

## Hipertiroidismo en el embarazo

Ricardo B I Parma

Docente, Cátedra de Endocrinología, Nutrición y Metabolismo;  
Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario.  
Centro de Endocrinología, Rosario

Glánd Tir Paratir 2007; (16): 38-41

### Resumen

*El hipertiroidismo durante el embarazo es una enfermedad poco frecuente; la causa más común es la enfermedad de Graves, y sin bien es cierto que el resto de las etiologías son muy raras, en conjunto representan una patología que plantea un gran desafío para endocrinólogos, obstetras y neonatólogos, por lo que es importante conocer sus características clínicas y bioquímicas y adoptar las modalidades terapéuticas acordes al conocimiento actual.*

**Palabras clave:** hipertiroidismo, tirotoxicosis, embarazo, hiperemesis

### Summary

#### **Hyperthyroidism during pregnancy**

*Hyperthyroidism during pregnancy is an infrequent disorder; the most common cause is Graves' disease. In general, it poses a challenge for endocrinologists, obstetricians and neonatologists; it is very important to be aware of its clinical and biochemical characteristics and to indicate modern therapeutic measures.*

**Key words:** hyperthyroidism, thyrotoxicosis, pregnancy, hyperemesis

### Introducción

La fisiología tiroidea está afectada por varios factores durante el embarazo normal: un incremento en la depuración renal de yodo, la disminución del transporte del yodo placentario y plasmático al feto, el incremento en el consumo de oxígeno por la unidad feto-placentaria, un brusco incremento en los niveles séricos de gonadotropina coriónica (hCG) con un pico al final del primer trimestre, los incrementos en la globulina ligadora de tiroxina (TBG) que modifica los niveles de hormonas tiroideas totales, incrementos en la volemia y una tasa acelerada de degradación y producción de tiroxina (T4) y triiodotironina (T3) por incrementos en la deiodinación placentaria<sup>1, 2</sup>.

La hCG tiene una actividad tiro-estimulante específica por la que hacia el final del primer trimestre, cuando se produce su pico máximo, hay una recíproca caída de la tirotrófina (TSH), que a veces puede llegar hasta valores sub-

normales, que no deben confundirse con hipertiroidismo<sup>3-6</sup>. Debido al marcado incremento de la TBG y del espacio de distribución de la T4 extra-tiroidea, la maquinaria tiroidea debe aumentar la producción de T4 para mantener estable los niveles de T4 libre<sup>3, 5</sup>. Por dichas razones, y dado que los valores van cambiando según progresa el embarazo, es que recientemente varios autores han propuesto usar, para TSH y hormonas tiroideas libres, rangos de referencia *trimestre-específicos*<sup>4, 6</sup>.

### Etiología

En cuanto a la etiología del hipertiroidismo en el embarazo, la enfermedad de Graves explica más del 85% de los casos y resulta ser la causa más frecuente de hipertiroidismo en mujeres de edad reproductiva. Su prevalencia es muy baja y está en el rango de 1-4 por cada 1.000 embarazos. Otras causas de hipertiroidismo son muy infrecuentes durante la gesta-

ción. La enfermedad molar (mola hidatiforme y coriocarcinoma), si bien son extremadamente infrecuentes, pueden ser causa de severa tirotoxicosis en algunos casos. En años recientes se ha descrito el cuadro de "tirotoxicosis transitoria gestacional" (TTG) que puede ocurrir en la primera mitad del embarazo como resultado, presumiblemente, de la acción estimuladora de la hCG; tiene una prevalencia mayor que la enfermedad de Graves, pero es mucho menos severa clínicamente<sup>3, 5</sup>.

### Clínica

En cuanto a las características clínicas que sugieren enfermedad de Graves, a los síntomas típicos como pérdida de peso (o dificultad en ganarlo), palpitaciones, debilidad muscular y labilidad emocional, se agregan los signos oculares o el mixedema pretibial y el bocio. La onicolisis es bastante típica de esta enfermedad en el embarazo; por otra parte la intolerancia al calor, diaforesis, fatiga y prurito resultan en una exacerbación de los síntomas normales del embarazo, por lo que representan más bien un desafío. Cobran importancia también la historia previa de hipertiroidismo o enfermedad tiroidea autoinmune en el paciente o su familia<sup>1, 4</sup>.

### Laboratorio

El laboratorio se transforma en la clave del diagnóstico en la mayoría de los casos: virtualmente todas las pacientes tendrán una TSH < de 0,1 mU/L, con concurrente elevación de hormonas tiroideas libres<sup>7</sup>. Los anticuerpos anti-peroxidasa (TPO-Ab) y anti-tiroglobulínicos (TG-Ab) son positivos en el 80-90% de pacientes con enfermedad de Graves; dan idea del origen autoinmune del trastorno, pero los anticuerpos al receptor de TSH (TRAb), que son positivos en más del 80% de los casos, son etiológicos y pueden variar de acuerdo a la etapa gestacional. Estos TRAb, realizados por ensayos de unión con un 10-100% de inhibición, son propios de la enfermedad de Graves y deben ser medidos al principio del embarazo, y en el segundo y tercer trimestres. Títulos muy altos al principio del embarazo predicen enfermedad fetal o neonatal; lo mismo si no disminuyen sustancialmente en la segunda mitad de la gestación.

La incidencia de aborto espontáneo –respecto a controles sanas– se cuadruplica con TPO-Ab y TG-Ab positivos (13,3% vs. 3,3%)<sup>8, 9</sup>.

### Complicaciones

El riesgo de complicaciones para la madre y el feto está directamente relacionado a la duración y adecuado control del hipertiroidismo materno. El efecto adverso más común es la hipertensión arterial; además de la preeclampsia, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), la tormenta tiroidea, el parto prematuro y el bajo peso al nacer (< 2.500 g) son riesgos que se dan en porcentaje variable de acuerdo al grado de control de la enfermedad materna<sup>10, 11</sup>.

El hipertiroidismo debido a enfermedad de Graves usualmente tiende a mejorar gradualmente según progresa el embarazo, aunque puede haber exacerbaciones en las primeras semanas de la gestación, con una liberación post-parto. Esto es debido a la inmuno-modulación que ocurre normalmente en el embarazo y que conduce a una disminución de la producción de los TRAb<sup>12</sup>.

### Tratamiento

Las guías para el tratamiento son: usar la menor dosis posible de drogas antitiroideas (DAT) para mantener a la paciente en el límite superior del eutiroidismo o levemente hipertiroides, evitando el tratamiento combinado con T4, ya que el pasaje transplacentario de esta hormona es muy bajo, lo cual obligaría a aumentar la dosis de DAT. El propiltiouracilo (PTU) es preferible al metilmercaptoimidazol (MMI), ya que por razones de liposolubilidad y ligadura proteica el primero tiene menos pasaje transplacentario y menor difusión a la leche, pero pueden usarse ambas drogas. Se debe monitorear a la paciente cada 2-4 semanas, con clínica y dosajes hormonales, no intentando normalizar los valores de TSH, ya que valores entre 0,1 y 0,4 mU/L son apropiados, pero pueden aceptarse valores menores, si son bien tolerados.

Los agentes beta-adrenérgicos pueden ser usados a baja dosis hasta el segundo trimestre, finalmente se debe considerar la cirugía cuando las dosis de DAT requeridas son muy altas, hay falta de cumplimiento o aparecen

serios efectos adversos de las DAT; en caso de ser necesario se hará en el segundo trimestre<sup>14</sup>.

Tanto la tirotoxicosis en sí misma como el tratamiento con DAT pueden dar lugar a teratogenicidad: hay reportes de dos patentes teratogénicas asociadas al uso del MMI: *aplasia cutis* y atresia de coanas/esofágica, pero aunque son exclusivas de esta droga, su prevalencia es extremadamente baja, por lo que no se contraindicaría su uso, aunque, de ser posible, es preferible optar por el PTU<sup>13</sup>.

En cuanto a la lactancia, en el estado actual del conocimiento no hay razones para proscribirla en madres en tratamiento con DAT, aunque se aconseja monitorear la función tiroidea del bebé periódicamente<sup>14, 15</sup>.

### Riesgos fetales

En lo que se refiere a los aspectos neonatales y fetales podemos decir que 1-5% de neonatos de madres con enfermedad de Graves tienen hipertiroidismo neonatal por pasaje transplacentario de TRAb. Otros factores de riesgo incluyen: historia de un bebé afectado anteriormente, tratamiento con yodo radiactivo previo y elevación de los títulos de TRAb en el momento del parto. El riesgo fetal puede ser evaluado por ecografía fetal: buscando la presencia de bocio fetal, taquicardia, retardo en el crecimiento, incremento en la motilidad fetal y maduración ósea acelerada<sup>16</sup>.

El bocio fetal puede resultar de los efectos estimuladores del crecimiento de los TRAb transferidos y también de los efectos inhibitorios directos de las DAT sobre la tiroides fetal<sup>17, 18</sup>.

Los signos de tirotoxicosis neonatal incluyen ICC, bocio, proptosis, ictericia, hiper-irritabilidad, falla en la ganancia de peso y taquicardia; el diagnóstico, habitualmente, se hace en el momento del parto o poco tiempo después<sup>19</sup>.

### Hiperemesis gravídica

La hiperemesis gravídica se define como prolongadas náuseas y severos vómitos en el embarazo temprano que causan una pérdida de peso mayor del 5%, deshidratación y cetonuria<sup>20-22</sup>. Ocurre en 0,5-10 casos/1.000 embarazos, está asociada a altos niveles de hCG

(>100.000 UI/L)<sup>23-26</sup>. Una pequeña proporción de estas pacientes tienen hipertiroidismo clínico denominado tirotoxicosis transitoria gestacional; la prevalencia del síndrome es del 2-3% de todos los embarazos (10 veces más prevalente que la enfermedad de Graves), pero usualmente hay mínimo bocio, ausencia de TRAb y de historia anterior de enfermedad de Graves. Estos casos por lo general no requieren de un tratamiento específico. Los tests de función tiroidea deben ser medidos en todas las pacientes con hiperemesis gravídica<sup>24, 25</sup>.

### Bibliografía

1. The thyroid and its diseases-Book chapters, Chapter 14, Thyroid Regulation and Dysfunction in the Pregnant Patient. Daniel Glinoe. <http://www.thyroidmanager.org/thyroidbook.htm>. Last Revised: April 4, 2006.
2. Liberman CS, Pino SC, Lieh Fang S, Braverman LE, Emerson CH: Circulating iodide concentrations during and after pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3545-9.
3. Glinoe D, Gershengorn MC, Dubois A, et al: Stimulation of thyroxine-binding globulin synthesis by isolated rhesus monkey hepatocytes after in vivo beta-estradiol administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 100:807.
4. Glinoe D, de Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, van Steirteghem A, Kinthaert J, Lejeune B: Regulation of maternal thyroid function during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:276-87.
5. Glinoe D: The regulation of thyroid function in pregnancy: Pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997; 18:404-33
6. Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, McClain MR, Pulkkinen AJ: The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. *J Med Screen* 2004; 11:170-4.
7. Panesar NS, Li CY, Rogers MS: Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Ann Clin Biochem* 2001; 38:329-32.
8. Mestman JH, Goodwin TM, Montoro MM: Thyroid disorders of pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1995; 24:41-71.
9. Glinoe D, Soto MF, Bourdoux P, Lejeune B, Delange F, Lemone M, Kinthaert J, Robijn C, Grun JP, de Nayer P. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:421-7.
10. Anselmo J, Cao D, Karrison T, Weiss RE, Refetoff S: Fetal loss associated with excess of thyroid hormone exposure. *JAMA* 2004; 292:691-5.
11. Mitsuda N, Tamaki H, Amino N, Hosono T, Miyai K, Tanizawa O : Risk factors for developmental disorders in infants born to women with Graves' disease. *Obstet Gynecol* 1992; 80:359-64.

12. Amino N, Izumi Y, Hidaka Y, Takeoka K, Nakata Y, Tatsumi KI, Nagata A, Takano T: No increase of blocking type anti-thyrotropin receptor antibodies during pregnancy in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5871-4.
13. Di Gianantonio E, Schaefer C, Mastroiacovo PP, Cournot MP, Benedicenti F, Reuvers M, Occupati B, Robert E, Bellemin B, Addis A, Arnon J, Clementi M: Adverse effects of prenatal methimazole exposure. *Teratology* 2001; 64:262-6.
14. Mestman JH: Hyperthyroidism in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998; 27: 127-49.
15. Azizi F: Thyroid function in breast-fed infants is not affected by methimazole-induced maternal hypothyroidism: results of a retrospective study. *J Endocrinol Invest* 2003; 26:301-4.
16. Laurberg P, Nygaard B, Glinoe D, Grussendorf M, Orgiazzi J. Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol* 1998; 139:584-6.
17. Gallagher MP, Schachner HC, Levine LS, Fisher DA, Berdon WE, Oberfield SE: Neonatal thyroid enlargement associated with propylthiouracil therapy of Graves' disease during pregnancy: a problem revisited. *J Pediatr* 2001; 139:896-900.
18. Luton D, Le Gac I, Vuillard E, Castanet M, Guibourdenche J, Noel M, Toubert ME, Léger J, Boissinot C, Schlageter MH, Garel C, Tébéka B, Oury JF, Czernichow P, Polak M: Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6093-8.
19. McKenzie JM, Zakarija M: Fetal and neonatal hyperthyroidism and hypothyroidism due to maternal TSH receptor antibodies. *Thyroid* 1992; 2:155-9.
20. Al-Yatama M, Diejomaoh M, Nandakumaran M, Monem RA, Omu AE, Al Kandari F: Hormone profile of Kuwaiti women with hyperemesis gravidarum. *Arch Gynecol Obstet* 2002; 266:218-22.
21. Tan JY, Loh KC, Yeo GS, Chee YC: Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *Brit J Obstet Gynecol* 2002; 109:683-8.
22. Goodwin TM, Hershman JM: Hyperthyroidism due to inappropriate production of human chorionic gonadotropin. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40:32-44.
23. Glinoe D: Thyroid hyperfunction during pregnancy. *Thyroid* 1998; 8:859-64.
24. Glinoe D, De Nayer P, Robyn C, Lejeune B, Kintthaert J, Meuris S.: Serum levels of intact human chorionic gonadotropin (hCG) and its free alpha and beta subunits, in relation to maternal thyroid stimulation during normal pregnancy. *J Endocrinol Invest* 1993; 16:881-8.
25. Yoshikawa N, Nishikawa M, Horimoto M, Yoshimura M, Sawaragi S, Horikoshi Y, Sawaragi I, Inada M. Thyroid-stimulating activity in sera of normal pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69:891-5.
26. Panesar NS, Li CY, Rogers MS. Are thyroid hormones or hCG responsible for hyperemesis gravidarum? A matched paired study in pregnant Chinese women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001; 80:519-24.