

## ENDOCRINO-OBSTETRICIA

# HIPERTIROIDISMO DURANTE EL EMBARAZO Y REPERCUSIONES FETO-NEONATALES

Silvia Fernández Ureña\*

Daniela Morales Córdoba\*\*

## SUMMARY

Thyroid disease often manifests itself during the reproductive period of a woman's life and is the second most common endocrinopathy that affects women of childbearing age. Hyperthyroidism affects about 0.2 to 2% of pregnancies, and it occurs in approximately 1 to 5% of infants born to these mothers [7]. The physiologic changes of pregnancy can mimic thyroid disease or cause a true remission or exacerbation of underlying disease. In addition, thyroid hormones are key players in fetal brain development. This article serves as a review of the more common causes of hyperthyroidism that are

encountered during pregnancy, their treatments, and their potential effects during fetal and neonatal period [9].

**Key words:** Pregnancy. Thyroid dysfunction. Maternal hyperthyroidism. Graves disease. Fetal complications. Neonatal hyperthyroidism.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades tiroideas se encuentran entre los trastornos endocrinos más comunes durante el embarazo. Representan un reto debido a las complicaciones que producen y a los efectos adversos de los medicamentos utilizados

para el tratamiento de la madre y el feto. La incidencia reportada de hipertiroidismo gestacional es de 0.2 a 2%, y en raras ocasiones debuta durante el embarazo, la mayoría ocurren previo a este.

Las concentraciones normales de hormona tiroidea en el recién nacido son trascendentales para la maduración cerebral subsecuente y el desarrollo intelectual. Las complicaciones maternas y neonatales se observan en casos de hipertiroidismo descontrolado o no tratado. El diagnóstico de esta patología puede representar un reto, particularmente cuando la sintomatología es leve, debido al traslape con los cambios

\* Médico General.

\*\* Médico General.

fisiológicos propios del embarazo.

## FISIOLOGÍA MATERNA

La tiroides es una glándula endocrina, constituida por dos lóbulos, y alrededor de 20-40 folículos, cuya función está regulada por el eje hipotálamo-hipofisario y sus retrocontroles. El hipotálamo por medio de la hormona liberadora de tirotrópica (TRH) estimula la glándula hipofisiaria para que esta secreta la hormona estimulante de la tiroides (TSH) que a su vez actuará sobre los folículos tiroideos para causar la liberación de la tiroxina (T4) y la triyodotironina [3]. La TSH está constituida por dos subunidades; la alfa ( $\alpha$ ) y la beta ( $\beta$ ), siendo esta última la que le confiere su especificidad, su secreción está regulada por el retrocontrol negativo que ejercen las hormonas tiroideas circulantes, así como por la dopamina y la somatostatina [9]. La T4 se sintetiza en un 100% en la glándula tiroides, sin embargo únicamente el 20% de la T3 es sintetizado en esta, y el restante 80% es el resultado de la conversión periférica de la T4 por medio de las monodeiodasas I y II, estas convierten la T4 en T3 y T3R. Durante el embarazo ocurren cambios en la fisiología normal de este eje, los cuales inician desde el primer trimestre y que garantizan el adecuado desarrollo fetal. En el primer

trimestre, como consecuencia de la aparición de la gonadotropina coriónica humana (hCG), la cual comparte similitudes bioquímicas con la TSH, ocurre un incremento en la producción de T3 y T4, esto a su vez genera una inhibición, por retroalimentación negativa, de la liberación de la TSH [6]. El estado hiperestrogénico en la mujer gestante desencadena un aumento en la síntesis y una disminución en el aclaramiento hepático de la globulina de unión a tiroxina (TBG), lo que conlleva a que las concentraciones séricas totales de T4 y T3 también se incrementen, mientras los niveles libres de T4 y T3 se mantienen prácticamente sin cambios [4].

## FISIOLOGÍA FETAL-NEONATAL

La glándula tiroidea fetal inicia su desarrollo entre la semana 10 y 12 de la gestación, sin embargo no es hasta la semana 20 que inicia su actividad. Es debido a esto que la función tiroidea en el feto durante el primer trimestre depende en su totalidad del paso transplacentario de T4 y T3 maternas. La T4 materna atraviesa la placenta rica en monodeiodasas II donde es convertida en T3 [12,8]. La importancia de un adecuado y regulado paso transplacentario de estas hormonas radica en que de estas depende el adecuado desarrollo neurológico fetal [12].

Apartir de la semana 20 y hasta la semana 36 ocurre un incremento gradual en las concentraciones de TSH, TBG y T4 libre para así alcanzar los niveles del adulto [9]. Al nacimiento ocurre un pico en la secreción de TRH y TSH que condiciona un incremento en los niveles de T4 y T3, sin embargo para el final de la primera semana de vida los valores de TSH y TRH regresan a la normalidad y posteriormente, alrededor de la sexta semana, los valores de T3 y T4 también disminuyen.

## ETIOLOGÍA

El hipertiroidismo ocurre aproximadamente en 0.2 al 2% de los embarazos [4,7]. En ocasiones pasa desapercibido o es de diagnóstico tardío debido a que los síntomas y signos iniciales pueden confundirse, como se mencionó, con los cambios fisiológicos del embarazo. En la literatura se citan numerosas causas de hipertiroidismo, de las cuales la enfermedad de Graves es responsable de aproximadamente un 95% de los casos; entre otras causas se mencionan bocio multinodular tóxico, adenoma solitario tóxico, tiroiditis subaguda (de Quervain), los tumores hipofisarios productores de TSH, struma ovarii y elevación excesiva de gonadotropina coriónica humana [9]. La enfermedad puede presentar diferentes espectros

clínicos desde el hipertiroidismo subclínico y el transicional del embarazo hasta la tormenta tiroidea. El hipertiroidismo transicional del embarazo, es una patología dependiente de la elevación de los niveles de gonadotropina coriónica humana, la cuál estimula los receptores de TSH en la glándula tiroidea. Generalmente de presentación temprana durante la gestación, con pocas repercusiones clínicas y autolimitada; por lo que el tratamiento se reserva únicamente para los casos con sintomatología severa [5]. La enfermedad de Graves es la causa de hipertiroidismo gestacional mas frecuente, y con mayor cantidad de repercusiones clínicas tanto maternas como feto-neonatales. Se trata de una enfermedad autoinmune órgano específica la cual es mediada por anticuerpos antireceptores tiroideos e inmunoglobulinas estimuladoras de tiroides (TRAb y TSI). Estos autoanticuerpos simulan la actividad de la TSH sobre la glándula tiroidea y aumentan la producción de sus hormonas, tanto en la tiroides materna como en la fetal, debido a su capacidad de atravesar la placenta [9,6].

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y COMPLICACIONES

El espectro clínico de la enfermedad

es muy amplio, por lo que siempre debe tenerse alta sospecha clínica para su identificación. Dentro de los principales síntomas se pueden citar taquicardia, intolerancia al calor, temblor, ansiedad, nerviosismo y sudoración aumentada, mismos síntomas que se pueden encontrar en una mujer embarazada eutiroidea, por lo que ante la sospecha clínica se deben buscar otras manifestaciones tales como bocio, orbitopatía, mixedema pretibial y en especial pérdida o ganancia inadecuada de peso [5]. Entre las principales complicaciones maternas del hipertiroidismo sin tratamiento o subtratado se han documentado la aparición de hipertensión arterial, preeclampsia, abrupcio placentae, insuficiencia cardíaca congestiva e inclusive abortos [6].

### DIAGNÓSTICO

En las embarazadas con sospecha de hipertiroidismo deben determinarse los niveles de TSH, T4, T3 y de anticuerpos contra los receptores tiroideos (TRAb) e inmunoglobulinas estimulantes de tiroides (TSI). Los niveles de TSH tienden a descender de forma significativa durante el primer trimestre debido al aumento fisiológico de hCG, llegando a oscilar entre 0,03 y 0,8 mU/ml, por lo que valores bajos no siempre reflejan disfunción tiroidea. Para el diagnóstico del

hipertiroidismo gestacional se recomienda evaluar cifras de TSH séricas por trimestre, las cuales oscilan entre 0,1 y 2,5 mIU/l durante el primer trimestre, entre 0,2 y 2,0 mIU/l durante el segundo trimestre y entre 0,3 y 3,0 mIU/l durante el tercer trimestre, además de esto, las pacientes se presentan con elevaciones de T4 y T3 libres. En los casos de pacientes con enfermedad de Graves se evidencia positividad de TRAb y/o de TSI [11].

### TRATAMIENTO

Las opciones terapéuticas para las mujeres gestantes con hipertiroidismo son limitadas debido a los potenciales efectos adversos de los tratamientos disponibles. Las tiamidas siguen siendo consideradas la primera línea de tratamiento en pacientes con sintomatología moderada o severa, estas son transportadas activamente hasta la glándula tiroidea donde inhiben la organificación del yodo y la síntesis de hormonal. Propiltiouracilo (PTU), metimazol (MMI) y carbimazol (CBZ) son las que actualmente se encuentran disponibles para el tratamiento. Sin embargo estos fármacos poseen la capacidad de atravesar la placenta y causar efectos adversos en el feto; estudios han demostrado que incluso con dosis bajas de estas drogas se puede afectar la función

tiroidea fetal, es por esto que la dosis indicada en el tratamiento no esta estandarizada, sino que se recomienda utilizar la mínima cantidad de fármaco posible que asegure una adecuada función tiroidea materna [2]. El PTU utilizado durante todo el embarazo puede causar disfunción hepática fetal y materna, alcanzando su pico de riesgo en el tercer trimestre; por otro lado el MMI se ha asociado a múltiples malformaciones congénitas como fístula traqueo esofágica, mal rotación intestinal y aplasia cutis. Las últimas guías de manejo recomiendan iniciar el tratamiento con PTU y cambiar a MMI en la segunda mitad del embarazo para minimizar riesgos de disfunción hepática fetal; o bien utilizar únicamente PTU si es bien tolerado por la paciente [10]. Como tratamiento complementario a las tionaminas se recomienda el uso de beta bloqueadores como el atenolol y el propranolol, los cuales se utilizan para disminuir síntomas como taquicardia y tremor; sin embargo no se recomienda su uso por tiempo prolongado debido al riesgo de restricción de crecimiento intrauterino e hipoglicemia neonatal [2]. El radioyodo (I131) se encuentra contraindicado durante el embarazo debido a su alto riesgo de malformaciones congénitas, hipotiroidismo neonatal, mal desarrollo neurológico y hasta muerte intrauterina o aborto. A las

mujeres que fueron tratadas con radioyodo previo a la gestación se les recomienda posponer futuros embarazos por un tiempo no menor a 6 meses para evitar posibles complicaciones fetales. La tiroidectomía ya sea total o subtotal se reserva para pacientes con hipertiroidismo severo, intolerancia o contraindicación de tratamiento oral, debido no solo a los riesgos quirúrgicos sino también al riesgo de parto pretérmino y aborto espontáneo. De ser necesaria debe derivarse hasta el segundo trimestre donde la morbimortalidad ha demostrado ser menor [2]. No hay contraindicación para el uso de fármacos antitiroideos durante la lactancia ya que la cantidad de medicamento que pasa al neonato a través de la leche materna es muy baja; sin embargo si se presenta datos de disfunción tiroidea en el niño debe suspenderse y valorar el caso [10].

### **REPERCUSIONES FETO-NEONATALES**

Las repercusiones en el feto y el neonato se relacionan con varios factores, tales como la enfermedad materna, el tratamiento tardío o subtratamiento y a los efectos adversos de los medicamentos empleados; el espectro de complicaciones va desde retraso en el crecimiento intrauterino, malformaciones, prematuridad,

pequeños para la edad gestacional, hipertiroidismo tanto fetal como neonatal o hipotiroidismo neonatal [5]. Es importante tener en cuenta cualquier anomalía en el patrón de actividad del feto durante la gestación para así instaurar el tratamiento adecuado y prevenir complicaciones irreversibles.

Para estratificar el riesgo de desarrollar enfermedad de graves fetal o neonatal se recomiendan el ultrasonido seriado, el cuál debe valorar entre otros la hiperactividad fetal, taquicardia fetal, maduración ósea y realizar mediciones de la glándula tiroidea fetal, también se utiliza la medición materna de TRAb durante el tercer trimestre, cuyo valor superior al 500% traduce alto riesgo de hipertiroidismo fetal o neonatal [7]. El hipertiroidismo fetal se presenta en aproximadamente 1 a 5% de los hijos de madres hipertiroides y puede ser consecuencia tanto del hipertiroidismo materno primario, la enfermedad de Graves gestacional activa o de la enfermedad de Graves tratada previo a la concepción. Es estos casos hay paso de hormonas y/o anticuerpos por vía transplacentaria las cuales hiperestimulan la glándula tiroidea fetal desencadenando la sintomatología. Se han descrito casos en los cuales hijos de mujeres con enfermedad de Graves tratada quirúrgicamente o con I131 desarrollan enfermedad

de Graves neonatal, hasta 6 meses posterior al tratamiento, esto se asocia a que estas técnicas disminuyen la cantidad de hormona tiroidea circulante en las madres, sin embargo los niveles de autoanticuerpos e inmunoglobulinas permanecen detectables por un período de tiempo mayor. Las manifestaciones clínicas generalmente son tempranas y van desde nacimiento prematuro, bajo peso para la edad, microcefalia, irritabilidad, creneosinostosis, hiperactividad, taquicardia, arritmias, diarrea, hepatoesplenomegalia, bocio difuso, pobre ganancia de peso, hasta exoftalmos e hidrops fetal. La duración y severidad de los síntomas es variable y se relaciona con la severidad de la enfermedad materna [7]. Para el diagnóstico del hipertiroidismo neonatal es importante la cuantificación inmediata de la TSH y la T4 libre en los recién nacidos, se debe tener en cuenta que durante los primeros días e inclusive las primeras semanas de vida los valores de estas hormonas se encuentran elevados en el neonato [7]. La sociedad endocrinológica y la asociación americana de tiroides recomiendan iniciar el tratamiento tan pronto se confirme el diagnóstico, la recomendación en estos casos es la combinación de metimazol de 0.25 a 1mg/kg/día TID + propranolol 2mg/

Kg/día TID, no se recomienda utilizar PTU debido al alto riesgo de hepatotoxicidad [11]. A pesar del adecuado tratamiento, se ha documentado que algunos niños presentan un retraso en el desarrollo cognitivo, así como hipotiroidismo central permanente [7].

## CONCLUSIONES

El diagnóstico de esta patología representa un reto médico, particularmente en casos con síntomas leves, porque las mujeres embarazadas eutiroideas pueden presentar síntomas similares. Es importante recalcar el rol de las hormonas tiroideas durante la embriogénesis y el papel que desempeñan en el desarrollo neurológico fetal. Cualquier alteración en la fisiología materna del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides repercute directamente en la fisiología fetal y neonatal. El diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno de la patología materna es de vital importancia para prevenir complicaciones feto-neonatales. Las opciones terapéuticas para las mujeres gestantes con hipertiroidismo son limitadas debido a los potenciales efectos adversos de los tratamientos disponibles. Se recomienda el monitoreo ultrasonográfico cercano durante la gestación en mujeres con hipertiroidismo.

## RESUMEN

La enfermedad tiroidea generalmente se manifiesta durante el período reproductivo de la mujer y representa la segunda endocrinopatía más frecuente en esta etapa. Se estima que el hipertiroidismo afecta entre el 0.2 al 2% de los embarazos, y aproximadamente del 1 al 5% de los neonatos nacidos de las madres que lo desarrollan [7]. Los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden simular enfermedad tiroidea o pueden causar remisión o exacerbación de la misma, además se ha demostrado que las hormonas tiroideas representan un papel fundamental en el desarrollo neurológico fetal. Esta revisión pretende profundizar el tema del hipertiroidismo durante el embarazo, sus tratamientos y sus potenciales efectos en el período fetal y neonatal [9].

Palabras clave: Embarazo. Disfunción tiroidea. Hipertiroidismo materno. Enfermedad de Graves. Complicaciones fetales. Hipertiroidismo neonatal.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Abalovich. Marcos, Amino. Noboyuki, Barbour. Linda, Cobin. Rhoda, De-Groot. Leslie, Glinioer. Daniel, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An endocrine Society Clinical practice Guideline. The journal of clinical endocrinology and metabolism. 2007; 1-47. L

2. Aurborg. Peter, Bornaud. Claire, Karmisholt. Jesper, Orgiazzi Jacques. Management of Grave's hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy. *European journal of endocrinology*. 2009. 160-168.
3. Fitzpatrick. Diana. MD, Russell. Michelle. MD. Diagnosis and management of thyroid disease in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2010; 173-193
4. Girling. Joanna, Martineau. Marcus. Thyroid and other endocrine disorders in pregnancy. *Obstetrics , gynecology and reproductive medicine*. 2010. 265-271.
5. Hawkins Carranza. F, Azriel Mira. S, Martínez Díaz-Guerra. G, Hawkins González. G, Escobar Jiménez. F. Disfunción tiroidea durante el embarazo. *Medicine* 2008; 930-937.
6. Krajewski. Dorota. MD, Burman. Kenneth. MD. Thyroid disorder in pregnancy. *Endocrinology metabolism clinics of North America*. 2011; 739-763.
7. LaFranchi. Stephen MD. Evaluation and management of neonatal Grave's disease. *Uptodate*. 2012 Octubre; 1-7.
8. Luton. Dominic, Le Gac. Isabelle, Vuillard. Edith, Castenet. Mireille, Guibourdenche. Jan, Noel. Michéle, et al. Management of Grave's disease during pregnancy: The key role of fetal thyroid gland monitoring. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005 Agosto; 6093-6098.
9. Neale. Donna. MD, Chung. Alice. MD, Burrow. Gerard. MD. Thyroid disease in pregnancy. *Clinics in perinatology*. 2007; 543-557.
10. Ross. Douglas MD. Hyperthyroidism during pregnancy: Treatment. *Uptodate* 2012 Octubre; 1-10.
11. Stagnaro-Green. Alex, Abalovich. Marcos, Alexander. Erick, Azizi. Fereidoun, Mestman. Jorge, Negro. Roberto, et al. Guidelines of american thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*, 2011; 1-45.
12. Weetman. Anthony. Thyroid function-effects on mother and baby unraveled. *Year in review*. 2012 febrero; 69-70.