

ANEXO AL DOCUMENTO

DISFUNCIÓN TIROIDEA EN LA GESTACIÓN

GRUPO DE TRABAJO DE LA SAEN, 2013.

En nombre de la SAEN, se compartió el documento citado con interlocutores seleccionados de Sociedades Científicas implicadas en el diagnóstico y seguimiento de esta patología y de la gestación en general.

Las Sociedades Científicas consultadas fueron SAGO (Sociedad Andaluza de Ginecología y Obstetricia), SANAC (Sociedad Andaluza de Análisis Clínicos), SEMG (Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia, Andalucía), SEMERGEN (Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria), SAMFYC (Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria) y AAM (Asociación Andaluza de Matronas).

Los interlocutores directos para la revisión del documento o personas que han participado más directamente en la misma, han sido (p.o. alfabético):

AAM: Carmen Rodríguez Soto.

SAGO: Rafael Torrejón, Marisol Caballero.

SAMFYC: Dolores Sánchez Mariscal.

SANAC: Ana Sáez, Juan Antonio Lillo.

SEMERGEN: Juan Sergio Fernández Ruiz, M^a Paz Pérez Unanua.

SEMG: M^a Carmen Millón Ramírez.

Nuestro agradecimiento a todos ellos, y asimismo a los presidentes/secretarios de dichas sociedades por facilitarnos la comunicación y compartir nuestras inquietudes.

En resumen, todas las sociedades citadas estuvieron de acuerdo en compartir los aspectos diagnósticos y terapéuticos referidos en el documento de la SAEN, con excepción de la SAMFYC que no se adhiere al screening universal, aunque sí al resto del documento.

Se añaden algunos documentos aportados específicamente por los interlocutores de estas sociedades para matizar, completar o justificar algún aspecto de su colaboración.

1. SEMERGEN
2. SANAC
3. SAMFYC

1. TABLA **PUNTOS CLAVE** DESDE EL PUNTO DE VISTA DE ATENCION PRIMARIA EN EL MANEJO DE LA DISFUNCION TIROIDEA DURANTE LA GESTACIÓN

PC1. Cribado UNIVERSAL de disfunción tiroidea durante la gestación				
<i>prueba</i>	<i>objetivo</i>			<i>nivel</i>
Determinación de TSH en la analítica del primer trimestre. Si TSH > 2.5, determinación de T4l y anticuerpos antitiroideos	Detección precoz del hipotiroidismo clínico e iniciar un tratamiento lo más precoz posible			Atención Primaria
PC2. Niveles de referencia de TSH durante la gestación: 1erT 0.1-2.5 UI/L 2ºT 0.2-3 UI/L 3erT 0.3-3 UI/L				
PC3. Manejo de la disfunción tiroidea durante la gestación				
	<i>diagnóstico</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>seguimiento</i>	<i>nivel</i>
HIPOTIROIDISMO				
HIPOTIROIDISMO PREVIO A LA GESTACIÓN	previo	Aumentar dosis de LT4 un 25 % desde el primer momento de la gestación. Incremento de dosis propuesta si TSH 2.5-5 + 25 mcg, TSH 5-8: + 37.5-50 mcg, TSH > 8: +75 mcg	Control analítico cada 4-6 semanas, hasta la semana 20 y después en la analítica del 2º y 3er. Trimestre (semanas 24 y 32)	Atención Primaria/endocrinología si es necesario
HIPOTIROIDISMO DIAGNOSTICADO EN LA GESTACIÓN	TSH > 10 ó TSH 2.5-10 con T4 libre baja	Iniciar tratamiento precozmente con LT4, ajustar dosis hasta normalizar TSH < 2.5		Atención Primaria/endocrinología si es necesario
HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO	TSH 2.5-10 y T4 l normal	<i>Si AC(+)</i> <i>Si AC (–) y TSH >4</i> iniciar tratamiento con LT4 hasta normalizar TSH < 2.5 Dosis de inicio propuesta si TSH 2.5-5: 25-50 mcg, TSH 5-8: 50-75 mcg, TSH > 8: 75-100 mcg Inicio progresivo		
HIPOTIROXINEMIA AISLADA	TSH NORMAL Y T4 libre baja	No tratar		Atención Primaria

HIPERTIROIDISMO				
	<i>Diagnóstico</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Seguimiento</i>	<i>nivel</i>
HIPERTIROIDISMO PREVIO A LA GESTACION <ul style="list-style-type: none"> Desaconsejar GESTACIÓN hasta la normalización de la función tiroidea Si se ha administrado yodo radiactivo, posponer gestación hasta pasados al menos 6 meses 		Durante el 1er trimestre si es necesario tratamiento con antitiroideos, se utilizarán dosis bajas y es preferible la utilización de propiltiouracilo, en 2º y 3er trimestre carbimazol o metimazol. Si es necesario utilizar betabloqueantes con precaución y el menor tiempo posible, atenolol 25-50 mcg/d o propranolol 20 mcg/8h	Monitorizar función tiroidea cada 2-4 semanas durante el primer trimestre, control transaminasas y determinación de TRAb en 1er T, si es necesario confirmar el diagnóstico y en 2º T sem 24 para evaluar riesgos fetales	Endocrinología
HIPERTIROIDISMO DIAGNOSTICADO EN LA GESTACION	TSH baja y elevación de T4 libre			Endocrinología
HIPERTIROIDISMO SUBCLINICO	TSH baja y T4 libre normal	Fisiológico durante el 1er Trimestre	Si persiste a partir de la semana 14, derivar	Atención Primaria/endocrinología
<p>PC4. SUPLEMENTOS YODADOS DURANTE LA GESTACIÓN (Andalucía)</p> <p>Dado que no se puede garantizar los requerimientos nutricionales de yodo durante el embarazo y lactancia en nuestra población, se recomienda la administración de los suplementos con yodo a todas las mujeres que deseen gestación, antes, durante y posteriormente durante la lactancia. Si no se aconsejaran, realizar encuesta nutricional acerca del consumo de sal yodada y aporte de lácteos por parte de la gestante, para asegurar el aporte necesario.</p>				

Referencia: M Paz Pérez Unanúa SEMERGEN.

Tabla realizada para facilitar el manejo del documento, especialmente en A. Primaria.

2. POSICIONAMIENTO DE LA SANAC SOBRE EL DOCUMENTO DE CONSENSO DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN (SAEN)

Conveniencia del cribado

Sobre la conveniencia del cribado universal o selectivo nos remitimos a las recomendaciones de las distintas sociedades. Están a favor la SEEN, la SAEN y la SEGO, en contra ATA 2011 y no existe acuerdo entre los distintos miembros responsables de la elaboración del *The Clinical Guidelines Subcommittee of The Endocrine Society*.

Ante la no concreción de estudios precisos de coste-efectividad del cribado, el cribado universal puede estar justificado por su prevalencia en individuos asintomáticos con el consiguiente beneficio del tratamiento precoz en las pacientes detectadas. Demostrado para el hipertiroidismo e hipotiroidismo clínicos y sin consenso para el HSC ni para hipotiroxinemia aislada.

Así mismo, la alta adherencia a los programas de salud de la población diana al que va dirigido (demostrado por otros programas cribados instaurados en la comunidad andaluza, como el diagnóstico de la aneuploidias, diabetes gestacional, etc.) facilitaría el cribado universal.

Por otro lado, se disminuiría la variabilidad, producto de la idiosincrasia propia al manejo e interpretación de los factores de riesgo de las gestantes a incluir en el cribado selectivo.

Cuando realizar el cribado

La tiroxina materna juega un papel importante en el desarrollo del cerebro humano, en particular en el primer trimestre de embarazo debido a que el tiroides fetal solo es funcional después de 16 a 18 semanas de gestación. Hasta el final del primer trimestre del embarazo, la T4 fetal es exclusivamente de origen materno.

El tratamiento precoz y apropiado de las disfunciones tiroideas durante el embarazo reduce el riesgo de las complicaciones maternas y fetales.

Por lo tanto para que el diagnóstico y tratamiento tenga el efecto que se persigue lo ideal es que sea lo más precoz posible, siempre antes de las 10-12 semanas (que es cuando se produce el pico de b-HCG y nadir de TSH). Por tanto, debería realizarse el cribado en el momento de la captación de la embarazada en el programa de embarazo por Atención Primaria y sería en el momento de la primera visita (semana 5-8) donde se debería solicitar y realizar el screening tiroideo. Esta primera visita suele ser con la matrona y, como comentamos, la edad gestacional es variable, por lo que se deben establecer protocolos de petición que eviten la pérdida de pacientes susceptibles de someterse a este cribado.

Puesto que en estos momentos no tenemos valores de normalidad ajustados por semana de gestación, pensamos que lo acertado sería que en los diferentes laboratorios (una vez esté aprobado este documento de consenso), activásemos el perfil peticionario “Cribado de disfunción tiroidea gestacional”, que debe ser remitido al hospital en la primera visita que la paciente realice dentro del “proceso de atención al embarazo”, que actualmente está implantado de forma adecuada.

La matrona debería realizar una solicitud analítica al laboratorio marcando “Cribado de disfunción tiroidea gestacional”, indicando las semanas de gestación. Este perfil debe generar en el SIL del laboratorio una TSH (con unos rangos de normalidad ajustados a primer trimestre de gestación) y a partir de los resultados obtenidos generar automáticamente mediante reglas basadas en estos datos una ampliación de la analítica, bien de T4L y antiTPO, en caso de TSH por encima del rango de referencia para esta población, o de T4L, T3L y TSI para TSH por debajo del rango.

Pensamos que retrasar esta determinación y/o asociarla a la extracción para el diagnóstico de aneuploidías del primer trimestre, retrasaría el diagnóstico. Hay que tener en consideración que actualmente no existe unanimidad en los criterios de los tiempos de la gestación en que se realiza la extracción en los distintos centros andaluces, ya en unos casos se realiza el screening en dos pasos (extracción sanguínea semana 9-10 y ecografía semana 12) y en otros en un solo paso (eco y extracción entre las semanas 12-14). Esta heterogeneidad en los procedimientos dependiendo del centro donde se realice, tendría como consecuencia un retraso en el screening y diagnóstico de las disfunciones tiroideas, con la demora en la instauración un tratamiento precoz que es el objetivo del programa

Sin embargo, los laboratorios podemos utilizar la información recibida con el cribado de aneuploidías del primer trimestre para valorar la edad gestacional real, ya que la ecografía corrige en muchos casos la edad gestacional inicialmente establecida según la fecha de la última regla. Con esta medida sería posible ir haciendo un registro de resultados hormonales para pacientes con edad gestacional corregida y poder ir analizando los valores de normalidad de TSH, T4L y T3L en nuestra población ajustados según la semana real de gestación; de esta manera se puede actualizar anualmente, ajustando los valores de corte a nuestro percentil p97,5 mejorando por tanto la precisión de dicho protocolo.

Puntos de corte

La falta de valores de referencia de las hormonas tiroideas locales para las mujeres embarazadas, no permite una adecuada interpretación de las pruebas de función tiroidea durante el embarazo. Todos los documentos recomiendan que cada centro disponga en su población con las técnicas de laboratorio propias de valores de referencia de normalidad para cada trimestre de embarazo y en la ausencia de estos valores de referencia la American Thyroid Association (ATA) recomienda que se aplique como punto de corte para la tirotrópina (TSH) en el primer trimestre de la gestación el valor de 0.1–2.5 mIU/L; segundo trimestre 0.2–3.0 mIU/L y tercer trimestre 0.3–3.0 mIU/L.

Consideramos demasiados estrictos estos puntos de corte ya que, aunque los ensayos de TSH actualmente disponibles son precisos, no existe un procedimiento de medición de referencia para la TSH y existe gran variabilidad entre los métodos de TSH por la falta de estandarización, no existiendo un consenso universal para una metodología común. Esto justifica la necesidad de generar valores de referencia locales método-específicos, valores que tendrían en cuenta la variabilidad fisiológica intraindividual e interindividual, el nivel de yodo, los niveles de hCG (Por cada incremento de 10000 UI/L de hCG se produce un incremento de 0.1 ng/dL de T4 libre y un descenso de 0.1 mIU/L de TSH), etc.

Se considera relevante destacar que de los valores aconsejados por la ATA los más bajos están realizados por ABBOTT (2 de los 5 trabajos publicados).

TABLE 2. SAMPLE TRIMESTER-SPECIFIC REFERENCE INTERVALS FOR SERUM TSH

Reference	Trimester ^a		
	First	Second	Third
Haddow <i>et al.</i> (13)	0.94 (0.08–2.73)	1.29 (0.39–2.70)	—
Stricker <i>et al.</i> (14)	1.04 (0.09–2.83)	1.02 (0.20–2.79)	1.14 (0.31–2.90)
Panesar <i>et al.</i> (15)	0.80 (0.03–2.30)	1.10 (0.03–3.10)	1.30 (0.13–3.50)
Soldin <i>et al.</i> (16)	0.98 (0.24–2.99)	1.09 (0.46–2.95)	1.20 (0.43–2.78)
Bocos-Terraz <i>et al.</i> (17)	0.92 (0.03–2.65)	1.12 (0.12–2.64)	1.29 (0.23–3.56)
Marwaha <i>et al.</i> (18)	2.10 (0.60–5.00)	2.40 (0.43–5.78)	2.10 (0.74–5.70)

^aMedian TSH in mIU/L, with parenthetical data indicating 5th and 95th percentiles (13,15,18) or 2.5th and 97.5th percentiles (14,16,17).

Stagnaro-Green *et al. Thyroid* 2011; 21 (10): 1081-125

En nuestro país los estudios realizados muestran valores más elevados:

Tabla 1 Tirotropina en el primer trimestre del embarazo en mujeres con anticuerpos antiperoxidasa tiroidea negativos

	Mediana	p2,5	p97,5	Semanas de gestación	Método	Laboratorio	N	Valores normales
Bocos-Terraz et al. ⁴	1,0	0,41	2,63	< 14	IMA	Abbot Architect	481	< 4,94
Vila et al. ⁵	1,36	0,12	4,75	9	IMA	Advia-Bayer	178	0,4-4,0
García de Guadiana Romualdo et al. ⁶	1,44	0,13	3,71	11-13	IMA	Roche	400	0,27-4,2
Santiago et al. ⁷	1,52	0,23 (p3)	4,18 (p97)	7-10	IMA	Beckman	305	0,26-5,6
Oviedo (actuales)	1,76	0,17	4,15	6-12	IMA	Roche	264	0,45-5

IMA: ensayo inmunométrico; p2,5: percentil 2,5; p97,5: percentil 97,5.
 Datos relativos a la tirotropina en mIU/mL.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2013.02.002>

Podemos ver en la tabla que los valores p 97.5 son más elevados que los recomendados por la ATA y si hiciéramos un cálculo de la media no ponderada de estas poblaciones el límite superior sería cercano a 4,0 μ U/ml, muy alejado de la propuesta de la ATA.

Por lo tanto además de aconsejar que cada laboratorio debe realizar sus valores de referencia, debería darse unas pautas de actuación claras a los médicos de Atención primaria para la interpretación de los resultados informados por el laboratorio, pues la aplicación de los valores de corte recomendados por sociedades científicas podría llevar a un sobrediagnóstico.

Qué parámetros realizar

La TSH es metodológicamente mucho más robusta que los métodos inmunoquímicos utilizados para T4L, además habría que considerar la variabilidad fisiológica y cambio con el tiempo por la situación dinámica del embarazo, donde prácticamente no hay condiciones de estado estacionario por los continuos cambios en la fisiología tiroidea de las mujeres embarazadas.

Por lo tanto, debido a que no hay consenso sobre las consecuencias y el tratamiento de la hipotiroxinemia aislada, se recomienda el cribado con TSH y realizar la determinación de T4L y de anti-TPO como pruebas reflejas.

En caso de TSH suprimida (atención a los niveles de hCG) se debe realizar la determinación de TSI y T3L.

Una vez se apruebe este protocolo de screening, se podría implantar como propuesta de mejora o filtro para asegurarnos de que se sigue correctamente el protocolo. Teniendo en cuenta que en ocasiones los resultados analíticos los va a ver el médico y en otras la matrona, y nosotros desconocemos quién lo va a hacer, si los resultados son patológicos, es decir, si cumple los criterios descritos en la esta guía de hipotiroidismo clínico o subclínico con TPO +, el laboratorio podría emitir en el mismo informe analítico una nota aconsejando iniciar tratamiento según las recomendaciones descritas en esta guía o derivación a Endocrinología según proceda.

Bibliografía:

De Groot et al. J Clin Endocrinol Metab, August 2012, 97(8):2543–2565

Stagnaro-Green et al. Thyroid 2011; 21 (10): 1081-125

Luis Garcia de Gadiana et al Endocrinol Nutr. 2010;57(7):290–295

Marwaha RK et al. BJOG 2008;115:602–606.

Stricker Rt et al. European Journal of Endocrinology (2007) 157 509–514

Villa L et al. Thyroid Volume 2010; 20 (2): 221-225

Soldin et al Ther Drug Monit. 2007 29(5): 553–559

Invest Clin 2011;63(5):467-474

3. SAMFYC. Justificación para cribado selectivo.

El GdT de atención a la mujer de la SAMFYC recomienda el cribado selectivo de hipotiroidismo pregestacional o en las 9 primeras semanas de embarazo en mujeres de alto riesgo: antecedentes de patología autoinmune, antecedentes de abortos o infertilidad previa, antecedentes personales o familiares de patología tiroidea y en mujeres con clínica sugerente de hipotiroidismo.

Dado que no existen estudios de calidad que demuestren que el cribado en el primer trimestre sea eficaz en la prevención de alteraciones cognitivas en niños a los tres años, Lazarus JH, Bestwick JP, Channon MS and Rayman 2012. Y no existiendo ninguna recomendación basada en la evidencia no acogemos a las recomendaciones de la USPSTF 2012: No se recomienda el cribado pregestacional universal de hipotiroidismo, grado de recomendación I con nivel de evidencia bajo, no se recomienda la determinación universal de anticuerpos anti-TPO ni antes ni al inicio del embarazo, recomendación C con bajo nivel de evidencia y no hay acuerdo entre los expertos con respecto a la recomendación de cribado universal a mujeres sanas mediante la determinación de TSH, recomendación C con bajo nivel de evidencia.