

Curso de Enfermedades Tiroideas para la Atención Médica de Primer Contacto

Módulo 3

La función tiroidea en situaciones especiales
Tiroides y Embarazo

Dr. Carlos Ortega González

Enfermedad tiroidea en el embarazo

Introducción

Las enfermedades tiroideas son las alteraciones endócrinas más frecuentes en mujeres en edad reproductiva, después de la diabetes mellitus. El 5 a 10% de las mujeres pueden presentar alguna alteración en la función tiroidea, con una frecuencia 5 a 7 veces mayor que en los hombres.

El embarazo produce cambios importantes en la función tiroidea y por ello, el diagnóstico de las enfermedades tiroideas en la mujer embarazada requiere consideraciones especiales. El manejo de la patología tiroidea durante el embarazo es de suma importancia por los efectos adversos que puede tener sobre el embarazo y el feto en desarrollo.

El embarazo se caracteriza por cambios importantes en la economía tiroidea como consecuencia de las modificaciones en las concentraciones hormonales y en los requerimientos metabólicos de la mujer gestante. Tales modificaciones pueden actuar de manera independiente, antagónica o de manera sinérgica para producir efectos de diversa magnitud sobre la función tiroidea. Debido a que estos efectos se presentan en tiempos diferentes durante la gestación, los cambios que se producen como resultado de los mismos pueden ser vistos sólo transitoriamente, o bien, persistir durante todo el embarazo.

No obstante que la función tiroidea de la madre y del feto se encuentran reguladas en forma independiente, existe una íntima relación entre ambas debido al paso transplacentario de una serie de sustancias de origen materno que se sabe, afectan la función del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides fetal. Debido a que las enfermedades tiroideas autoinmunes de la madre pueden afectar al feto y al recién nacido, es necesario comprender los cambios fisiológicos que suceden durante el embarazo así como en la relación feto-materna, para un adecuado reconocimiento y manejo oportuno de las enfermedades tiroideas con la finalidad de lograr una resolución exitosa del mismo.

HIPOTIROIDISMO Y EMBARAZO

El hipotiroidismo materno primario manifiesto generalmente se define como la presencia de una TSH elevada y una concentración sérica de T4 libre disminuida durante el embarazo, con ambas concentraciones fuera de los intervalos de referencia específicos para cada trimestre. En casos muy raros, es importante excluir otras causas de la función tiroidea anormal, como los tumores hipofisarios que secretan TSH, la resistencia a la hormona tiroidea o el hipotiroidismo central con TSH inactiva biológicamente. Varias investigaciones informan que al menos el 2% - 3% de las mujeres sanas, no embarazadas en edad fértil tienen una TSH sérica elevada. La prevalencia puede ser mayor en áreas con insuficiencia de yodo. A nivel mundial, la

ingesta deficiente de yodo se considera la principal causa de hipotiroidismo. Cuando la ingesta de yodo es adecuada, la causa más frecuente de hipotiroidismo es la enfermedad tiroidea autoinmune (tiroiditis de Hashimoto). Por lo tanto, no es sorprendente que los autoanticuerpos tiroideos se puedan detectar en aproximadamente 30% - 60% de las mujeres embarazadas con una concentración elevada de TSH.

Las mujeres hipotiroideas que se embarazan tienen un mayor riesgo de complicaciones obstétricas tales como pérdida fetal intrauterina, enfermedad hipertensiva del embarazo, *abruptio placentae*, así como pobre éxito perinatal. A pesar de que la terapia sustitutiva con hormonas tiroideas disminuye el riesgo de estas complicaciones, no suprime por completo la frecuencia de tales anomalías.

La causa más común de hipotiroidismo primario es la tiroiditis crónica autoinmune (Tiroiditis de Hashimoto), tanto en sus formas bociógena como atrófica, seguido del hipotiroidismo post-ablación de la glándula tiroidea (ya sea postquirúrgico o por terapia con ¹³¹I). El hipotiroidismo secundario debido a enfermedad hipofisaria o hipotalámica es raro.

Con base en los resultados de las pruebas de función tiroidea, el hipotiroidismo puede ser subclínico (niveles de T4L normales con TSH elevada), o bien, manifiesto (concentraciones bajas de T4L y TSH elevada).

La gran mayoría de mujeres con hipotiroidismo subclínico y un número significativo de mujeres con hipotiroidismo manifiesto se encuentran asintomáticas, por lo que el diagnóstico se hace a través de un examen de la función tiroidea. Las pacientes con hipotiroidismo clínico suelen referir cansancio, intolerancia al frío, fatiga, dolores musculares, constipación y cambios en el tono de la voz. Al examen físico puede haber piel seca y fría, hiporreflexia osteotendinosa o bradicardia. La mejoría clínica se logra entre 3 y 8 semanas después de haber iniciado la terapia sustitutiva con levotiroxina. En caso de no detectarse y por consiguiente, no establecer el tratamiento de manera oportuna, el hipotiroidismo subclínico suele asociarse con enfermedad hipertensiva del embarazo. Se sabe que existe una incidencia incrementada de malformaciones congénitas, mortalidad perinatal, así como falla en el desarrollo mental y somático de los hijos de madres con hipotiroidismo no tratado, sin embargo, estudios recientes no mostraron diferencias en estos parámetros en hijos de mujeres hipotiroideas bajo terapia sustitutiva en relación con mujeres eutiroideas, lo cual pone de manifiesto los beneficios de un diagnóstico e intervención tempranos.

En las guías ATA de 2011, el límite superior de referencia para la concentración sérica de TSH durante el embarazo se definió como 2.5 mU/L en el primer trimestre y 3.0 mU/L en el segundo y tercer trimestres. Estos puntos de corte se basaron predominantemente en los rangos de referencia obtenidos de varios estudios realizados en mujeres embarazadas, que comprendían una cohorte total de aproximadamente 5500 mujeres.

Actualmente se considera que las elevaciones en las concentraciones séricas de TSH durante el embarazo deberían idealmente definirse usando rangos de referencia específicos para cada población durante el embarazo. Cabe señalar que la detección de una concentración mayor de TSH no siempre es sinónimo de una disminución de las concentraciones de T4 libre y que con frecuencia, la TSH materna elevada se detecta cuando las concentraciones de T4 libre son normales y por el contrario, se pueden detectar concentraciones bajas de T4 libre a pesar de concentraciones normales de TSH (hipotiroxinemia aislada).

Debido a que existen diferencias sustanciales en el límite de referencia superior para la TSH entre diferentes poblaciones, idealmente se deberían determinar para cada población, los intervalos de referencia específicos de cada trimestre a partir del análisis de mujeres embarazadas sanas (eutiroideas), con anticuerpos negativos y con ingesta adecuada de yodo. Sin embargo, este hecho a menudo no es factible de llevar a cabo.

Por lo tanto, en el contexto del embarazo el hipotiroidismo materno se define como una concentración de TSH elevada más allá del límite superior del rango de referencia específico del embarazo y cuando no se dispone de estos rangos en una población dada, se puede usar un límite superior de referencia de ~ 4.0 mU/L. lo cual representa una reducción en el límite de referencia superior de TSH en población no embarazada de ~ 0.5 mU / L.

El tratamiento de elección en casos de hipotiroidismo ya sea subclínico o clínico, es la levotiroxina, la cual debe iniciarse tan pronto se confirme el diagnóstico. Dosis iniciales entre 0.100 y 0.150 mg/día generalmente son bien toleradas en la mayoría de los pacientes, sin embargo, en ocasiones se prefiere iniciar con dosis menores (0.50 mg/día) e ir incrementándola semanalmente hasta alcanzar la dosis que se considera adecuada. Las concentraciones de T4L alcanzan su normalidad a los pocos días de iniciado el tratamiento, sin embargo, los niveles de TSH se normalizan de 6 a 8 semanas después de instaurado el manejo. La gran mayoría de pacientes requieren dosis entre 0.125 y 0.250 mg/día. Dosis mayores suelen ser utilizadas en pacientes con antecedente de tiroidectomía total por carcinoma tiroideo, con la finalidad de mantener suprimida a la TSH. A todas las pacientes hipotiroideas bajo terapia sustitutiva se les debe realizar una determinación de TSH durante su primera consulta prenatal con la finalidad de ajustar la dosis del fármaco y posteriormente se deberán realizar determinaciones entre las semanas 20 y 24 y entre las semanas 28 y 32. Inmediatamente después de resuelto el embarazo la dosis de levotiroxina sódica deberá regresarse a la dosis que la paciente usaba hasta antes del embarazo. En aquellas pacientes con anemia que se encuentren recibiendo tratamiento con hematinicos para corrección de esta y que requieran tratamiento con hormonas tiroideas, deberán administrarse ambos fármacos con una diferencia mínima de 2 horas ya que cuando se administran simultáneamente, la eficacia de las hormonas tiroideas puede verse reducida debido a la unión del hierro con la tiroxina.

HIPERTIROIDISMO Y EMBARAZO

El embarazo complicado por hipertiroidismo es una entidad rara, aunque potencialmente severa que tiene una prevalencia de entre el 0.1 y 0.4%. Las causas de hipertiroidismo incluyen las formas comúnmente presentes en la población general además de otras situaciones específicas para el estado de gravidez. La causa principal de hipertiroidismo en mujeres en edad reproductiva es la enfermedad de Graves. Recientemente el diagnóstico de hipertiroidismo durante el embarazo se ha incrementado, en parte como consecuencia de que ahora se sospecha más en la presencia de esta alteración y por consiguiente, se realizan un mayor número de pruebas de funcionamiento tiroideo en forma "rutinaria", sobre todo en aquellas mujeres que cursan con náuseas severas y vómito acompañados de pérdida de peso y deshidratación. Entre el 1 y 2% de todos los embarazos cursan con hiperémesis gravídica, por lo que ahora esta entidad se reconoce como una de las causas más frecuentes de hipertiroidismo, relacionándose directamente el grado de este con la severidad del vómito y de la pérdida de peso.

Otras causas menos comunes de hipertiroidismo durante el embarazo son el adenoma tóxico y el bocio multinodular tóxico, las cuales son vistas en menos del 10% de los casos, mientras que la tiroiditis subaguda es rara durante la gestación.

1.- Enfermedad de Graves.

Usualmente, el diagnóstico de la enfermedad de Graves durante el embarazo no representa mayor dificultad. Tres condiciones clínicas deben ser consideradas en una mujer para su estudio y manejo: a) mujer con enfermedad de Graves activa, diagnosticada antes del embarazo, bajo tratamiento con fármacos antitiroideos; b) mujer con antecedente de enfermedad de Graves en remisión, o bien, considerada como curada después de algún tipo de tratamiento (fármacos antitiroideos, cirugía o ^{131}I) y c) mujer en la cual no se había establecido antes del embarazo, el diagnóstico de enfermedad de Graves, pero que tiene anticuerpos contra el receptor de TSH (TRAb) positivos. Durante el embarazo, la evolución natural de la enfermedad de Graves se caracteriza por exacerbación de los síntomas durante el primer trimestre, así como en el período postparto y con disminución de estos hacia la segunda mitad de la gestación. Cuando se maneja de manera adecuada, generalmente su evolución es satisfactoria, sin embargo, un pobre control del padecimiento puede condicionar graves complicaciones como parto pretérmino, mortinatos y falla cardíaca materna.

Por lo general, los síntomas de la enfermedad de Graves anteceden al embarazo, sin embargo, en las mujeres en quienes se detecta por primera vez la enfermedad durante la gestación, el diagnóstico suele dificultarse ante los cambios hipermetabólicos propios del embarazo que pueden enmascarar a los síntomas del hipertiroidismo. No obstante, algunos datos clínicos pueden alertar al médico en cuanto a la presencia de la disfunción tiroidea: bocio, oftalmopatía, debilidad muscular proximal, taquicardia y pérdida ponderal o imposibilidad para incrementar peso.

En mujeres en las cuales el diagnóstico se realiza en etapas tempranas del embarazo y se establece un tratamiento oportuno, el pronóstico para el binomio madre-hijo es excelente; por el contrario, cuando la madre permanece tirotóxica hacia la segunda mitad del embarazo, las complicaciones tanto maternas como fetales incrementan en forma importante. De tal manera que cuando sea posible, deberán determinarse TRAb para predecir la posibilidad de casos de hipertiroidismo fetal y/o neonatal en mujeres con enfermedad de Graves.

Algunos síntomas del hipertiroidismo incluyen nerviosismo, sudoración profusa, incremento del apetito, intolerancia al calor, insomnio, irritabilidad, disminución de la tolerancia al ejercicio, prurito y pérdida de peso, sin embargo, no todos los síntomas están presentes en un mismo paciente, así como tampoco se correlaciona la presencia de éstos con los niveles de hormonas tiroideas.

Al examen físico, la glándula se encuentra aumentada de tamaño entre 2 y 6 veces el tamaño normal, la mayoría de las veces con un lóbulo más prominente que el otro y su consistencia puede variar desde suave hasta dura; en ocasiones se palpa irregular, aunque en la mayoría de las veces es lisa. Puede palparse un «*thrill*» y auscultarse un soplo, lo cual estaría en relación con circulación hiperdinámica.

El tratamiento del hipertiroidismo es de vital importancia para prevenir complicaciones maternas, fetales y neonatales. Las complicaciones fetales y neonatales más comunes relacionadas con el hipertiroidismo no controlado incluyen retardo en el crecimiento intrauterino, prematuridad, mortinatos y morbilidad neonatal. La meta del tratamiento es normalizar la función tiroidea con la menor cantidad posible de antitiroideos ya que dosis excesivas pueden provocar hipotiroidismo fetal y bocio. Por lo general se recomienda mantener las concentraciones de T4L por abajo del límite normal alto por lo que se deben realizar mediciones de esta hormona a intervalos regulares. Al inicio del tratamiento se sugiere realizar las determinaciones de T4L cada 2 semanas y una vez alcanzado el eutiroidismo deben realizarse cada 4 semanas. En ocasiones, los antitiroideos pueden suspenderse pocas semanas antes de la resolución del embarazo, aunque no se recomienda antes de la semana 32 ante la frecuencia de recaídas.

Los fármacos antitiroideos con que se cuenta son el propiltiouracilo (PTU) y el metimazol (MMZ), ambos fármacos disponibles en los Estados Unidos y el carbimazol disponible sólo en Europa. En nuestro país únicamente disponemos de MMZ. El mecanismo de acción de los fármacos antitiroideos es impedir la síntesis de hormonas tiroideas inhibiendo la organificación del yodo en la glándula tiroidea. Ambas drogas son efectivas. El PTU se administra cada 8 horas y la dosis recomendada oscila entre 150 y 450 mg/día. El metimazol se administra cada 12 horas y las dosis utilizadas oscilan entre 20 y 40 mg/día. Una vez que la paciente mejora clínicamente, la dosis inicial de los fármacos antitiroideos debe ser reducida a la mitad.

El MMZ se ha asociado con aplasia cutis en un grupo muy pequeño de pacientes, sin embargo, esto no contraindica de ninguna manera su utilización.

Entre el 3 y 5% de las pacientes en tratamiento con fármacos antitiroideos presentan efectos colaterales que ceden al discontinuar el fármaco. Entre los efectos colaterales se encuentra prurito y rash y con mucha menor frecuencia ictericia colestática, poliartritis migratoria, síndrome "lupus-like". La agranulocitosis es una complicación menos frecuente aún pero bastante seria, se presenta en uno de cada trescientos pacientes que toman fármacos antitiroideos.

Debido a que el MMZ y el PTU cruzan la placenta, pueden provocar bocio e hipotiroidismo fetal. El bocio fetal puede ser detectado por ultrasonido y en algunas ocasiones, el hipotiroidismo puede ser diagnosticado por medio de la medición de T4L y TSH mediante cordocentesis. El tratamiento mediante la administración intraamniótica de 0.150 mg de levotiroxina resuelve tanto el bocio como el hipotiroidismo fetal.

Cuando se utilizan dosis bajas de PTU (menores de 200 mg/día) o de MMZ (menos de 20 mg/día) puede permitirse la lactancia. Para impedir un paso excesivo de los fármacos antitiroideos hacia el recién nacido durante la lactancia, éstas deben administrarse en dosis fraccionadas durante el día y preferentemente después de las tetadas.

En pacientes con síntomas hipermetabólicos severos se pueden utilizar agentes bloqueadores betaadrenérgicos. El propranolol a dosis de 20 a 40 mg c/6 horas o el atenolol a dosis de 25 a 50 mg/día pueden ser utilizados. Entre los efectos colaterales más frecuentemente reportados con el uso del propranolol están la bradicardia y la hipoglucemia fetal, por lo que su uso debe reservarse sólo para casos severos. En pacientes con síntomas hipermetabólicos severos se pueden utilizar agentes bloqueadores betaadrenérgicos. El propranolol a dosis de 20 a 40 mg c/6 horas o el atenolol a dosis de 25 a 50 mg/día pueden ser utilizados. Entre los efectos colaterales más frecuentemente reportados con el uso del propranolol están la bradicardia y la hipoglucemia fetal, por lo que su uso debe reservarse sólo para casos severos.

El tratamiento quirúrgico es raramente indicado y únicamente debe reservarse en casos de alergia a los fármacos antitiroideos, en caso de bocios muy grandes con datos compresivos y en los casos muy raros de resistencia a la terapia con fármacos antitiroideos.

El tratamiento con ¹³¹I está contraindicado durante el embarazo debido a que el radiofármaco cruza la placenta. La terapia con yodo en mujeres hipertiroideas con el fin de antagonizar TSH e inhibir la liberación de T3 y T4 está contraindicada en el embarazo debido a que puede condicionar bocio fetal e hipotiroidismo.

2.- Hipertiroidismo transitorio de la hiperémesis gravídica (HTHG).

Este síndrome se caracteriza por náuseas severas y vómito que a menudo requieren de hospitalización e hidratación parenteral. Se acompaña de pérdida de peso importante (alrededor de 3 Kg), cetonuria y alteraciones electrolíticas, principalmente

hipokalemia. Los niveles de T4L se encuentran elevados 2 a 3 veces por arriba de lo normal; las concentraciones de T3L se encuentran menos significativamente elevadas. La TSH se encuentra suprimida. Las concentraciones de anti-TPO y AAM son negativas lo que descarta etiología autoinmune.

No obstante, las concentraciones de hormonas tiroideas, los signos y síntomas de hipermetabolismo están ausentes o son insignificantes. La normalización de la hipertiroxinemia se presenta al mismo tiempo que mejoran el vómito y la pérdida de peso, resolviéndose la mayoría de los casos espontáneamente entre 2 a 10 semanas después de iniciado el cuadro, sin embargo, la TSH se mantiene suprimida durante un tiempo mayor.

No es necesario establecer tratamiento con drogas de acción antitiroidea, además de que estas no son bien toleradas por el vómito persistente.

La causa del HTHG es controversial. La explicación más aceptada es que los niveles elevados de hCG estimulan los receptores de TSH, sin embargo, existe una débil correlación entre el grado de estimulación tiroidea y las concentraciones de hCG en mujeres normales y con hiperémesis gravídica; parece ser, sin embargo, que ciertas fracciones de hCG pudieran ser más importantes en la estimulación tiroidea que el total de la hCG.

Lecturas recomendadas

1. Glinoer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev.* 1997; 18:404-433.
2. Negro R, Stagnaro-Green A. Clinical aspects of hyperthyroidism, hypothyroidism, and thyroid screening in pregnancy. *Endocr Pract.* 2014; 20:597-607.
3. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017; 27:315-389.
4. Pop VJ, Broeren MA, Wiersinga WM, Stagnaro-Green A. Thyroid disease symptoms during early pregnancy do not identify women with thyroid hypofunction that should be treated. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017; 87:838-843.
5. Crawford NM, Steiner AZ. Thyroid Autoimmunity and Reproductive Function. *Semin Reprod Med.* 2016; 34:343-350.
6. Medici M, Korevaar TI, Visser WE, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid function in pregnancy: what is normal? *Clin Chem.* 2015; 61:704-13.