

URGENCIAS Y OTRAS SITUACIONES ESPECIALES

Hipertiroidismo y embarazo

Hyperthyroidism and pregnancy

Dra. Hainet Victoria Martínez Perea,^I MSc. Dra. Mercedes de la Caridad Hernández Hernández^{II}

^I Policlínico Boyeros. La Habana, Cuba.

^{II} Hospital Ginecoobstétrico "Ramón González Coro". La Habana, Cuba.

RESUMEN

El hipertiroidismo constituye la enfermedad tiroidea más frecuente de la gestación. Su diagnóstico puede ser algo difícil por los cambios fisiológicos que ocurren durante el embarazo, ambos se acompañan de bocio, hipermetabolismo y circulación hiperdinámica. La dificultad para ganar peso a pesar de mantener el apetito y la taquicardia en reposo (más de 90 latidos/minuto) son los signos más sugestivos. La causa más común (80-85 %) es la enfermedad de Graves, de etiología autoinmune, que aparece con mayor frecuencia en el primer trimestre y el posparto, y puede agravarse si existen niveles elevados de gonadotropina coriónica durante el primer trimestre. El hipertiroidismo manifiesto afecta al curso del embarazo con consecuencias adversas para la madre y el feto. La determinación de niveles elevados de tiroxina y triyodotironina libres es el estudio diagnóstico confirmatorio. El empleo de los antitiroideos de síntesis es la terapia de elección, y se sugiere emplear la dosis mínima necesaria para controlar el hipertiroidismo y mantener a la paciente eutiroidea, lo cual se logra mediante un seguimiento clínico y de la función tiroidea cada 4 o 6 semanas. La lactancia se permite en madres que ingieren dosis de 200 mg/día de propiltiuracilo o 20 mg/día de metimazol.

Palabras clave: hipertiroidismo y embarazo, enfermedad de Graves y embarazo, tirotoxicosis gestacional transitoria o hipertiroidismo gestacional.

ABSTRACT

Hyperthyroidism is the most common thyroid disease in pregnancy. Diagnosing is somewhat difficult because of the physiological changes in pregnancy; it is

accompanied with goiter, hypermetabolism and hyperdynamic circulation. Difficulties in gaining weight in spite of keeping appetite and tachycardia value at rest (over 90 beats per minute) are the most suggestive signs. The most common cause (80 to 85 % of cases) is Graves' disease of autoimmune etiology, which occurs more frequently in the first trimester of pregnancy and after the childbirth, and may become more severe if there are high levels of chorionic gonadotropin during the first trimester of pregnancy. Manifest hyperthyroidism affects the course of pregnancy and has adverse effects for the mother and the fetus. The determination of high levels of free thyroxine and triiodothyronine is the confirmatory diagnostic test. The use of synthesis antithyroid medication is the therapy of choice. The minimal necessary dose is recommended to control hyperthyroidism and to keep the patient in euthyroid state, and this is achieved with clinical and thyroid function follow-up every 4 to 6 weeks. The breast-feeding is allowed in mothers taking a 200 mg/day dose of propylthiouracil or 20mg/day of methimazole.

Key words: hyperthyroidism and pregnancy, Graves' disease and pregnancy, transient gestational thyrotoxicosis or gestational hyperthyroidism.

INTRODUCCIÓN

El hipertiroidismo constituye la enfermedad tiroidea más frecuente de la gestación. Se presenta aproximadamente en el 0,05 al 0,2 % de los embarazos. Entre las causas se destacan la enfermedad de Graves, el bocio multinodular tóxico, el adenoma tóxico, la tirotoxicosis facticia, la tiroiditis subaguda, la tiroiditis silente y la tirotoxicosis gestacional transitoria.¹⁻⁸

Diagnóstico clínico

Las manifestaciones de hipertiroidismo durante el embarazo suelen estar enmascaradas, porque sus síntomas se solapan con los de la gestación. Ambos comparten síntomas y signos comunes debidos al hipermetabolismo y circulación hiperdinámica, responsables de la intolerancia al calor, las palpitaciones, el nerviosismo, la dificultad para ganar peso a pesar de mantener el apetito (especialmente en el primer trimestre) y la taquicardia en reposo (más de 90 latidos por minuto). Asimismo, se produce un aumento del volumen del tiroides por hiperplasia glandular (bocio), y la producción de hormonas tiroideas se incrementa un 50 % en relación con la del estado pregestacional.

La enfermedad de Graves es la causa más común de hipertiroidismo (80-85 %), se observa en 1 de cada 500 mujeres embarazadas, aparece con mayor frecuencia en el primer trimestre y el posparto, y puede agravarse si existen niveles elevados de gonadotropina coriónica humana (hCG) durante el primero. La presencia de bocio, oftalmopatía y la etiología autoinmune, dada por la elevación del título de anticuerpos estimulantes del receptor de la tirotropina (TRAb) con la consiguiente estimulación de la tiroides, permiten diferenciarla de la tirotoxicosis gestacional transitoria.¹⁻¹⁰

El hipertiroidismo gestacional se refiere a la tirotoxicosis gestacional transitoria, que ocurre en 0,5-10 casos por cada 1 000 embarazos, aparece con mayor frecuencia

en el primer trimestre, y predomina en gestantes con embarazos gemelares, molares, y más frecuente, con hiperémesis gravídica, la cual se caracteriza por vómitos que pueden llegar a ser severos y provocar pérdida del 5 % del peso corporal, deshidratación y cetonuria. Se origina por niveles elevados de hCG, y raramente por mutaciones del receptor de la tirotropina (TSH), que provocan hipersensibilidad a la acción de la hCG. Entre las 10-12 semanas de la gestación, se produce un pico de secreción de hCG, el cual provoca un incremento de los niveles séricos totales de tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3) ($[T_4t]$ y $[T_3t]$); sin embargo, los niveles libres de ambas hormonas no sufren apenas alteraciones. Los TRAB están ausentes, por tanto, esta entidad no requiere tratamiento específico antitiroideo.²⁻¹⁵

Riesgos del hipertiroidismo durante el embarazo, no diagnosticado o insuficientemente tratado

El hipertiroidismo manifiesto afecta al curso del embarazo con consecuencias adversas para la madre y el feto, relacionado con la enfermedad *per se* y/o con los efectos secundarios de los fármacos empleados.

En la madre puede provocar pérdida importante de peso y de la masa muscular proximal, fibrilación auricular, disfunción ventricular izquierda, fallo cardíaco congestivo, tormenta tiroidea, palpitaciones, hipersudoración, nerviosismo y disnea. El curso de la gestación se ve afectado por un mayor riesgo de aborto, *abruptio placentae*, parto prematuro y preeclampsia.

En pacientes inadecuadamente tratadas puede ocasionar varias alteraciones en el feto, como malformaciones congénitas, crecimiento intrauterino retardado, bajo peso al nacer, taquicardia, bocio, hidropesía, e incluso, muerte fetal. En gestantes con sobredosis de ATS puede provocar hipotiroidismo fetal iatrogénico.^{1-10,16-20}

Diagnóstico de laboratorio

Las alteraciones fisiológicas de los *test* funcionales ocasionadas por el hiperestrogenismo, producen elevación de la globulina transportadora de hormonas tiroideas (TGB), que está implicada en el transporte de las dos terceras partes de la T_4 , por consiguiente, aumentan los niveles circulantes de T_4 y T_3 totales (T_4t y T_3t).

Dado que la TBG presenta una mayor afinidad por la T_4 que por la T_3 , las modificaciones de la TBG se relacionan más íntimamente con la T_4 que con la T_3 . En el caso de la T_4t , su concentración aumenta hasta un 50 % en la semana 10 del embarazo y se mantiene constante hasta su finalización. Esta circunstancia tiene una especial relevancia a la hora de interpretar las determinaciones analíticas. Así pues, se recomienda multiplicar por 1,5 los valores mínimo y máximo del intervalo de normalidad utilizado en ausencia de gestación (5-12 $\mu\text{g/dL}$ o 50-150 nmol/L), según valores de referencia del laboratorio, para establecer el nuevo intervalo de normalidad durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo, por tanto, la determinación de los niveles de T_4 y T_3 libres es el estudio diagnóstico confirmatorio.

En el embarazo normal existe una supresión de los niveles de la TSH a partir de la mitad del primer trimestre. Se considera que disminuye un 60-80 % en la semana 10, para después recuperarse de forma progresiva, aunque sin llegar al límite de la normalidad, hasta la finalización del embarazo. Esa disminución se debe a la homología estructural con la hCG y, concretamente, de la subunidad alfa. En el 2-3 %

de los embarazos los efectos tirotrópicos de la hCG son importantes para producir un hipertiroidismo clínico (tirotoxicosis gravídica o gestacional).^{2-15,20-27}

TRATAMIENTO

Antitiroideos de síntesis (ATS): propiltiuracilo (PTU, 50 mg), metimazol (MMI, 5 mg), 10 mg de MMI equivalen aproximadamente a 100-150 mg de PTU.

El PTU atraviesa la placenta menos que el metimazol, y constituye el fármaco de elección, sobre todo, si el hipertiroidismo ocurre en el primer trimestre de la gestación, debido a posible aparición de anomalías congénitas por el uso de MMI; sin embargo, estudios recientes sugieren que es seguro utilizar ambas drogas durante el embarazo. Análisis recientes de la FDA indican que el PTU rara vez produce hepatotoxicidad.^{1-10,26-32}

El objetivo del tratamiento es mantener los niveles maternos de T_3 y T_4 libres en el rango normal alto con la dosis más baja posible, pues minimizará el riesgo de que el niño desarrolle hipotiroidismo o bocio. Se sugiere emplear la dosis mínima necesaria para controlar el hipertiroidismo y mantener a la paciente eutiroidea. Esto se logra siguiendo las pruebas de función tiroidea (TSH y T_4 , T_3 libres) cada 4-6 semanas.

Se aconseja administrar PTU (50 mg cada 8 o 12 horas), o MMI (5-10 mg/día), o carbimazol (5-15 mg/día). En caso de hipertiroidismo severo, se indicará PTU (100 mg cada 8 horas), o MMI (10-30 mg/día). Es aconsejable una dosis de mantenimiento de 50-100 mg/día. De ser posible, suspender en el tercer trimestre. Las necesidades de medicación descienden durante el embarazo, y en un tercio deben suspenderse en las últimas semanas, aunque suelen aumentar en el posparto.²⁷⁻³²

Radioyodo: está contraindicado para tratar el hipertiroidismo durante el embarazo, ya que atraviesa fácilmente la placenta y es concentrado por la tiroides fetal entre 20 a 50 veces más que la tiroides materna a las 12 semanas de gestación. Esto puede causar destrucción de la glándula y resultar en hipotiroidismo permanente.^{1,4-10,27,28}

Betabloqueadores: propranolol (20 mg cada 6-8 horas), atenolol (25-50 mg/día). Su uso es excepcional, solo si la frecuencia cardíaca es muy elevada. De ser posible, evitar su uso, por la presencia de depresión respiratoria, bradicardia fetal, hipoglucemia, retardo del crecimiento, pues se ha reportado retardo del crecimiento fetal.^{1-10,33,34}

Cirugía: se realizará tiroidectomía subtotal a gestantes que desarrollen reacciones adversas severas a los ATS; que requieran dosis persistentemente elevadas de ATS (más de 30 mg/día de MMI o 450 mg/día de PTU); o casos excepcionales de refractariedad al tratamiento y/o con hipertiroidismo severo. Se recomienda en el segundo trimestre, por mayor riesgo de abortos en el primer trimestre y parto prematuro en el tercer trimestre.^{6-10,27,28}

Lugol (solución de yoduro potásico saturada): se reserva en casos de tormenta tiroidea, debe administrarse el menor tiempo posible (menos de tres días), con un seguimiento estrecho del feto por la posibilidad de desarrollar bocio.⁶⁻¹⁰

SEGUIMIENTO

Durante la gestación se debe garantizar la interrelación entre el médico general integral y el personal especializado (ginecobstetra, genetista y endocrinólogo). La valoración se realizará cada 4-6 semanas, enfocada en síntomas clínicos, tamaño del tiroides, ganancia adecuada del peso corporal y normalización de la frecuencia cardíaca.

Determinar cada 4 o 6 semanas los niveles séricos de T₄, T₃ libres y TSH (en su defecto T₄t y T₃t, el seguimiento obstétrico y la ecografía fetal correspondientes).

En gestantes medicadas con PTU se recomienda realizar pruebas de función hepática cada 3 o 4 semanas.^{1-10,27-32}

LACTANCIA MATERNA

Se permite en madres que ingieren dosis de 200 mg/día de PTU o 20 mg/día de metimazol. No se aconseja si se requieren dosis elevadas de fármacos, debido a las reacciones alérgicas con agranulocitosis en el niño. Es importante saber que el bebé necesitará evaluación periódica de su función tiroidea para asegurar el mantenimiento de su función tiroidea normal.¹⁻¹⁰

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pineda VG, Rosselot BS, Aguayo J, Cienfuegos G. Hipertiroidismo y embarazo: un problema diagnóstico y terapéutico. Rev Med Chile. 1988;116:136-42.
2. Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Thyroid. 2011;21:593-646.
3. Patil-Sisodia K, Mestman JH. Graves hyperthyroidism and pregnancy: a clinical update. Endocr Pract. 2010;16:118.
4. Burrow GN. Thyroid disease in pregnancy En: Burrow GN, Oppenheimer JH, Volpe R. Thyroid function and Disease. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1989. p. 292-323.
5. Pañil-Sisodia K, Mestman JH. Graves hyperthyroidism and pregnancy: a clinical update. Endocr Pract. 2010;16:118-29.
6. Fitzpatrick DL, Russell MA. Diagnosis and management of thyroid disease in pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am. 2010;37:173.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 37, August 2002. (Replaces Practice Bulletin Number 32, November 2001). Thyroid disease in pregnancy. Obstet Gynecol. 2002;100:387.

8. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18:267-88.
9. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid.* 2011;21:1081-125.
10. De Groot LJ, Abalovich M, Alexander EK, Amino M, Barbour L, Cobin R, Eastman C, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2543-65.
11. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH. The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75:1333.
12. Yamazaki K, Sato K, Shizume K. Potent thyrotropic activity of human chorionic gonadotropin variants in terms of ¹²⁵I incorporation and de novo synthesized thyroid hormone release in human thyroid follicles. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:473.
13. Kimura M, Amino N, Tamaki H. Gestational thyrotoxicosis and hyperemesis gravidarum: possible role of hCG with higher stimulating activity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993;38:345.
14. Bouillon R, Naesens M, Van Asschef. Thyroid function in patients with hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;143:922-5.
15. Tan JY, Loh KC, Yeo GS, Chee YC. Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *BJOG.* 2002;109:683-8.
16. Luewan S, Chakkabut P, Tongsong T. Outcomes of pregnancy complicated with hyperthyroidism: a cohort study. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;283:243.
17. David L, Lucas N, Hankins G. Thyrotoxicosis, complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;160:63-70.
18. Phoojaroenchanachai M, Sriussadaporn S, Peerapatdit T. Effect of maternal hyperthyroidism during late pregnancy on the risk of neonatal low birth weight. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;54:365.
19. Millar LK, Wing DA, Leung AS. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol.* 1994;84:946.
20. Dashe JS, Casey BM, Wells CE. Thyroid-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: importance of gestational age-specific reference ranges. *Obstet Gynecol.* 2005;106:753.
21. Stricker R, Echenard M, Eberhart R. Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. *Eur J Endocrinol.* 2007;157:509.
22. Gilbert RM, Hadlow NC, Walsh JP. Assessment of thyroid function during pregnancy: first-trimester (weeks 9-13) reference intervals derived from Western Australian women. *Med J Aust.* 2008;189:250.

23. Lambert-Messerlian G, McClain M, Haddow JE. First -and second-trimester thyroid hormone reference data in pregnant women: a FaSTER (First -and Second-Trimester Evaluation of Risk for aneuploidy) Research Consortium study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:62.e1.
24. Guillaume J, Schussler G, Goldman J. Components of the total serum thyroid hormone concentrations during pregnancy: High free thyroxine and blunted thyrotropin (TSH) response to TSH-releasing hormone in the first trimester. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;60:678-84.
25. Soldin OP, Tractenberg RE, Hollowell JG, Jonklaas J, Janicic N, Soldin SJ. Trimester-specific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin, and thyroglobulin concentrations during gestation: trends and associations across trimesters in iodine sufficiency. *Thyroid.* 2004;14:1084-90.
26. Galofré JC, Corrales JJ, Pérez C, Alonso N, Canton A. Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de la disfunción tiroidea subclínica. *Endocrinol Nutr.* 2009;56:85-91.
27. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot UT, Glinner D, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92 Suppl 8:S1-47.
28. Burrow GN. The management of thyrotoxicosis in pregnancy. *N Eng J Med.* 1985;313:362-5.
29. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med.* 1984;311:1353-8.
30. Mutjaba Q, Burrow GN. Treatment of hyperthyroidism in pregnancy with propylthiouracil and methimazole. *Obstet Gynecol.* 1975;46:282-6.
31. Mandel SJ, Cooper DS. The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2354-9.
32. Cooper DS, Rivkees SA. Putting propylthiouracil in perspective. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1881-2.
33. Habid A, Mc Carthy JS. Effects on the neonate of propranolol administered during pregnancy. *J Pediatrics.* 1977;80:8:11.
34. Pruyin Scphelan JP, Buchanan GC. Long-term propranolol therapy in pregnancy: Maternal and fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1979;135:485-9.

Hainet Victoria Martínez Perea. Policlínico Boyeros. Calle 184 y avenida Van Troi, municipio Boyeros. La Habana, Cuba. Correo electrónico: hainetmartinez@infomed.sld.cu