

CUERPO EDITORIAL

DIRECTOR

- Dr. Esteban Sanchez Gaitan, Dirección regional Huetar Atlántica, Limón, Costa Rica.

CONSEJO EDITORIAL

- Dr. Cesar Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anais López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.
- Dra. Patricia Santos Carlín, Ministerio de Salud (MINSA). Lima, Perú.
- Dr. Raydel Pérez Castillo, Centro Provincial de Medicina Deportiva Las Tunas, Cuba.

COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berrios Fuentes, Ministerio de Salud (MINSA), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México.
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States.
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario Jose Maria Cabral y Baez, Republica Dominicana.
- Dra. Caridad María Tamayo Reus, Hospital Pediátrico Sur Antonio María Béguéz César de Santiago de Cuba, Cuba.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia.
- Mg. Luis Eduardo Traviezo Valles, Universidad Centroccidental “Lisandro Alvarado” (UCLA), Barquisimeto, Venezuela.
- Dr. Pablo Paúl Ulloa Ochoa, Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo”, Guayaquil, Ecuador.

EQUÍPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Lic. Margarita Ampudia Matos, Hospital de Emergencias Grau, Lima, Perú.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Telefónica del Perú, Lima, Perú.
- Srita. Maricielo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

EDITORIAL ESCULAPIO

50 metros norte de UCIMED,
Sabana Sur, San José-Costa Rica
Teléfono: 8668002
E-mail: revistamedicasinergia@gmail.com



ENTIDAD EDITORA

SOMEA
SOCIEDAD DE MEDICOS DE AMERICA
Frente de la parada de buses Guácimo, Limón. Costa Rica
Teléfono: 8668002
Sociedaddemedicosdeamerica@hotmail.com
<https://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>



Actualización sobre patología tiroidea durante el embarazo: hipotiroidismo e hipertiroidismo

Update on thyroid disease during pregnancy: hypothyroidism and hyperthyroidism



¹Dra. Roxana Fernández Vaglio

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0003-2780-7560>

²Dra. Natalia Pérez Céspedes

Investigadora independiente, Alajuela, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0003-0132-9441>

RECIBIDO

15/04/2020

CORREGIDO

20/05/2020

ACEPTADO

16/06/2020

RESUMEN

Las alteraciones de la función tiroidea son un conjunto de patologías relativamente comunes en la población general. Estas patologías también se pueden presentar durante el embarazo y de no ser diagnosticadas y tratadas de forma oportuna pueden ocasionar complicaciones para la mujer gestante e incluso causar afectación fetal. El diagnóstico de la disfunción tiroidea durante el embarazo se realiza mediante la cuantificación de los niveles sanguíneos de TSH. Por su parte el tratamiento se encuentra bien definido para la patología clínica, ya sea con levotiroxina para el hipotiroidismo o con propiltiouracilo y derivados de imidazol para el hipertiroidismo. La terapéutica para el manejo de pacientes con enfermedad subclínica no se encuentra bien definido.

PALABRAS CLAVE: embarazo, hipotiroidismo, hipertiroidismo, pruebas de función tiroidea

ABSTRACT

Thyroid dysfunction comprises different pathologies that are relatively common in the general population. These pathologies can also occur during pregnancy, and if they remain undiagnosed and untreated can complicate pregnancy and also cause fetal injury. The diagnosis of thyroid dysfunction during pregnancy is done measuring TSH levels in blood. Levothyroxine is the well-defined treatment for hypothyroidism while propylthiouracil and imidazole derivatives are the recognized treatment for hyperthyroidism. The management of the subclinical patient is not well defined.

¹Médica general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR), cod. [MED15160](#) rox.fernandez.vaglio@gmail.com

²Médica general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR), cod. [MED15162](#) nataliaperezcespedes@gmail.com

KEYWORDS: pregnancy, hypothyroidism, hyperthyroidism, thyroid function tests

INTRODUCCIÓN

La patología tiroidea constituye, después de la diabetes mellitus, la segunda causa de desórdenes endocrinológicos más frecuente durante el periodo gestacional (1,2). Si bien afecta sólo el 4% de todos los embarazos, tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo, pueden desencadenar resultados adversos para la madre como para el feto; por ejemplo, parto pretérmino, preeclampsia, pérdida gestacional y bajo peso al nacer (2).

Las hormonas tiroideas son críticas para el desarrollo cerebral del feto durante la fase embrionaria, así como para el crecimiento somático y la maduración ósea (2). De manera que anomalías en la función tiroidea durante infancia y/o niñez no solamente repercuten en disfunción hormonal durante la adultez, sino que se verá manifiesta en efectos sobre el crecimiento y maduración de otros tejidos dependientes de hormonas tiroideas (3).

Una serie de procesos fisiológicos hacen del diagnóstico y manejo de las patologías tiroideas durante el embarazo un reto clínico. Los requerimientos de hormonas tiroideas aumentan durante el periodo gestacional; las concentraciones totales de tiroxina (T4) deben aumentar en un 20-50% para mantener un estado eutiroideo (3). La glándula tiroidea fetal no es funcional hasta las semanas 18-20 de gestación, por lo que antes de ese periodo, el feto es dependiente de la transferencia materna de T4 (4). Así

mismo hay un aumento de las concentraciones de globulina fijadora de

tiroxina (TBG) e incrementa el aclaramiento de yodo urinario y la degradación de hormona tiroidea por parte de la deiodinasa placentaria tipo III (3,4).

Por tal motivo esta revisión bibliográfica tiene como objetivo posicionarse como una herramienta que permita un oportuno diagnóstico y adecuado manejo de la patología tiroidea con el fin de mitigar las complicaciones obstétricas y maternas que pueden desarrollarse por alteraciones en las concentraciones de hormonas tiroideas.

MÉTODO

La siguiente revisión bibliográfica se realizó mediante la búsqueda de términos y palabras como: enfermedad, tiroidea, gestacional, fisiología tiroidea, hipotiroidismo, hipotiroxinemia, evotiroxina, hipertiroidismo, enfermedad de Graves y terapia antitiroidea. Para lo anterior se utilizaron conectores en la búsqueda bibliográfica como : and y/o or con el fin de obtener mejores resultados. La literatura fue obtenida de las siguientes bases de datos como: Pubmed(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Science Direct (<https://www.sciencedirect.com>), Scielo (<https://scielo.org/es/>) y Springerlink (<https://link.springer.com>).

Se limitaron los parámetros de búsqueda

a solamente aquellos publicados en los últimos 5 años, tanto en español como inglés; así mismo se filtraron tanto escritos originales, como revisiones bibliográficas y guías de manejo. Se limitó el alcance de la presente revisión en dos grandes grupos, hipotiroidismo e hipertiroidismo en el embarazo.

FISIOLOGIA TIROIDEA EN EL EMBARAZO

Como parte de los cambios fisiológicos del embarazo, suscitan en términos de funcionamiento tiroideo dos en particular: uno mediado por el pico de concentración de hCG y un segundo por aumento de la globulina fijadora de tiroxina (TBG) asociado al incremento de estrógenos gestacionales (1). La hCG alcanza un pico en sus niveles para las 10 semanas de gestación (5); y al compartir esta hormona la subunidad alfa con la hormona estimulante de tiroides (TSH), presenta actividad tirotrópica que le confiere la capacidad de poder unirse con menor afinidad a los receptores de TSH, estimulando así la síntesis de producción de tiroxina (3,5,6).

A su vez, debido a aumentos en los niveles de estrógeno entre las semanas 6-9 de gestación, se da un incremento en la TBG, la cual puede aumentar hasta dos veces durante las primeras 20 semanas de gestación comparado con un estado pregestacional (5,7,8). Este incremento en los niveles de TBG ocasiona una elevación en los niveles totales de tiroxina, en el caso de las formas libres de esta hormona el aumento es leve o incluso pueden no verse alteradas (3,5). Este aumento en las hormonas tiroideas genera, a través de un asa de retrocontrol negativo, disminución en las

concentraciones de TSH (3,5,7); incluso se ha documentado que en 3% de los embarazos normales se puede dar una supresión completa de dicha hormona (5). Otro parámetro que se ve alterado durante el embarazo es el metabolismo del yodo. La excreción renal se ve aumentada durante el primer trimestre del embarazo lo cual, sumado a las demandas aumentadas durante el embarazo, podría condicionar la aparición de disfunción tiroidea en regiones donde el consumo de yodo es deficiente (5,6). La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda el consumo aproximado de 250 µg de yodo diarios en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia comparado con la recomendación de 150 µg en aquellas no gestantes (9).

HORMONAS TIROIDEAS Y EL FETO

Dentro de las funciones de las hormonas tiroideas durante el periodo embrionario se destaca la maduración de tejido cardiovascular, pulmonar, hepático, adiposo, sistema auditivo y musculoesquelético. También se ha visto su función en el desarrollo neurocognitivo (5).

La glándula tiroides fetal se encuentra formada para las semanas 10-12 de gestación, sin embargo, inicia producción de hormonas hasta las semanas 16-18. La madurez del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides se presenta hasta después del nacimiento. Es entonces que el desarrollo fetal adecuado depende en gran medida del aporte materno de hormonas tiroideas y si la acción de estas no es la adecuada o se inicia de forma tardía podría llevar a un desarrollo fetal inadecuado (5).

HIPOTIROIDISMO EN EL EMBARAZO

Las enfermedades tiroideas afectan a gran parte de la población, no solo a la mujer embarazada. Siendo así, el hipotiroidismo clínico tiene una prevalencia de 0 a 3% en la población general y es más común en mujeres (10). En este último grupo poblacional, en aquellas de edad reproductiva, se ha visto una incidencia de 2-4% (11). En cuanto a las mujeres embarazadas, el hipotiroidismo clínico afecta 2 a 10 de cada 1000 embarazos, mientras que el subclínico se puede presentar en 2-5% (12).

• Hipotiroidismo clínico

Se puede presentar de dos formas durante el embarazo: el hipotiroidismo clínico y el subclínico. En primera instancia, el hipotiroidismo clínico se define como la elevación de TSH junto a disminución de tiroxina (3). El hipotiroidismo clínico, que puede ser difícil de diagnosticar en el embarazo por la similitud de síntomas con el mismo embarazo, tiene efectos importantes en el embarazo (11), tanto para la madre como el feto en desarrollo. Entre los efectos más importantes se encuentra la preeclampsia, anemia, desprendimiento de placenta, abortos, bajo peso al nacer, estrés respiratorio neonatal, hemorragia postparto y falla cardiaca. Por su parte también se ha observado que se puede dar una falla en el desarrollo fetal que puede ocasionar disminución de coeficiente intelectual (6, 13). También se ha observado 4 veces más riesgo de muerte intrauterina en mujeres que

presentan TSH con valores por encima de 6mUI/L en el segundo trimestre de embarazo (3).

• Hipotiroidismo subclínico

Es la elevación de TSH con rangos normales de tiroxina. En el caso de la paciente embarazada, en presencia de TSH de 10mUI/L o más se debe realizar el diagnóstico de hipotiroidismo clínico sin importar el valor de tiroxina libre (3). Por su parte, los efectos del hipotiroidismo subclínico en el embarazo son controversiales. Algunos estudios han reportado efectos similares a los vistos con el hipotiroidismo clínico (preeclampsia, hipertensión gestacional, desprendimiento de placenta, diabetes, estrés fetal y abortos), otros no han llegado a estas conclusiones (13). En cuanto al desarrollo neurológico de los niños hijos de madres con hipotiroidismo subclínico no se ha llegado a un consenso sobre los efectos que se podrían observar (14).

• Otras hipofunciones tiroideas: generalidades y síntomas

En el embarazo también se puede presentar la denominada hipotiroxinemia aislada que se define como la disminución de tiroxina con niveles de TSH dentro del rango de normalidad (15). Se ha asociado en algunos estudios a retraso psicomotor, estrés fetal, parto prematuro y ruptura prematura de membranas (15,16).

Durante el embarazo, se debe de considerar la autoinmunidad tiroidea,

entidad que cursa con la presencia de anticuerpos de peroxidasa tiroidea (anti-TPO) y/o anticuerpos contra tiroglobulina, siendo posible la presencia de estos de forma aislada o en presencia de hipotiroidismo (clínico o subclínico) (3).

En cuanto a los efectos de la autoinmunidad tiroidea en el embarazo, se ha demostrado en varios estudios una asociación positiva entre los anti-TPO y los abortos. A su vez se cree que esta autoinmunidad también se podría correlacionar con partos prematuros y ruptura prematura de membranas (3).

- **Diagnóstico**

Si bien están bien definidos los efectos adversos del hipotiroidismo clínico en el embarazo, no se ha llegado a un consenso en cuanto al beneficio que puede aportar el cribado universal en pacientes embarazadas. De acuerdo con Taylor et al, el cribado universal cumple con varios criterios para su realización. En primer lugar, se sabe que las enfermedades tiroideas pueden ocasionar efectos adversos en la madre y el feto. A su vez existen formas de diagnóstico y tratamiento adecuadas para el hipotiroidismo clínico. También se ha demostrado que la realización de laboratorios y tratamiento pueden ser costo-efectivos y se encuentran ampliamente disponibles. Entre los puntos en contra que propone el autor cabe mencionar la dificultad de interpretación de resultados debido a variaciones normales del valor de TSH en el embarazo. A su vez indica que no existe consenso respecto al manejo del hipotiroidismo subclínico (14).

Respecto a este último punto, en 2017 se realiza un estudio en el que se realizó cribado por hipotiroidismo subclínico. De las 677 pacientes inscritas (todas con edades gestacionales entre 8 y 20 semanas), 339 recibieron tratamiento con levotiroxina y 338 recibieron placebo. En cuanto a los resultados de este estudio, en ambos brazos del mismo, no se vieron diferencias significativas en cuanto a desenlaces adversos maternos o fetales. Tampoco se lograron encontrar diferencias significativas en cuanto al desarrollo neurocognitivo a los 5 años (17). Cabe destacar que las pacientes de este estudio se presentaron a edades gestacionales avanzadas por lo que puede ser posible que no se observara una respuesta adecuada al tratamiento (14).

Al no existir consenso respecto al cribado universal y no existir evidencia respecto al beneficio del cribado y tratamiento de el hipotiroidismo subclínico el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos no recomienda realizar cribado universal para enfermedades tiroideas. Sin embargo, la búsqueda de alteraciones tiroideas se debe realizar en pacientes que cumplen criterios de riesgo para hipotiroidismo (12). Dentro de estos factores de riesgo se debe tomar en cuenta:

mujeres con historia de disfunción o cirugía tiroidea, historia familiar de disfunción tiroidea, bocio, anticuerpos tiroideos, presencia de síntomas sugestivos, pacientes con diabetes tipo 1, antecedentes de abortos o partos pretérmino, presencia de otras enfermedades autoinmunes: vitíligo,

insuficiencia suprarrenal, anemia perniciosa, lupus, esclerosis sistémica, entre otras, mujeres con infertilidad, antecedente de radiación en cabeza o cuello, obesidad mórbida, mujeres de 30 años o más, mujeres que usan amiodarona o litio y exposición en las últimas 6 semanas a medios de contraste yodados (3).

Una vez definida la paciente que se debe estudiar, se debe tomar en cuenta el tipo de laboratorio que se realizará. Debido a cambios propios del embarazo, la medición de la fracción libre de T4 es difícil y se debe interpretar de acuerdo a parámetros específicos para cada trimestre de embarazo. A su vez, se ha visto que estos parámetros se deben adaptar de acuerdo a las especificaciones dadas por el fabricante del ensayo (15). Siendo así, se sabe que la medición de TSH puede ser más fiable a la hora de estudiar a una paciente por enfermedad tiroidea (12).

Una vez obtenido los valores de TSH se evaluarán los pasos a seguir en el diagnóstico. Como se mencionó previamente, los rangos varían de acuerdo con el trimestre de embarazo por lo que esto se debe tomar en cuenta. Una vez detectada una alteración en los niveles de TSH (en el caso del hipotiroidismo un aumento por encima del rango) se debe proceder al estudio de anticuerpos tiroideos y niveles de T4 libre (12,15,18).

• Tratamiento

El tratamiento de la hipofunción tiroidea depende de los resultados

obtenidos durante el diagnóstico (15,19):

1. Pacientes con hipotiroidismo clínico: se recomienda inicio de tratamiento.
2. Pacientes con hipotiroidismo subclínico.
 - a) TSH mayor al rango para el trimestre con anti-TPO positivos debe recibir tratamiento.
 - b) TSH mayor a 10mIU/L independientemente del estado de anticuerpos debe recibir tratamiento.
 - c) TSH mayor a 2,5mIU/L pero por debajo del límite superior del rango normal con anti-TPO positivos: existe controversia respecto a estas pacientes. La asociación tiroidea americana en sus guías de 2017 indican que la terapia se puede considerar (15), sin embargo Rotondi *et al*, argumentan que esta recomendación no guía adecuadamente el manejo y basados en su experiencia y evidencia limitada, aunado a la seguridad del tratamiento, este se debe brindar a las pacientes con el objetivo de mantener los niveles de TSH en 2,5mIU/L.
 - d) TSH mayor al rango para el trimestre pero menor a 10mIU/L con anti-TPO negativos: En este punto vuelve a darse controversia respecto a la recomendación de tratamiento.

La asociación tiroidea americana menciona que se puede considerar el mientras que Rotondi *et al*, indican que existen estudios que evidencian que en 10-15% de

las pacientes con tiroiditis autoinmune crónica no se da positividad de autoanticuerpos. A su vez proponen que la recomendación por parte de la asociación se basa en estudios en los que existen importantes limitaciones metodológicas. Debido a esto proponen que estas pacientes sean tratadas.

- e) TSH dentro de rango normal para embarazo con anti-TPO negativos no se recomienda tratamiento.
- 3. Pacientes con hipotiroxinemia aislada: no se recomienda tratamiento de rutina ya que no existe evidencia respecto al beneficio del tratamiento.
- 4. Pacientes eutiroideas con anticuerpos positivos: de acuerdo con las guías de la asociación tiroidea americana se puede considerar el tratamiento en los casos de mujeres con abortos previos (15). Sin embargo, cabe mencionar que en 2019 se publican los resultados del estudio TABLET en el que se valoró el uso de levotiroxina en mujeres eutiroideas con anticuerpos contra peroxidasa tiroidea. En el estudio se valoró si el tratamiento con levotiroxina aumentaría la tasa de nacimientos vivos en estas pacientes. Los autores observaron que el tratamiento no resultó en aumento de la tasa de nacimientos vivos (20). De esta forma, no se justificaría el tratamiento con levotiroxina pero se puede monitorear a estas pacientes y

tratarlas en caso de presentar TSH por encima de 4.0mIU/L (21).

Una vez definida la necesidad de tratamiento en estas pacientes este se debe iniciar con levotiroxina a dosis de 1-2mcg/Kg diarios o cerca de 100mcg al día. En el caso de pacientes con pobre reserva tiroidea previa al embarazo se puede prever un aumento de requerimientos en tratamiento de aproximadamente 25% en el primer trimestre (12). Una vez iniciado el tratamiento, la meta bioquímica es mantener las concentraciones de TSH en valores por debajo de 2.5mIU/L. Se recomienda el uso de preparados de levotiroxina ya que esta es muy bien tolerada y segura, además, los preparados de T3 no tienen adecuada penetrancia al sistema nervioso central fetal (14,15).

Las pruebas de función tiroidea se deben realizar para monitoreo del tratamiento cada 4 semanas hasta la mitad del embarazo (15), sin embargo Smith *et al*, proponen valoraciones cada 4 semanas durante el primer trimestre y posteriormente cada 6 a 8 semanas (18).

En caso de ser necesario realizar ajustes de dosis, estos se deben hacer en incrementos de 25-50microgramos hasta obtener meta terapéutica (12).

HIPERTIROIDISMO EN EL EMBARAZO

Con una frecuencia inferior que el hipotiroidismo, el hipertiroidismo clínico ocurre en 0,1-0,4% de los embarazos (3,9,22). El hipertiroidismo se define como los niveles altos de hormonas

tiroideas asociado a un aumento en la síntesis y secreción de estas por parte de la glándula tiroideas (23). Esta definición toma importancia para la correcta diferenciación entre dicha entidad y la tirotoxicosis. Esta última es un estado hipermetabólico y de hiperactividad causado por un exceso de las concentraciones libres de hormona tiroidea, cuya causa no es necesariamente la hiperfunción de la glándula tiroideas (hipertiroidismo) (3, 23). Según las pruebas de función tiroidea y el cuadro clínico se puede realizar la diferenciación entre dos tipos de presentación del hipertiroidismo: clínico y subclínico. Se denomina hipertiroidismo clínico a aquellos cuadros que cursan con concentraciones de TSH sérica inferior a los rangos de referencia específicos de cada trimestre asociado a niveles elevados de T4 libre y/o T3 libre (9, 23). Por su parte la presentación subclínica cursa con niveles de TSH sérica disminuida y valores normales de hormonas tiroideas periféricas (9, 23). Lo anterior en ausencia de alguna otra patología hipotalámica o pituitaria, así como enfermedades no tiroideas o medicación que inhibía la secreción de TSH (2).

• **Hipertiroidismo subclínico**

La mayoría de los casos de hipertiroidismo subclínico son mediados por el pico de concentración fisiológico alcanzado por la hCG durante el primer trimestre (4). El hipertiroidismo gestacional es el nombre que se le otorga al hipertiroidismo transitorio, limitado a la primera mitad del embarazo, que no asocia hiperfunción de la tiroideas, cursa generalmente asintomático y sin

evidencia de auto inmunidad tiroidea (2). Su manejo no requiere de medicamentos antitiroideos ya que resuelve de manera autolimitada con la caída en la concentración de la hCG, alrededor de las semanas 10-12 de embarazo (9). No desencadena complicaciones obstétricas de relevancia y no suele empeorar el desenlace de un embarazo (1,4). Suele asociarse con embarazos múltiples y hasta en un 60% puede asociarse a mujeres con hiperemesis gravídica (9,24). En este último escenario concentraciones de hCG se correlacionan con la severidad de las náuseas y vómitos, el tratamiento es de mantenimiento con hidratación y antieméticos (9). La enfermedad trofoblástica también se asocia con niveles elevados de hCG e hipertiroidismo (9).

• **Hipertiroidismo clínico**

Las causas principales de hipertiroidismo clínico se pueden agrupar según su etiología, ya sea esta autoinmune como es el caso de la Enfermedad de Graves (EG); o bien que se deba a un hiperfuncionamiento de la glándula tiroideas: bocio tóxico multinodular o adenomas tóxicos (4). La EG es la causa más frecuente de hipertiroidismo, se presenta en un 85% de los casos (2). Los signos y síntomas son similares a los de la mujer no gestante (1,4). Sin embargo, si existe un leve aumento en la incidencia de EG durante las fases iniciales del embarazo, así como exacerbación en el primer trimestre, siguiendo un patrón similar a otras patologías autoinmunes durante el embarazo (2, 25).

Durante el embarazo los síntomas pueden enmascararse por los cambios fisiológicos propios de este periodo. Las pacientes pueden presentar taquicardia, diaforesis excesiva, hipertensión, palpitaciones, disnea, nervios, insomnio aumento frecuencia de defecación, intolerancia al calor, temblor de extremidades, pérdida de peso o ganancia inadecuada (1,9). La Enfermedad de Graves puede distinguirse por del hipertiroidismo gestacional debido a la presencia de bocio difuso, historia de síntomas hipertiroideos previo al embarazo o la presencia de oftalmopatía (2,9).

• Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la medición de parámetros bioquímicos para valorar la función tiroidea, principalmente la medición de TSH (3,23). Es importante, tomar en consideración que en respuesta al pico de hCG a inicios del embarazo, las concentraciones de TSH puede estar por debajo de los rangos de referencia de pacientes no embarazadas (25). Incluso en un 0,5-1% de las mujeres embarazadas poseen niveles de TSH completamente suprimidos (25). Los niveles de TSH son población-dependientes y pueden verse influenciados por factores como la etnia, estado materno de suplementación de yodo e incluso el índice de masa corporal (8). Si bien la Asociación Americana de Tiroides recomienda que para valorar la función tiroidea en mujeres embarazadas se utilicen datos actualizados por grupo etáreo y adecuados al trimestre gestacional

(15); también reconoce que existe limitada información para algunas poblaciones étnicas (8,15).

Tomando en cuenta lo anterior, se han propuesto rangos de TSH para los distintos trimestres del embarazo en caso de que no existieran rangos propios disponibles. En el primer trimestre se considera normal el rango de 0.1-2.5mIU/L, para el segundo trimestre 0.2-3.0mIU/L y por último para el tercer trimestre 0.3-3.0mIU/L (3). Otra opción bajo esta circunstancia es la planteada por la Asociación Americana de Tiroides que recomienda utilizar 4mIU/L como valor superior del rango para TSH (15).

El algoritmo diagnóstico de hipertiroidismo sugiere que de existir alteraciones en las concentraciones de TSH, deben evaluarse los niveles totales o libres de T4 y T3 (1). Sin embargo, la medición de la fracción libre de T4 materna, puede generar resultados sesgados por interferencia de los niveles de proteínas plasmáticas durante el embarazo (2,3); también pueden verse alterados según el método de inmunoensayo utilizado (23). De manera que T4 total y libre son pocamente utilizadas en el diagnóstico y manejo de Enfermedad de Graves durante estados gestacionales (25).

Después de la semana 16, se pueden adaptar los rangos de referencia no gestacionales aplicando un factor de conversión de 1,5 por cambios en la concentración de TBG. De esta manera el rango de referencia pasaría de ser 4,5-12,5 µg/dl a 6,75-18,75 µg/dl. (3,25)

Los anticuerpos antirreceptores TSH (TRabs) son una herramienta

bioquímica útil para el diagnóstico de Enfermedad de Graves con una sensibilidad de 97% y una especificidad de 99% (25). Su concentración tiende a disminuir durante la gestación, sin embargo, valores que excedan tres veces el límite superior normal son predictores de hipertiroidismo fetal y neonatal (1). Un ultrasonido tiroideo puede documentar aumento del tamaño de la glándula y un aumento de flujo sanguíneo típico de EG, no obstante, su realización no es esencial para el diagnóstico de hipertiroidismo en periodo gestacional. El uso de radioisótopos está contraindicado durante el embarazo (2).

• Tratamiento

El tratamiento se recomienda para la Enfermedad de Graves o el bocio nodular tóxico asociados a hipertiroidismo clínico (2). La meta del tratamiento es mantener un estado eutiroideo a partir de la administración mínima de medicamentos antitiroideos (22) ya que este grupo de fármacos logra cruzar la placenta en pequeñas cantidades y pueden asociarse a hipotiroidismo fetal. Por este motivo debe contemplarse un monitoreo cada 2-4 semanas de los niveles de T4 libre y así vigilar que esta no supere el rango de referencia (22). Una vez alcanzado el eutiroidismo se puede realizar la evaluación cada 4-8 semanas (9).

Las drogas antitiroideas agrupan dos tipos de fármacos, el propiltiouracilo (PTU) y los derivados de imidazol (22). Ambas poseen una efectividad similar y cerca del 3-5% de mujeres experimentará efectos adversos (22,

25). El PTU es categoría D según la FDA y su mecanismo de acción es inhibir la peroxidasa tiroidea y a la enzima deiodinasa tipo I (22). De esta manera evita la conversión periférica de T4 a T3. Su administración durante el primer trimestre se asocia a hidronefrosis y aparición de fositas preauriculares (1,22); así como hepatotoxicidad fulminante tanto a nivel materno como fetal (9).

Los derivados de imidazol son el metimazol (MMI) y su prodroga carbimazol (CBZ) (23). Ambos actúan también a través de la inhibición de la peroxidasa tiroidea y son categoría D. Entre sus efectos adversos se encuentra la aplasia cutis, atresia coanal/esofágica, agranulocitosis, defectos de la pared abdominal y septo ventricular y dismorfia facial. (4,22,23). La primera línea de tratamiento es tradicionalmente el PTU debido a que MMI y CBZ se han asociado a mayor riesgo de malformaciones congénitas severas en contraste con las relacionadas a PTU, consideradas menos severas y con opción de corrección quirúrgica (2,23,25).

Durante el primer trimestre, PTU se puede dosificar de 50 a 250 mg cada 8 horas dependiente de la severidad de los síntomas (25). Se recomienda realizar el cambio de PTU a MMI para el segundo y tercer trimestre del embarazo (2), esto a dosis diarias de 5-20 mg. Ocasionalmente puede asociarse el uso de propranolol 10-20 mg cada 6-8 horas para controlar los síntomas hiperadrenérgicos. El uso de beta bloqueadores a largo término se ha asociado con retraso en el

crecimiento uterino, bradicardia fetal e hipoglicemias neonatales (25).

Los fármacos antitiroideos deben descontinuarse en mujeres con síntomas leves (25). Hasta un tercio de las pacientes con EG remiten de manera espontánea en el último trimestre del embarazo (9,22). En pacientes en las cuales, a pesar de la terapia farmacológica, no se logre tolerancia de los síntomas, podrá considerarse una tiroidectomía durante el segundo trimestre (9).

Un aspecto importante por considerar es el riesgo de hipertiroidismo en el recién nacido el cual típicamente se manifiesta inmediatamente después del parto de mujeres sin tratamiento o mal controladas con diagnóstico de EG. A partir de los valores de TRab durante momentos finales de embarazo se puede evaluar el riesgo de este cuadro. (1,23).

Se debe evitar tratamiento en hipertiroidismo subclínico y se debe considerar este como una variante normal debido a los cambios fisiológicos previamente discutidos. No se ha asociado a desenlaces desfavorables en cuanto al embarazo ni complicaciones neonatales; incluso tiene menos riesgo de hipertensión gestacional (2,23).

Hoy en día no existe consenso en si realizar o no un tamizaje universal para todas las mujeres embarazadas, si existen recomendaciones de expertos que se inclinan a la detección selectiva basada en historia clínica y factores de riesgo de cada paciente (3).

CONCLUSIONES

Las enfermedades tiroideas, propiamente el hipo e hipertiroidismo, tienen un efecto importante en el pronóstico y desenlace de un embarazo así como en el desarrollo posterior del recién nacido y a lo largo de sus etapas de crecimiento. Debido a esto es de vital importancia la utilización de guías de diagnóstico y manejo adecuadas, sin embargo como se logró comprobar mediante la presente revisión bibliográfica existen vacíos importantes en cuanto al manejo adecuado de algunas de las alteraciones tiroideas mencionadas en el presente artículo. Resulta trascendental nueva investigación que permita dilucidar si el tratamiento instaurado de forma temprana en mujeres con alteraciones tales como hipotiroidismo subclínico y hipotiroxinemia aislada resulta de beneficio tanto para la madre como el feto. El conocimiento de las bases fisiológicas de la patología tiroidea y el análisis de sus cambios durante el estado gestante es un requerimiento básico para el personal clínico involucrado en la atención de la mujer en estado gestante. Es a partir de este punto que las decisiones médicas, a tomar en conjunto con la paciente, permitirán mitigar los riesgos de desenlaces desfavorables en caso de un diagnóstico de hipotiroidismo o hipertiroidismo. Es notable en la revisión bibliográfica la falta de consenso tanto de expertos como en las guías en cuanto ciertos temas como lo son el tamizaje universal de patología tiroidea o rangos de parámetros bioquímicos. Es imperante que las autoridades sanitarias competentes en cada área den a conocer sus recomendaciones basadas en sus datos epidemiológicos y características propias de su población.

REFERENCIAS

1. Franco D, Córdoba D, González D, Ospina JJ, Olaya SX, Murillo DR. Hipertiroidismo en el embarazo. Rev Peru Ginecol Obstet [Internet]. 2018 [Consultado el 4 de abril de 2020]; 64 (4): 569-579. <https://doi.org/10.31403/rpqo.v64i2125>
2. Tingi E, Syed AA, Kyriacou A, Mastorakos G, Kyriacou A. Bening thyroid disease in pregnancy: A state of the art review. J Clin Transl Endocrinol [Internet]. 2016 [Consultado el 5 de abril de 2020]; 6: 37-49. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2016.11.001>
3. Springer D, Jiskra J, Limanova Z, Zima T, Potlukova E. Thyroid in pregnancy: From physiology to screening. Crit Rev Clin Lab Sci [Internet]. 2017[Consultado el 4 de abril de 2020];54(2):102-116. <https://doi.org/10.1080/10408363.2016.1269309>
4. Korevaar T, Medici M, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. Nat Rev Endocrinol [Internet]. 2017 [Consultado el 4 de abril de 2020]; 13 (10): 610-622. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.93>
5. Vaidya B., Chan SY. Thyroid Physiology and Thyroid Diseases in Pregnancy. En: Vitti P., Hegedüs L. (eds) Thyroid Diseases [Internet]. Springer; 2018 [citado el 11 de abril de 2020] Disponible en https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007%2F978-3-319-45013-1_25
6. Aynadis A, Betelihem T, Molla A, Belete B. Thyroid hormone dysfunction during pregnancy: A review. Int J Reprod Biomed (Yazd) [Internet]. 2016 [Consultado el 1 abril de 2020];14(11):677-686. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5153572/>
7. Yim C. Update on the Management of Thyroid Disease during Pregnancy. Endocrinol Metab [Internet]. 2016 [Consultado el 3 abril de 2020];31(3):386. <https://doi.org/10.3803/EnM.2016.31.3.386>
8. Teasdale S, Morton A. Changes in biochemical tests in pregnancy and their clinical significance. Obstet Med [Internet]. 2018 [Consultado el 7 de abril de 2020]; 11(4): 160-170. <https://doi.org/10.1177/1753495X18766170>
9. Pearce EN. Thyroid disorders during pregnancy and postpartum. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology [Internet]. 2015 [Consultado el 6 de abril de 2020]; 29: 700-706. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.04.007>
10. Chaker, L., Bianco, A., Jonklaas, J. and Peeters, R. Hypothyroidism. The Lancet [Internet], 2017 [Consultado el 3 de abril de 2020].390 (10101), pp.1550-1562 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30703-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30703-1)
11. Lage M, Vora J, Hepp Z, Espaillat R. Levothyroxine Treatment of Pregnant Women with Hypothyroidism: Retrospective Analysis of a US Claims Database. Advances in Therapy [Internet]. 2020 [Consultado el 3 abril de 2020];37(2):933-945. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01223-2>
12. Practice Bulletin No. 148. Obstetrics & Gynecology [Internet]. 2015 [Consultado el 5 abril de 2020];125 (4):996-1005. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000462945.27539.93>
13. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Azizi F. Thyroid dysfunction and pregnancy outcomes [Internet]. 2015 [Consultado el 5 de abril de 2020];13(7):387-396. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4609317/>

14. Taylor P, Zouras S, Min T, Nagaraj K, Lazarus J, Okosieme O. Thyroid Screening in Early Pregnancy: Pros and Cons. *Front Endocrinol* [Internet]. 2018 [Consultado el 5 de abril de 2020];9. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00626>
15. Alexander E, Pearce E, Brent G, Brown R, Chen H, Dosio C et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* [Internet]. 2017 [Consultado el 5 de abril de 2020];27(3):315-389. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>
16. López-Muñoz E, Mateos-Sánchez L, Mejía-Terrazas G, Bedwell-Cordero S. Hypothyroidism and isolated hypothyroxinemia in pregnancy, from physiology to the clinic. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2019 [Consultado el 12 de abril de 2020]; 58 (6): 757-763. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2019.09.005>
17. Casey B, Thom E, Peaceman A, Varner M, Sorokin Y, Hirtz D et al. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. *N Eng J Med* [Internet]. 2017 [Consultado el 5 de abril de 2020]; 376(9):815-825. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606205>
18. Smith A, Eccles-Smith J, D'Emden M, Lust K. Thyroid disorders in pregnancy and postpartum. *Aust Presc* [Internet]. 2017 [Consultado el 5 de abril de 2020];40(6):214-219. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2017.075>
19. Rotondi M, Chiavato L, Pacini F, Bartalena L, Vitti P. Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Comment from the Italian Society of Endocrinology and the Italian Thyroid Association to the 2017 American Thyroid Association Guidelines- "The Italian Way". *Thyroid* [Internet]. 2018 [Consultado el 5 de abril de 2020];28(5):551-555. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0424>
20. Dhillon-Smith R, Middleton L, Sunner K, Cheed V, Baker K, Farrell-Carver S et al. Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception. *N Eng J Med* [Internet]. 2019 [Consultado el 6 de abril de 2020]; 380(14):1316-1325 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812537>
21. Negro R. Levothyroxine before conception in women with thyroid antibodies: a step forward in the management of thyroid disease in pregnancy. *Thyroid Res* [Internet]. 2019 [Consultado el 5 de abril de 2020];12(1). <https://doi.org/10.1186/s13044-019-0066-0>
22. Calina D, Docea AO, Golokhvast KS, Sifakis S, Tsatsakis A, Makrigiannakis A. Management of Endocrinopathies in Pregnancy: A Review of Current Evidence. *Int. J. Res. Public Healt* [Internet]. 2019 [Consultado el 6 de abril de 2020]; 12 (781). <https://doi.org/10.3390/ijerph16050781>
23. Andersen SL, Laurber P. Managing hyperthyroidism in pregnancy: current perspectives. *Int J Womens Health* [Internet]. 2016 [Consultado el 5 de abril de 2020]; 8: 497-504. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S100987>
24. Alemu A, Terefe B, Abebe M, Biadgo B. Thyroid hormone dysfunction during pregnancy: A review. *Int J Reprod BioMed* [Internet]. 2016 [Consultado el 7 de abril de 2020]; 14 (11): 677-686. <https://doi.org/10.29252/ijrm.14.11.677>
25. Nguyen C, Sasso EB, Barton L, Mestman JH. Graves' hyperthyroidism in pregnancy: a clinical review. *Clin Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2018 [Consultado el 6 abril de 2020]; 4 (4). <https://doi.org/10.1186/s40842-018-0054-7>

