

4. Trastornos tiroideos en la gestación

*Dr. Gabriel Tovar Rojas
Médico Ginecólogo. Endocrinólogo. Coordinador
de la Unidad de Endocrinología Ginecológica del
Hospital de San José. Miembro Asociado de la
Asociación Colombiana de Endocrinología. Bogotá.*

Introducción

La gestación implica cambios adaptativos en varios órganos y sistemas, incluyendo el tiroideo, favoreciendo el paso de las hormonas tiroideas en sentido materno-fetal; la gestación puede alterar el curso de las enfermedades tiroideas y, a su vez, las enfermedades tiroideas afectan el desenlace de la gestación, comprometiendo a la madre y al feto.

Durante el primer trimestre de la gestación, la subunidad α de la gonadotropina coriónica (hCG), que es idéntica a la subunidad α de la hormona tiroestimulante (TSH), aumenta la liberación de T3 y T4, igualmente, hay incremento en la globulina transportadora de las hormonas tiroideas, con aumento de la concentración sérica de las hormonas tiroideas totales, produciendo retroalimentación negativa y disminución transitoria de la TSH (en espejo con la elevación de la hCG) en las semanas 8 a 14⁽³⁰⁾. En 20% de las pacientes, la TSH disminuye por debajo del límite inferior; sin embargo, aunque la T4 libre se incrementa ligeramente en el primer trimestre, por efecto de la hCG, permanece en el rango normal, igual al de las pacientes no gestantes, por lo que es el mejor indicador de la función tiroidea durante la gestación.

La placenta regula el paso de sustancias al feto, permitiendo el paso libre de sales de yodo, anticuerpos antitiroideos y hormona liberadora de TSH (TRH) y una pequeña pero muy importante cantidad de hormona tiroidea y una escasa cantidad de TSH.

En la madre, el balance del yodo es negativo, por incremento en la producción y en el recambio de la tiroxina materna, por el aumento en la tasa de filtración glomerular y en la depuración renal de yodo y por la transferencia de yodo y las yodotironinas hacia el feto, facilitando la producción de hormonas tiroideas fetales, sobre todo a partir de la segunda mitad de la gestación.

Los requerimientos de yodo durante la gestación y la lactancia son de 250 mcg/d⁽³¹⁾, si la mujer tiene una ingesta marginal (menor de 50 mcg por día) puede tener una deficiencia absoluta o relativa de yodo y

aumento en el volumen de la glándula tiroidea, que de todas formas aumenta entre 10 y 20% durante la gestación y hasta 30% por ecografía, efecto conocido como tiromegalia gestacional⁽³²⁾. En las áreas con deficiencia severa de yodo, hay alteración de la síntesis materna y fetal de tiroxina, con un compromiso severo del neurodesarrollo, el cretinismo⁽³⁰⁾; la principal causa de daño neurológico en el mundo es la deficiencia severa de yodo no tratada adecuadamente. Es importante indicar a la gestante el consumo de sal yodada y alimentos ricos en yodo como los mariscos, las papas sin pelar, la leche y los huevos⁽³⁰⁾.

Nunca se debe suspender el tratamiento con levotiroxina, ni disminuir la dosis, por el solo hecho de la gestación, teniendo en cuenta el posible compromiso del neurodesarrollo fetal.

Durante la gestación, los cambios tienden a proteger el feto del hipotiroidismo; la mayoría de los recién nacidos hipotiroideos son asintomáticos y, si se tratan adecuadamente, pueden tener un crecimiento y un desarrollo normales

Alteraciones tiroideas en la gestación

El diagnóstico de las enfermedades tiroideas se dificulta porque a lo largo de la gestación pueden aparecer diversos síntomas que se superponen a los de las alteraciones tiroideas, por ejemplo, el hipertiroidismo y la gestación comparten aumento del apetito, náuseas, taquicardia, palpitaciones, temblor, sudoración, fatiga, pérdida de la concentración y bocio; el hipotiroidismo y la gestación se asocian a ganancia de peso, retención de líquidos, síndrome del túnel del carpo, constipación, pérdida de la concentración, fatiga y bocio⁽³³⁾.

Por las implicaciones del hipotiroidismo en el neurodesarrollo, se recomienda el tamizaje⁽³⁴⁾ de las alteraciones tiroideas en las pacientes gestantes, idealmente, en la consulta pregestacional; aunque hay discusión sobre si el tamizaje debe ser universal o centrado en factores de riesgo, cuando es centrado en factores de riesgo se pierde una tercera parte de las pacientes con hipotiroidismo subclínico o manifiesto⁽³⁴⁾; por esta razón, la AACE (*American Association of Clinical Endocrinologists*) recomienda tamizaje rutinario

Es imperativo el tamizaje si hay historia personal de enfermedad tiroidea incluyendo bocio, hipotiroidismo, tiroiditis subaguda, tiroiditis postparto, hipertiroidismo, anticuerpos antitiroideos, antecedente de cirugía tiroidea, diabetes mellitus tipo 1 y otras enfermedades autoinmunes, irradiación previa en cabeza y cuello, historia de abortos⁽³⁴⁾, parto pretérmino⁽³¹⁾ e historia familiar de enfermedades tiroideas.

Hipotiroidismo

Tanto el hipotiroidismo clínico como el subclínico pueden tener efectos adversos en la gestación y en el desarrollo fetal; entre 5 y 15% de las pacientes en edad reproductiva tiene anticuerpos antitiroideos; la enfermedad tiroidea autoinmune se asocia a abortos⁽³⁵⁾, pérdida recurrente de la gestación y pérdida fetal, incluso en pacientes eutiroideas con anticuerpos elevados también se asocia a placentación inadecuada del embarazo temprano⁽³⁵⁾, *abruptio placentae*⁽³⁰⁾, hipertensión inducida por la gestación⁽³⁰⁾, parto pretérmino e incremento en la mortalidad perinatal⁽³⁵⁾, estas pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar tiroiditis postparto.

A largo plazo, los hijos de las pacientes con anticuerpos positivos pueden tener disminución en el crecimiento neonatal, comparados con controles pareados y disminución significativa en la función cognoscitiva, respecto a los controles⁽³¹⁾.

El hipotiroidismo debe ser corregido antes de la gestación, el 80% de las pacientes hipotiroideas gestantes requiere un incremento de la dosis que varía entre 25 y 50%, durante el primer trimestre; el incremento es individual y el control se hace a los 30 ó 40 días⁽³¹⁾, con TSH y T4 libre; se recomienda mantener un nivel de TSH menor a 2,5 $\mu\text{UI/mL}$, en el primer trimestre⁽³⁰⁾, o menor de 3 $\mu\text{UI/mL}$ en el segundo y el tercer trimestre⁽³⁰⁾. Después del parto, la mayoría de las pacientes requieren una disminución de la dosis de tiroxina.

El hipotiroidismo subclínico se ha asociado a efectos adversos en la madre y el recién nacido, incluso, parece estar asociado a efectos cognitivos a largo plazo⁽³⁶⁾; el tratamiento con tiroxina mejora el resultado obstétrico pero no se ha demostrado que modifique el desarrollo neurológico a largo plazo; sin embargo, los beneficios potenciales pueden superar a los riesgos, por lo que se recomienda la administración de tiroxina^(30,36) en las pacientes que están buscando gestación y durante la gestación.

El hipotiroidismo clínico se asocia a complicaciones obstétricas⁽³⁰⁾ (aborto, anemia, preeclampsia, *abruptio placentae* y hemorragia postparto) y fetales (síndrome de membrana hialina, incremento en la muerte fetal y perinatal, nacimiento prematuro y bajo peso al nacer), el tratamiento disminuye las complicaciones.

Cuando se ajusta la dosis de la hormona tiroidea es importante evitar cambios grandes en la dosis; usualmente, se aumenta o disminuye la dosis en 25 mcg; la tiroxina se administra preferencialmente en ayunas, sin embargo, en las pacientes con hiperémesis gravídica, se puede administrar en la noche, lejos de las comidas.

Es importante recordar que algunos medicamentos de uso común en la gestación, como el sucralfato, el hidróxido de aluminio, el carbonato de calcio y el sulfato ferroso, pueden disminuir la absorción de la levotiroxina⁽³⁰⁾ el fenobarbital aumenta el aclaramiento de las hormonas tiroideas, la difenilfenitoína, los salicilatos, las sulfonilúreas, el diazepam, la furosemida y los glucocorticoides aumentan los niveles de la hormona tiroidea libre al disminuir la unión de las hormonas tiroideas a la globulina transportadora y a la albúmina; se recomienda administrar el sulfato ferroso por lo menos cuatro horas después de administrar la tiroxina

Hipertiroidismo

La principal causa de hipertiroidismo es la enfermedad de Graves, que tiende a mejorar durante la gestación, en el tercer trimestre se pueden suspender los medicamentos antitiroideos en 30% de las pacientes⁽³⁷⁾. Otras causas de hipertiroidismo incluyen el adenoma tóxico, el bocio multinodular tóxico, el hipertiroidismo *factitio*, la tiroiditis postparto y suspender los antitiroideos por el solo hecho de iniciar la gestación.

Si la paciente tiene historia de enfermedad de Graves y tiene una gestación después de suspender los antitiroideos, el riesgo relativo (RR) de reaparición es de 4,2 (IC 95% 1,31-13,7)⁽³⁷⁾; en general, se recomienda tratamiento definitivo previo a la gestación, sobre todo, en pacientes que no pueden tener seguimiento cercano o de difícil control, con altas dosis de antitiroideos, recidiva a pesar de la yodoterapia y cuando hay efectos adversos graves de los antitiroideos. En las pacientes que han recibido yodoterapia, hay que esperar por lo menos seis meses antes de la gestación, para evitar el compromiso de la glándula tiroidea fetal⁽³⁸⁾.

Cuando el hipertiroidismo es leve, puede pasar inadvertido, el diagnóstico se hace por la sintomatología de la paciente y por el laboratorio (TSH indetectable, T4 libre elevado); el hipertiroidismo gestacional no inmune ocurre en el 2 a 3% de las pacientes; se ha descrito el hipertiroidismo asociado a la hiperémesis gravídica, con náuseas, vómito severo, disminución en el peso, deshidratación, cetonuria, bocio y taquicardia (que usualmente es el único síntoma de hipertiroidismo), aparece entre la sexta y la novena semana de gestación, se correlaciona con los valores de HCG e inversamente con los valores de TSH, se encuentra incremento de T4 total, T3 y T4 libres y TSH suprimida en el 66% de los casos; la paciente se deja en observación, el cuadro es autolimitado, el manejo es sintomático, generalmente no se requieren medicamentos antitiroideos y el cuadro clínico se resuelve espontáneamente alrededor de las 20 semanas.

La enfermedad de Graves compromete el estado fetal con taquicardia, bocio, restricción del crecimiento intrauterino, visceromegalia, adenopatías, craneosinostosis, edad ósea avanzada e hipertensión pulmonar y recién nacidos prematuros, pequeños para la edad gestacional, mortinatos y con anomalías congénitas; en la madre, aumenta la incidencia de nacimiento pretérmino, preeclampsia, falla cardíaca congestiva con compromiso hemodinámico que no se normaliza a pesar de normalizar el estado tiroideo, infecciones, *abruptio placentae*, parto pretérmino y ruptura prematura de membranas⁽³¹⁾.

En las pacientes con antecedente de enfermedad de Graves, que han recibido manejo quirúrgico, médico o con yodoterapia, antes de la gestación y con antecedente de hipertiroidismo neonatal, se ha descrito el hipertiroidismo fetal aislado, incluso, si las maternales están hipotiroideas, porque a pesar de la ablación tiroidea, en las pacientes con anticuerpos positivos, hay paso placentario de anticuerpos estimuladores del receptor, producidos por la madre, que estimulan la glándula tiroidea fetal.

El feto se debe evaluar con monitoría fetal y ecografía, incluyendo ecografía tiroidea con Doppler; es aconsejable mantener las hormonas tiroideas en el límite superior para evitar el hipotiroidismo fetal, si la T4 libre o total están en el tercio medio o inferior de la normalidad y si el bocio es inactivo (Doppler), se debe descartar hipotiroidismo fetal y sobretratamiento con antitiroideos; si el hipertiroidismo fetal es aislado, puede ser tratado administrando a la madre una combinación de antitiroideos con tiroxina; sin embargo, la experiencia con esta terapia es limitada; ocasionalmente, se requiere la administración de digitálicos.

El 1% de los neonatos puede tener hipertiroidismo con vómito, diarrea, fiebre, diaforesis, eritema, ictericia, colestasis, trombocitopenia, poliadenopatías, anormalidades de la función hepática, taquicardia generalmente sinusal, ocasionalmente arritmia que puede llevar a falla cardíaca, taquipnea (si hay falla cardíaca o hipertensión pulmonar), mirada fija, lagofthalmos, exoftalmos, bocio, hepatoesplenomegalia, hiperexcitabilidad, ganancia inadecuada de peso a pesar de la ingesta, ginecomastia y alteración en la maduración esquelética (fontanelas pequeñas).

El hipertiroidismo neonatal generalmente es una forma inmune transitoria, puede ser temprano o tardío, de acuerdo con el tipo de anticuerpos (predominio de anticuerpos estimuladores o bloqueadores del receptor), es necesario repetir las pruebas cada tres días hasta la estabilización del paciente.

La enfermedad de Graves se exagera y su manejo se dificulta cuando hay hiperémesis gravídica, antecedente de cardiopatía materna,

colestasis del embarazo, preeclampsia severa, síndrome de Hellp, co-riomnionitis y cirugía (cesárea, laparotomía).

Si la paciente tiene historia de enfermedad de Graves y no requiere antitiroideos, se hace control prenatal de rutina y ecografía a las 22 y 32 semanas, incluyendo ecografía tiroidea; en estas pacientes, la función tiroidea se adapta normalmente a la gestación; en las pacientes con enfermedad de Graves activa, es importante realizar una curva de crecimiento fetal, incluyendo una ecografía de detalle entre las 14 y las 20 semanas, posteriormente una ecografía mensual, que debe incluir la maduración ósea fetal (centro femoral distal a las 32 semanas de gestación), el tamaño de la glándula tiroidea (perímetro y circunferencia) y un perfil biofísico apenas esté indicado; se recomienda la monitoría fetal periódica, la aplicación rutinaria de esteroides y si es posible, utilizar la dosis mínima de antitiroideos o suspenderlos en el último trimestre⁽³⁹⁾.

El tratamiento médico se realiza con la mínima dosis de antitiroideos, se recomienda mantener la T4 libre en el tercio superior del rango normal, recordando que las dosis adecuadas para la madre pueden ser excesivas para el feto^(34,37) incluso, las pacientes con hipertiroidismo subclínico no requieren tratamiento, por el riesgo de hipotiroidismo fetal.

La respuesta inicial del propiltiouracilo (PTU) y el metimazol (15 mg) es muy similar, pero los efectos adversos y la incidencia de leucopenia y hepatotoxicidad (elevación de las transaminasas al doble del rango normal) son mayores con el PTU. El metimazol atraviesa la placenta con facilidad, se asocia a defectos ectodérmicos, atresia esofágica, fístula traqueoesofágica y aplasia cutis congénita, por lo que está contraindicado en el periodo de la organogénesis^(38,39). La FDA y la *Endocrine Society* restringen la utilización del PTU al primer trimestre, para evitar las anomalías congénitas asociadas al metimazol durante la organogénesis (<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>); y en las pacientes intolerantes o alérgicas al metimazol; si se escoge esta medicación, la paciente debe ser monitorizada estrechamente para signos y síntomas de lesión hepática, especialmente durante los primeros seis meses de iniciada la terapia; desde 1969 fueron reportados a la FDA 32 casos de lesión hepática con PTU, 22 en adultos con 12 muertes y cinco trasplantes hepáticos y 10 en niños con una muerte y seis trasplantes; también hay cinco reportes de toxicidad hepática del metimazol.

Se sugiere cambiar a PTU antes de la concepción o al iniciar la gestación, está indicado en hipertiroidismo moderado a severo, se inician 100 mg cada ocho horas, se realiza control mensual con T4 libre, hasta estabilizar a la paciente, manteniendo la T4 libre en el límite superior;

la dosis máxima es de 600 a 800 mg/día, el propiltiouracilo se debe suspender si la TSH y la T4 libre son normales^(34,36).

Entre los efectos adversos mayores de las tionamidas (metimazol y PTU en nuestro medio) se han descrito agranulocitosis, trombocitopenia, necrosis hepática aguda, hepatitis colestásica, vasculitis (disfunción renal aguda, úlceras en piel, síntomas respiratorios), hemorragia pulmonar y un síndrome similar al LES, que aunque son idiosincráticas, es importante evaluar a la paciente al iniciar el tratamiento y hacer evaluaciones periódicas de CH y pruebas hepáticas; si hay complicaciones de la gestación, como la preeclampsia, la paciente puede tener alteraciones similares (disfunción renal y hepática, trombocitopenia); si la paciente tiene compromiso hepático (hepatitis colestásica de la gestación, síndrome Hellp), renal o hematológico, podría ser necesario considerar otro manejo, incluso el quirúrgico⁽⁴⁰⁾. La recomendación actual es en el primer trimestre usar el PTU y después hacer el cambio a metimazol⁽³⁸⁾.

Los betabloqueadores disminuyen la producción de T3, se deben utilizar con precaución durante la gestación, sobre todo si hay historia de broncoespasmo, bloqueo cardíaco y prolapso válvula mitral; pueden producir muerte súbita materna o fetal, restricción del crecimiento intrauterino, oligohidramnios, *abruptio* e hipoglucemia neonatal; los betabloqueadores se deben utilizar el menor tiempo posible, monitoreando la frecuencia cardíaca materna y fetal, manteniendo la frecuencia cardíaca materna alrededor de 90; durante la lactancia pueden afectar la frecuencia cardíaca del recién nacido y producir hipoglucemia.

Una de las complicaciones más graves del hipertiroidismo es la tormenta tiroidea que puede ser precipitada por la gestación, la infección, el parto, la cirugía (legrado, ectópico, cesárea), la inducción anestésica, el trauma, los medios de contraste, la hipoglucemia, la palpación fuerte de la tiroides, la terapia con yodo radioactivo, la cetoacidosis diabética, el tromboembolismo venoso, la enfermedad cerebrovascular, la eclampsia y el estrés emocional, incluyendo el estrés postparto.

La tormenta tiroidea compromete la temperatura, con disfunción del centro regulador, tiene efectos en el sistema nervioso central (agitación, delirio, psicosis, letargia, convulsiones y coma); disfunción hepatogastrointestinal (diarrea, náuseas, vómito, dolor abdominal e ictericia); disfunción cardiovascular (taquicardia, falla cardíaca congestiva, fibrilación auricular, dolor precordial y edema de miembros inferiores). La clasificación de Burch y Wartofsky⁽⁴¹⁾ es útil para el enfoque inicial de la paciente y decidir su manejo en UCI.

La tiroidectomía puede ser considerada en pacientes con hepatopatía previa, antecedentes personales o familiares de hepatotoxicidad o aplasia medular con anticuerpos antitiroideos en la paciente o en la

familia cercana, intolerancia a esos medicamentos, pérdida progresiva de la visión, altas dosis de antitiroideos, PTU > 600 mg/día o metimazol > 40 mg/día, sin respuesta, paciente no adherente a la terapia, hipertiroidismo incontrolable, bocios grandes con obstrucción o compresión. Debe tenerse en cuenta que la tiroidectomía puede mejorar el estado materno pero no el fetal, pues persisten los anticuerpos; en las pacientes con cirugía previa puede haber edema laríngeo recurrente. El momento ideal de la cirugía parece ser el segundo trimestre de la gestación.

Tiroiditis postparto

Es una disfunción tiroidea transitoria o permanente, implica una fase aguda de inflamación autoinmune de la tiroides que ocurre en el primer año después de los abortos o del nacimiento, tiene una prevalencia de 5 – 7%, se asocia a anticuerpos antiperoxidasa positivos (30 a 52%).

Tiene una fase tirotóxica seguida de una fase hipotiroidea; generalmente, la fase tirotóxica ocurre entre el primer y el sexto mes postparto, seguida de una fase hipotiroidea que aparece generalmente entre el cuarto y el octavo mes, el 40% de las pacientes puede presentar únicamente tirotoxicosis, el 40%, hipotiroidismo, mientras un 20% puede presentar tirotoxicosis; seguida de hipotiroidismo, con incremento en el riesgo de la aparición posterior de hipotiroidismo definitivo en los siguientes 5-10 años e incremento en la enfermedad cardiovascular; entre 75 y 90% puede retornar al estado eutiroideo después de un año; en las pacientes que no disminuyen el peso después de la gestación es importante descartar tiroiditis postparto e hipotiroidismo.