35-42. doi: 10.1007/s12020-019-02044-2
35. Springer D, Jiskra J, Limanova Z, Zima T, Potlukova E. Thyroid in pregnancy: From physiology to screening. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2017 Mar;54(2):102-116. doi: 10.1080/10408363.2016.1269309.
36. Stagnaro-Green A. Postpartum Management of Women Begun on Levothyroxine during Pregnancy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015 Nov 30; 6:183. doi: 10.3389/fendo.2015.00183
37. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, Okosieme OE. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 May;14(5):301-316. doi: 10.1038/nrendo.2018.18

PROTOCOL DE DISFUNCIÓ TIROIDAL DURANT L'EMBARÀS

QUA-IM-004. Rev.08

38. Taylor PN, Minassian C, Rehman A, Iqbal A, Draman MS, Hamilton W, Dunlop D, Robinson A, Vaidya B, Lazarus JH, Thomas S, Dayan CM, Okosieme OE. TSH levels and risk of miscarriage in women on long-term levothyroxine: a community-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Oct;99(10):3895-902. doi: 10.1210/jc.2014-1954.
39. Taylor PN, Muller I, Nana M, Velasco I, Lazarus JH. Indications for treatment of subclinical hypothyroidism and isolated hypothyroxinaemia in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020 Jul;34(4):101436. doi: 10.1016/j.beem.2020.101436.
40. Unuane D, Velkeniers B. Impact of thyroid disease on fertility and assisted conception. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020 Jul;34(4):101378. doi: 10.1016/j.beem.2020.101378.
41. Valdes 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: Di@bet.es study. *Thyroid* 2017 Feb 27(2): 156–66.
42. van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, Ven der Post JA, Goddijn M, Bisschop PH. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2016 Jun; 22(4):532-3. doi: 10.1093/humupd/dmw003.
43. van der Kaay DC, Wasserman JD, Palmert MR. Management of Neonates Born to Mothers With Graves' Disease. *Pediatrics.* 2016 Apr;137(4):e20151878. doi: 10.1542/peds.2015-1878.
44. Velasco I, Vila L, Goya M, Oleaga A, de la Calle M, Santamaria FJ. Executive summary of the SEEN (Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición[Spanish Society of Endocrinology and Nutrition])-SEGO (Sociedad Española deGinecología y Obstetricia [Spanish Society of Gynaecology and Obstetrics]) consensusdocument on the management of thyroid dysfunction during pregnancy. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2023 Mar;70 Suppl 1:38-50. doi: 10.1016/j.endien.2022.11.008.
45. Velasco I, Okosieme OE. Maternal Clinical Hypothyroidism. From “Thyroid Diseases in Pregnancy”. Fereidoun Azizi, Fahimeh Ramezani Tehrani. Springer, 2023. ISBN 978-3-030-98777-0 DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-98777-0>
46. Velasco I, Taylor P. Identifying and treating subclinical thyroid dysfunction in pregnancy: emerging controversies. *Eur J Endocrinol.* 2018 Jan; 178(1):D1-D12. doi: 10.1530/EJE-17-0598.
47. Verga U, Bergamaschi S, Cortelazzi D, Ronzoni S, Marconi AM, Beck-Peccoz P. Adjustment of L-T4 substitutive therapy in pregnant women with subclinical, overt or post-ablative hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009 May;70(5):798-802. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03398.x
48. Vila L, Lucas A, Donnay S, de la Vieja A, Wengrovicz S, Santiago P, Bandrés O, Velasco I, Garcia-Fuentes E, Ares S, Moreno Navarro JC, Espada M, Muñoz A, Galofré JC, Puig-Domingo M. Iodine nutrition status in Spain Needs for the future. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2020 Jan;67(1):61-69. doi: 10.1016/j.endinu.2019.02.009.
49. Visser WE, Peeters RP. Interpretation of thyroid function tests during pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020 Jul;34(4):101431. doi: 10.1016/j.beem.2020.101431.
50. Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Apr;3(4):286-95. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70225-6.

	<p>CODI DOCUMENT: OBS-PM-057</p>	<p>Revisió: 01 Pàgina nº 25 de 32 Data última revisió: 2/2/2024</p>
<p>PROTOCOL DE DISFUNCIÓ TIROIDAL DURANT L'EMBARÀS</p>		

QUA-IM-004. Rev.08

7. DOCUMENTS RELACIONATS

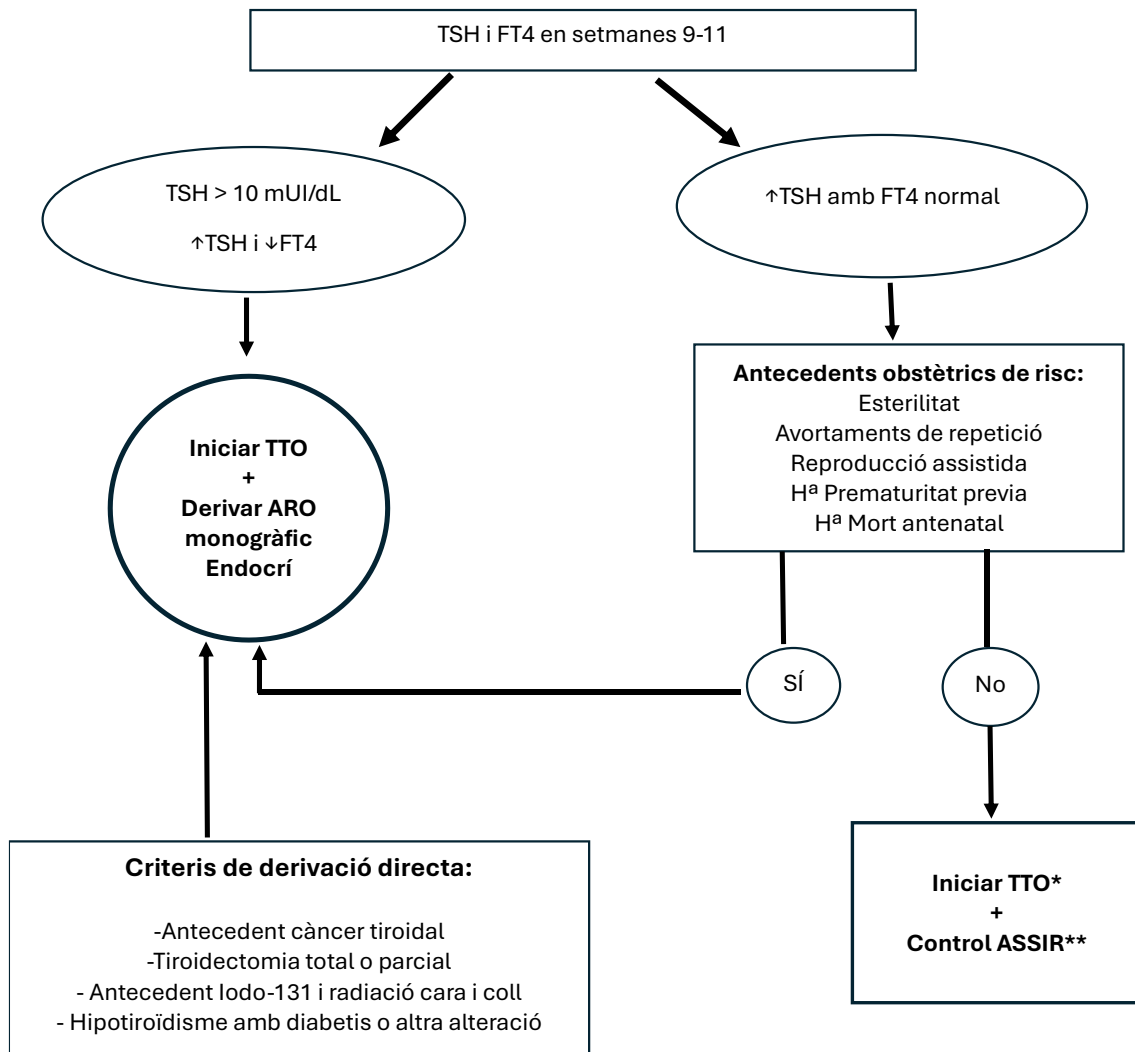
PROTOCOLS/ ALTRES PROCEDIMENTS AMB QUÈ ES RELACIONA/ VINCULA

TÍTOL DOCUMENT	CODI DOCUMENT
Diagnóstico, Manejo y Tratamiento del Hipertiroidismo Primario	END-PM-022

8. ANNEXES

Annex 1: HIPOTIROÏDISME CLÍNIC TSH > 10 mU/L TSH > 4 mU/l amb FT4 baixa TSH > 95 th RR amb FT4 baixa		
Conegut abans de la gestació		Diagnosticat durant la gestació
Ben controlat	Mal controlat	
Control preconcepcional: Evitar embaràs fins a aconseguir una TSH < 2.5 mU/L	No control preconcepcional, No complidores de tractament o Escassa resposta a l'increment de dosi	Aproximadament el 0,65% de les embarassades teòricament sanes presenten un hipotiroïdisme clínic no conegut, que només pot detectar-se mitjançant cribratge (Pop 2014)
Els requeriments de tiroxina augmenten des de les 4-6 setmanes. Recomanació ATA: Augmentar la dosi de LT4 en un 25-30% en el moment de la confirmació d'embaràs (Recomanació forta, evidència alta) (Alexander 2017).	No existeix una recomanació estàndard per a aquest grup de pacients. L'increment de dosi en dones amb hipotiroïdisme no controlat en el primer trimestre disminueix el risc de pèrdua fetal (Maraka 2017).	Existeixen 2 possibilitats d'inici de tractament: <ul style="list-style-type: none"> a) Començar amb una dosi estàndard de 150-200 mcg/dia de LT4 amb independència del grau d'hipotiroïdisme (Lazarus 2014). b) Començar amb una dosi calculada, a raó de 2 mcg de LT4 per Kg de pes (Abalovich 2013)
L'increment de dosi tindrà molt a veure amb l'etiologia de l'Hipotiroïdisme, i amb el nivell de TSH preconcepcional (Verga 2009) Pacients amb una tiroidectomia o amb una ablació tiroïdal, requeriran dosis més altes que les d'un hipotiroïdisme autoimmunitari (Loh 2009). En dones en les quals no existeix a penes tiroide residual o en atireosi; en les quals no existeix possibilitat de resposta a l'estímul de la β -hCG, pot considerar-se doblar la dosi preconcepcional 3 dies a la setmana (increment total del 43%) (Li 2020).	Hi ha 2 escoles de tractament per a aquest grup: <ul style="list-style-type: none"> a) Augmentar bruscament la dosi de LT4 per a aconseguir normalitzar la TSH com més aviat millor. Avui dia en desús, per possible risc d'hipertiroïdisme transitori (Hales 2020) b) Augmentar gradualment les dosis de LT4, repetint controls de TSH setmanals, fins a aconseguir la TSH < 2,5 mU/L (Li 2020) 	Els factors que determinen la dosi apropiada a l'inici són: <ul style="list-style-type: none"> - Edat gestacional en el moment del diagnòstic. - Etiologia i severitat de l'Hipotiroïdisme. En pacients recentment diagnosticades amb Hipotiroïdisme Clínic sever pot administrar-se durant l'inici una dosi superior (fins al doble) del calculat, a fi de normalitzar com més aviat millor el dipòsit extratiroideo de tiroxina (Shan 2019).

Annex 2: ESQUEMA DE MANEIG DEL HIPOTIROÏDISME



*Sugerència d'inici de dosi de LT4:

- TSH fins 5: 25-50 mcg/dia
- TSH 5-8 UI/l: 50-75 mcg/dia
- TSH 8-10 UI/l: 75-100 mcg/dia

**NO DERIVAR A CONSULTES EXTERNES D'ENDOCRINOLOGIA

En cas de dubte: Correo electrònic a ginecologia.germanstrias@gencat.cat

PROTOCOL DE DISFUNCIÓ TIROIDAL DURANT L'EMBARÀS

QUA-IM-004. Rev.08

Annex 3: Indicacions de tractament amb levotiroxina (LT4) durant l'embaràs, tenint en compte els principals resultats (materns i neonatals) (Velasco 2018):

	RECOMENACIÓ	PROS	CONTRES
RESULTATS MATERNES			
<i>Ac aTPO Positius</i>			
TSH > 10 mU/L	Es recomana fortament el tractament amb LT4	El tractament de l'Hipotiroïdisme Clínic redueix el risc de complicacions obstètriques	Cap
TSH 4.0 - 10.0 mU/L	Es recomana el tractament amb LT4	El tractament d'aquest grup redueix les complicacions i evita la progressió a hipotiroïdisme clínic	Cal monitoritzar el tractament amb LT4 per evitar el sub/hipertractament
TSH 2.5 - 4.0 mU/L	Pot considerar-se el tractament amb LT4	El tractament cal restringir-lo a situacions d'alt risc com infertilitat o avortaments recurrents (evidència dèbil per part preterme)	La recomanació de tractament és dèbil. Alt risc de sobretractament. No evidència d'efectivitat per: Diabetis gestacional, malaltia hipertensiva o restricció de creixement.
TSH < 2.5 mU/L	El tractament amb LT4 no està recomanat	El tractament cal restringir-lo a situacions d'alt risc com infertilitat, reproducció assistida o avortaments recurrents i considerar-lo de forma individualitzada	No hi ha evidència de que el tractament amb LT4 millori la taxa de fertilitat i no ha demostrat reduir la taxa d'avortaments en aquest grup (Dhillon-Smith 2019)

PROTOCOL DE DISFUNCIÓ TIROIDAL DURANT L'EMBARÀS

QUA-IM-004. Rev.08

Ac aTPO Negatius			
TSH > 10 mU/L	El tractament amb LT4 està fortament recomanat	Es considera com un Hipotiroïdisme Clínic	La qualitat de l'evidència és baixa
TSH 4.0 - 10.0 mU/L	LT4 està recomanada	El risc és similar al de l'HSC amb Ac aTPO positius quan la TSH és entre 5-10 mU/L	Recomanació dèbil La qualitat de l'evidència és baixa Cal considerar el tractament amb cautela en absència de rangs de referència propis.
TSH 2.5 - 4.0 mU/L	No es recomana el tractament amb LT4	Es pot utilitzar dosis baixes de LT4 en dones sotmeses a FIV o ICSI, amb l'objectiu d'aconseguir una TSH < 2.5 mU/L (Poppe 2021)	No hi ha evidència de que el tractament amb LT4 millori la taxa de fertilitat en dones eutiroidals i Ac anti-TPO negatius
TSH < 2.5 mU/L	No es recomana el tractament amb LT4	Cap	Fort recomanació en contra de l'ús de LT4 en aquesta situació. Potencials riscos d'ús iatrogènic de LT4 en l'embaràs: -Restricció de creixement. -Morfologia anormal del cervell en nens

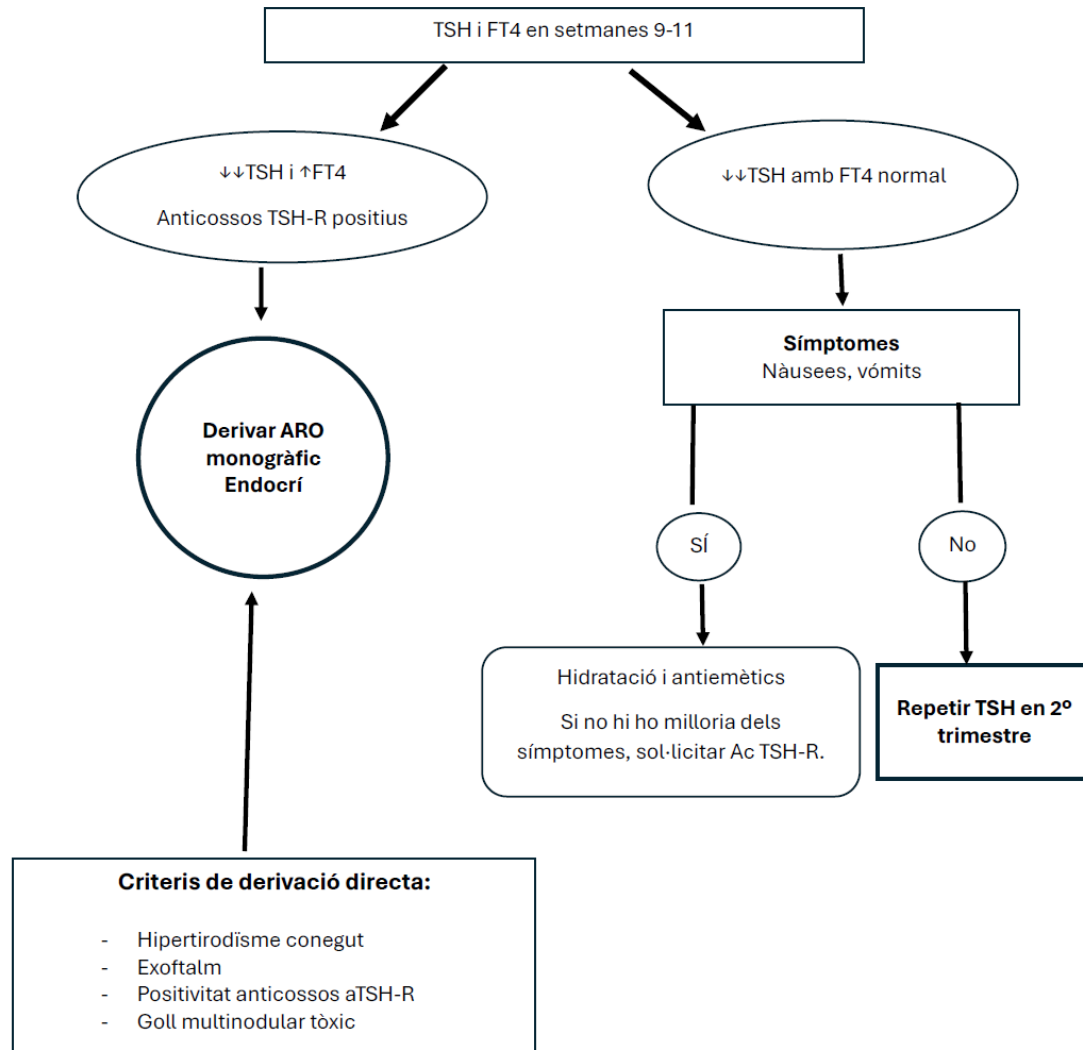
PROTOCOL DE DISFUNCIÓ TIROIDAL DURANT L'EMBARÀS

QUA-IM-004. Rev.08

		PROS	CONTRES
Funció cognitiva de la descendència			
TSH > 10 mU/L	El tractament amb LT4 es recomana fortament	Concentracions altes de TSH materna no tractades s'associen a baix quocient intel·lectual (IQ), independent del test.	L'efectivitat del tractament amb LT4 està limitada a una intervenció precoç (durant primer trimestre)
TSH 4.0 - 10.0 mU/L	Es recomana el tractament amb LT4	El tractament precoç amb LT4 pot millorar la funció cognitiva en la descendència	L'efectivitat del tractament amb LT4 no s'ha demostrat de manera concloent en termes de resultats cognitius.
TSH 2.5 - 4.0 mU/L	No s'ha de utilitzar el tractament amb LT4	Cap	Alt risc de sobretractament. No evidència d'efectivitat en resultats cognitius
TSH < 2.5 mU/L	No es recomana tractament amb LT4	Cap	Fort recomanació en contra de l'ús de LT4 en aquesta situació. Potencials riscos d'ús iatrogènic de LT4 en l'embaràs: -Restricció de creixement. -Morfologia anormal del cervell en nens

PROTOCOL DE DISFUNCIÓ TIROIDAL DURANT L'EMBARÀS

QUA-IM-004. Rev.08

Annex 4: ALGORITME DIAGNÒSTIC DE L'HIPERTIROÏDISME DURANT L'EMBARÀS

****L'HIPERTIROÏDISME REQUEREIX SEMPRE MANEIG HOSPITALARI**

 En cas de dubte: Correo electrònic a ginecologia.germanstrias@gencat.cat

PROTOCOL DE DISFUNCIÓ TIROIDAL DURANT L'EMBARÀS

QUA-IM-004. Rev.08

Annex 5: MANEIG DEL HIPERTIROÏDISME EN LA DONA EMBARASSADA**a) Hipertiroïdisme ja conegut:**

1. Si prenia Metamizol-→ Canviar a PTU
2. Si pren PTU: No canviar
3. Si no realitza tractament: No iniciar medicació
 - ✓ No cal canviar de dosi
 - ✓ Equivalència: Metimazol 5mg/día----- PTU 50 mg/12 hores
 - ✓ Derivar sempre a ARO Monogràfic Endocrí
 - ✓ NO derivar a C.Externes Endocrinologia

b) Hipertiroïdisme de novo:

1. Pacient asimptomàtica: Repetir analítica
2. Nàusees, vòmits: Tractament anti-emètic i Repetir analítica
3. Quan FT4 >1.20 ng/dl o presència de símptomes (exoftalmos, goll, palpitations, taquicàrdia, pèrdua de pes, altres):
 - a. Derivar a ARO Monogràfic Endocrí (preferent)
 - b. Sol·licitar nova analítica, incloent: TSH, FT4, anti-TPO, anti-Tg i anticossos anti-receptor de TSH (anti-TSH-R).
 - c. **NO** iniciar medicació amb fàrmacs anti-tiroïdals.

INDUCCIÓ

- < 37 setmanes: Sospita hipertiroïdisme fetal (goll, arrítmies, CIR)
- 37-39 setmanes: Símptomes materns i/o títols alts anti-TSH-R que no responen al tractament
- 39 setmanes: Hipertiroïdisme controlat amb tractament.

Mantenir tractament anti-tiroïdal (mateix fàrmac, mateix dosi) durant la inducció
Consulta a Neonatologia per a examen del nounat.

PART:

- Mantenir el mateix tractament (mateix fàrmac, mateix dosi)
- Determinació d'anticossos anti-TSH-R en sang de cordó (no cal demanar TSH, FT4 fins al 3^o-5^o dia de vida, només en cas de anti-TSH-R positius).

PUERPERI:

- Mantenir el mateix tractament (mateix fàrmac, mateix dosi) que portava a l'embaràs.
- No existeix contraindicació per a la lactància.
- Al alta: Demanar visita a Consultes Externes d'Endocrinologia 6-8 setmanes després del part.
- Demanar visita pel nounat a Consultes d'Endocrinologia pediàtrica en 2 mesos.
- NO Citar a Consultes d'ARO després del part.