

TIROIDES Y EMBARAZO

Hospital Clínic | Hospital Sant Joan de Déu | Universitat de Barcelona.

1. INTRODUCCIÓN

Las alteraciones tiroideas son la segunda causa de complicaciones endocrinológicas durante el embarazo después de la diabetes.

1.1 Fisiopatología

Durante la gestación la glándula tiroidea incrementa la producción de hormonas en un 40-100% para cubrir las necesidades maternas y fetales. Este hecho se traduce, por una parte, en la necesidad de incrementar el aporte de yodo (aproximadamente un 50%) y, por otra, en una hiperplasia glandular (principalmente en el tercer trimestre) y un aumento de vascularización de la glándula. No obstante, dicho crecimiento tiroideo no es significativo por lo que ante la aparición de cualquier bocio durante la gestación es obligado su estudio.

La tiroxina materna es importante para el desarrollo del cerebro fetal, sobretodo antes del inicio del funcionamiento de la glándula tiroidea fetal (empieza a concentrar yodo y a sintetizar hormona tiroidea a partir de la semana 12, alcanzando control hipofisario mediante la TSH en la semana 20). Posteriormente continuará siendo relevante, pues la tiroxina materna contribuye a un 30% de tiroxina en suero fetal a término.

Un aspecto fisiológico importante a tener en cuenta son los cambios gestacionales que experimentan las diferentes hormonas implicadas en el funcionalismo tiroideo y el paso transplacentario de las mismas, así como de las distintas medicaciones que se emplean en el tratamiento de las enfermedades tiroideas:

β -HCG: comparte secuencia α con LH, FSH y TSH. Esto explica que la HCG posea actividad tirotrópica intrínseca por lo que sus niveles séricos elevados estimulan la glándula tiroidea. Dicha estimulación de la glándula tiroidea se traduce en aumento de la tiroxina libre, la cual, mediante feedback negativo, inhibe la secreción de la TSH y la TRH. Hay que tener en cuenta que la HCG alcanza cifras máximas en las primeras 12 semanas de gestación por lo que la actividad de la tirotropina en etapas tempranas de la gestación disminuye más de un 80%. Pasado el primer trimestre, los niveles de TSH vuelven a sus niveles basales y progresivamente se elevan en el tercer trimestre debido al crecimiento de la placenta y a la producción placentaria de deiodinasa. Es por este motivo que los valores de referencia de la TSH durante la gestación varían con

PROTOCOLO: TIROIDES Y EMBARAZO

respeto a la población no gestante.

TSH materna: no atraviesa la placenta.

TRH: no aumenta durante la gestación, pero puede atravesar la placenta y estimular hipófisis fetal.

TBG: aumenta al inicio de la gestación hasta hallar su punto máximo a la semana 20, estabilizándose entonces y manteniéndose durante el resto de gestación en valores casi dos veces mayores a los basales.

T4 libre: alcanza cifras máximas con niveles de HCG, luego se normaliza. Sólo pequeñas fracciones atraviesan la placenta.

T3: se incrementa hasta la semana 18 para estabilizarse posteriormente. Sólo pequeñas fracciones atraviesan la placenta.

Yodo, anticuerpos anti-TSI o TRAb, TGBII: atraviesan la placenta.

Tionamidas (Metimazol y Propiltiouracilo): atraviesan la placenta.

β-bloqueantes adrenérgicos: atraviesan la placenta.

Levotiroxina: atraviesa la placenta.

1.2 Valores de normalidad de las hormonas tiroideas

Hemos de tener en cuenta que, como se ha explicado anteriormente, durante la gestación los niveles de las hormonas tiroideas se ven alterados.

Los rangos de normalidad de las hormonas tiroideas durante la gestación varían en función de la zona geográfica y la etnia. En nuestra población gestante tomaremos como referencia valores de TSH 0,1-4,0 mU/L. Los valores de normalidad de la tiroxina libre (T4L) son los mismos que para la población no gestante: 9,1-25,0 pmol/L. El momento óptimo para su determinación en la gestación es entre la semana 7-12 (preferiblemente entre las semanas 9-11). Debemos tener en cuenta que en las gestaciones múltiples el descenso de la TSH será mayor, debido a unas concentraciones más elevadas de bHCG que en las gestaciones únicas.

1.3 Prevención de la deficiencia de Yodo

La deficiencia de yodo durante la gestación se ha relacionado con aumento de abortos, mortalidad fetal y perinatal, bajo peso al nacer y alteraciones en el neurodesarrollo.

Durante el embarazo se debe aumentar la ingesta de yodo para que el tiroides materno pueda aumentar la síntesis de hormonas y el tiroides fetal pueda producirlas.

PROTOCOLO: TIROIDES Y EMBARAZO

A pesar del uso creciente de sal yodada, durante el embarazo esto no es suficiente para cubrir los requerimientos de yodo de la madre y el feto con el fin de alcanzar una adecuada síntesis de hormonas tiroideas. En el periodo preconcepcional y durante el embarazo y la lactancia los requerimientos de yodo son de 250 µg/día, por lo que se aconseja la suplementación con yoduro potásico a dosis de 200 µg/24h (300 µg/24h en el caso de gestación múltiple), a excepción de las mujeres con hipertiroidismo conocido o cuando exista la certeza de un adecuado aporte de yodo (consumo de sal yodada y 2-3 raciones de lácteos al día durante al menos el último año).

Cabe destacar que la dosis no debe de ser superior a 600 µg/24h en ningún caso.

1.4 Cribado de disfunción tiroidea

Desde las sociedades científicas más reconocidas como la American Thyroid Association (ATA), la Endocrine Society o el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) se recomienda el cribado selectivo según los factores de riesgo de disfunción tiroidea recogidos en la Tabla 1,

Tabla 1: Factores de riesgo para disfunción tiroidea:

Clínica de hipotiroidismo o hipertiroidismo
Antecedentes de disfunción tiroidea, bocio, cirugía o ablación del tiroides
Portadoras de anticuerpos antitiroideos u otras enfermedades autoinmunes
Diabetes tipo 1 u otras enfermedades autoinmunes
Radioterapia previa sobre cabeza o cuello
Mujeres en tratamiento con amiodarona, litio o expuestas a contrastes yodados radiológicos en las 6 semanas anteriores
Gestantes de zonas con déficit de yodo moderado o severo
Infertilidad, antecedente de pérdida gestacional o parto pretérmino
Obesidad mórbida ($IMC \geq 40 \text{ Kg/m}^2$)
Historia familiar de disfunción tiroidea
Edad materna > 30 años
Embarazo múltiple previo

Sin embargo, dadas las características de nuestra población, en nuestro centro recomendamos el cribado universal mediante la determinación de TSH coincidiendo con la analítica de primer trimestre (semanas 7-12). En la Figura 1 se muestra el algoritmo diagnóstico según el resultado de la TSH.

PROTOCOLO: TIROIDES Y EMBARAZO

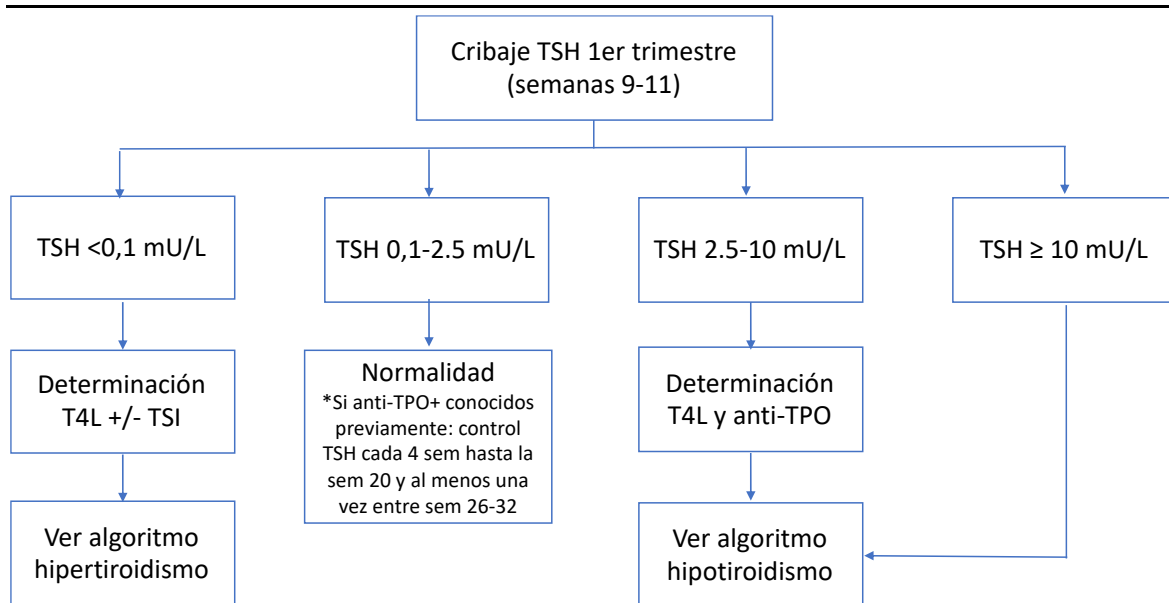


Figura 1: Cribado de disfunción tiroidea en la gestación.

2. HIPOTIROIDISMO

El hipotiroidismo clínico complica entre 0.2 y 1% de los embarazos. Se caracteriza por un incremento de los niveles de TSH y una disminución de los niveles de T4 libre (T4L).

El hipotiroidismo se caracteriza por presentar una clínica inespecífica e inconstante, consecuencia de una reducción de la actividad metabólica. Algunos de estos síntomas clínicos son indistinguibles de algunos de los síntomas y signos asociados al embarazo como cansancio, estreñimiento, calambres musculares e incremento de peso. Otros síntomas característicos del hipotiroidismo son: intolerancia al frío, edema, síndrome del túnel carpiano, piel seca y caída del cabello. Se estima que un tercio de las gestantes con hipotiroidismo tiene los síntomas clásicos, otro tercio tiene clínica moderada y el resto de las pacientes están asintomáticas, a pesar de existir una alteración funcional evidente.

La presencia de un bocio es un hallazgo inconstante en gestantes con hipotiroidismo, siendo más frecuente su presencia en mujeres con Tiroiditis de Hashimoto o en mujeres con deficiencia de yodo. Aunque en el embarazo normal, hasta un 30% de las gestantes pueden presentarlo, ante el hallazgo de un bocio significativo o la presencia de nódulos tiroideos está indicado su estudio y se remitirá al endocrinólogo, igual que en la paciente no gestante.

2.1 Efectos gestacionales

Cerca del 70% de mujeres con hipotiroidismo no tratado presentan ciclos anovulatorios y, consecuentemente, reducción de la fertilidad.

El hipotiroidismo manifiesto se ha asociado a un incremento del riesgo gestacional con el consiguiente incremento de la morbilidad perinatal:

PROTOCOLO: TIROIDES Y EMBARAZO

- Pérdidas gestacionales (20%)
- alteraciones estructurales (20%)
- Hipertensión y preeclampsia (44%)
- Anemia (33%)
- Desprendimiento de placenta (20%)
- Hemorragia postparto (20%)
- Bajo peso fetal al nacer (30%)
- Parto pretérmino y amenaza de parto pretérmino
- Distrés respiratorio neonatal
- Alteración en el neurodesarrollo con puntuaciones inferiores en los tests de inteligencia infantiles

Todos estos efectos adversos graves parecen desaparecer o, en todo caso, disminuir si se lleva a cabo un buen control y tratamiento de la enfermedad, sobretudo si éstos se inician ya desde el primer trimestre. Es por ello por lo que se recomienda identificar a la paciente hipotiroidea en la primera visita obstétrica (ya sea preconcepcional o en el diagnóstico del embarazo).

2.2 Etiología

- Tiroiditis de Hashimoto (o tiroiditis linfocitaria crónica): es un hipotiroidismo de causa autoinmunitaria (Ac antiperoxidasa (anti-TPO) positivos casi en el 100% y Ac antitiroglobulina (anti-TG) positivos en el 50-70% de las pacientes) con una prevalencia en mujeres de edad genésica del 8-10%. Es la primera causa de hipotiroidismo clínico en gestantes. Suele presentarse en mujeres de edad media y, aunque lo más frecuente es que éstas permanezcan eutiroideas (75-80%), pueden presentar hipotiroidismo junto a un bocio indoloro. En ocasiones se produce un hipertiroidismo inicial autolimitado (hashitoxicosis) que la gran mayoría de las veces no precisa tratamiento por su carácter transitorio; en caso de que persista el hipertiroidismo hay que descartar asociación de tiroiditis de Hashimoto con enfermedad de Graves. La prevalencia de hipotiroidismo fetal en mujeres con tiroiditis de Hashimoto es de 1 de cada 180000 neonatos, ya que los anticuerpos antitiroideos raramente cruzan la barrera placentaria.
- Hipotiroidismo secundario a tratamiento ablativo (quirúrgico o farmacológico): es la segunda causa de hipotiroidismo en mujeres en edad reproductiva.
- Fármacos:
 - a) Antitiroideos: litio, tionamidas (metimazol, carbimazol, propiltiouracilo), yoduros.
 - b) Amiodarona: puede producir tanto hipo como hipertiroidismo. Inhibe la conversión

PROTOCOLO: TIROIDES Y EMBARAZO

de T4 a T3 y puede interferir en la acción de la T3.

- c) Inductores enzimáticos: fenitoína, fenobarbital, rifampicina, carbamazepina. Aceleran el aclaramiento hepático de la tiroxina.
- d) Sulfato ferroso, sucralfato, colestiramina, hidróxido de aluminio: alteración en la absorción intestinal de levotiroxina.
- e) Inmunomoduladores: interleukina 2, interferones.
- Déficit de yodo: el aporte adecuado de yodo es indispensable para un correcto desarrollo neurológico fetal, iniciado poco después de la concepción. De esta manera, según el grado de déficit de yodo éste puede dejar secuelas que van desde alteración intelectual o bocio fetal hasta espina bífida. Esta causa de hipotiroidismo tiene especial importancia en zonas endémicas de déficit de yodo y en población de riesgo (Tabla 2).
- Otras causas: tiroiditis aguda (supurativa, piógena o bacteriana), tiroiditis subaguda dolorosa (granulomatosa, de células gigantes o De Quervain), tiroiditis silente indolora o linfocitaria transitoria (tiroiditis posparto).

2.3 Diagnóstico

Análíticamente el hipotiroidismo primario materno se define por un aumento de la TSH sérica. Cuando encontramos una TSH elevada debemos determinar la T4 libre para clasificar a la gestante como hipotiroidismo clínico, si está disminuida, o hipotiroidismo subclínico si persiste normal.

Las pacientes eutiroideas con anticuerpos antitiroideos positivos conocidos previamente a la gestación tienen mayor riesgo de evolucionar a un hipotiroidismo clínico durante el embarazo o a desarrollar una tiroiditis posparto, por lo que en estos casos se aconseja realizar determinaciones de TSH cada 4 semanas hasta la semana 16-20 y, como mínimo, una determinación más entre la semana 26 y 32 y finalmente una revaloración de la función tiroidea durante el postparto.

2.4 Manejo clínico

2.5.1 Hipotiroidismo clínico

En las pacientes con hipotiroidismo clínico pregestacional es importante el consejo preconcepcional de la función tiroidea ajustando el tratamiento con levotiroxina hasta alcanzar unos niveles de TSH < 2,5 mUI/L.

La dosis de levotiroxina se ajustará según la etiología del hipotiroidismo y de los niveles preconcepciones del TSH:

- TSH preconcepcional 2,5-4,0 mUI/L

PROTOCOLO: TIROIDES Y EMBARAZO

Hipotiroidismo primario: aumentar entre un 25-30% la dosis de levotiroxina (doblar dosis 2 día por semana)

Hipotiroidismo por ablación: aumentar entre un 40-45% la dosis de levotiroxina (doblar dosis 3 días por semana)

- TSH preconcepcional < 1.2 mU/L: no modificar la dosis.

Si el hipotiroidismo clínico se diagnostica durante el embarazo (Figura 2), es deseable normalizar la función tiroidea lo más rápidamente posible. La dosis de levotiroxina debe ajustarse para alcanzar y mantener unas concentraciones de TSH en suero inferiores a 2,5 mU/L.

La dosis de levotiroxina se calculará según los niveles de TSH:

- TSH < 10 mU/L: levotiroxina a dosis altas (2,3 µg/kg/24h, que suele corresponder a unos 150 µg/24h) durante la primera semana con el objetivo de normalizar la función tiroidea cuanto antes. Posteriormente se deberá reducir la dosis a 1,6 µg/kg/24h
- TSH > 10 mU/L: se iniciará pauta de levotiroxina a dosis superiores (incluso hasta el doble) con el objetivo de normalizar cuanto antes el depósito extratiroideo de tiroxina

El seguimiento mediante determinación de TSH se realizará cada 4 semanas hasta la semana 20 y, como mínimo, una vez entre la semana 26 y 32 y ajustar la dosis de levotiroxina en función de los resultados. Después de modificar la dosis de levotiroxina se hará un control a las 4 semanas.

2.5.2 Hipotiroidismo subclínico

El hipotiroidismo subclínico se define como un nivel de TSH sérica elevada en presencia de un nivel de T4 libre normal. La prevalencia de hipotiroidismo subclínico en el embarazo ha sido estimada en 2-5%. El hipotiroidismo subclínico es poco probable que progrese a hipotiroidismo clínico durante el embarazo en mujeres por lo demás sanas. A pesar de ello, a este grupo de gestantes se les realizará un perfil tiroideo (TSH y T4L) en cada trimestre para descartar la progresión a hipotiroidismo clínico. El hipotiroidismo subclínico se ha asociado a un mayor riesgo de complicaciones materno-fetales y a problemas neurocognitivos en el recién nacido.

Se iniciará tratamiento con levotiroxina en los siguientes casos (Figura 2):

- TSH > 10 mU/L: tratamiento como el hipotiroidismo clínico (ver apartado anterior)
- TSH > 2,5 mU/L con anticuerpos anti-TPO positivos: tratamiento con dosis de levotiroxina 1,2 µg/Kg/24h
- TSH > 4,0 mU/L y antecedente de infertilidad previa, abortos de repetición, pérdidas gestacionales o parto pretérmino: tratamiento con dosis de levotiroxina 1,4 µg/Kg/24h

PROTOCOLO: TIROIDES Y EMBARAZO

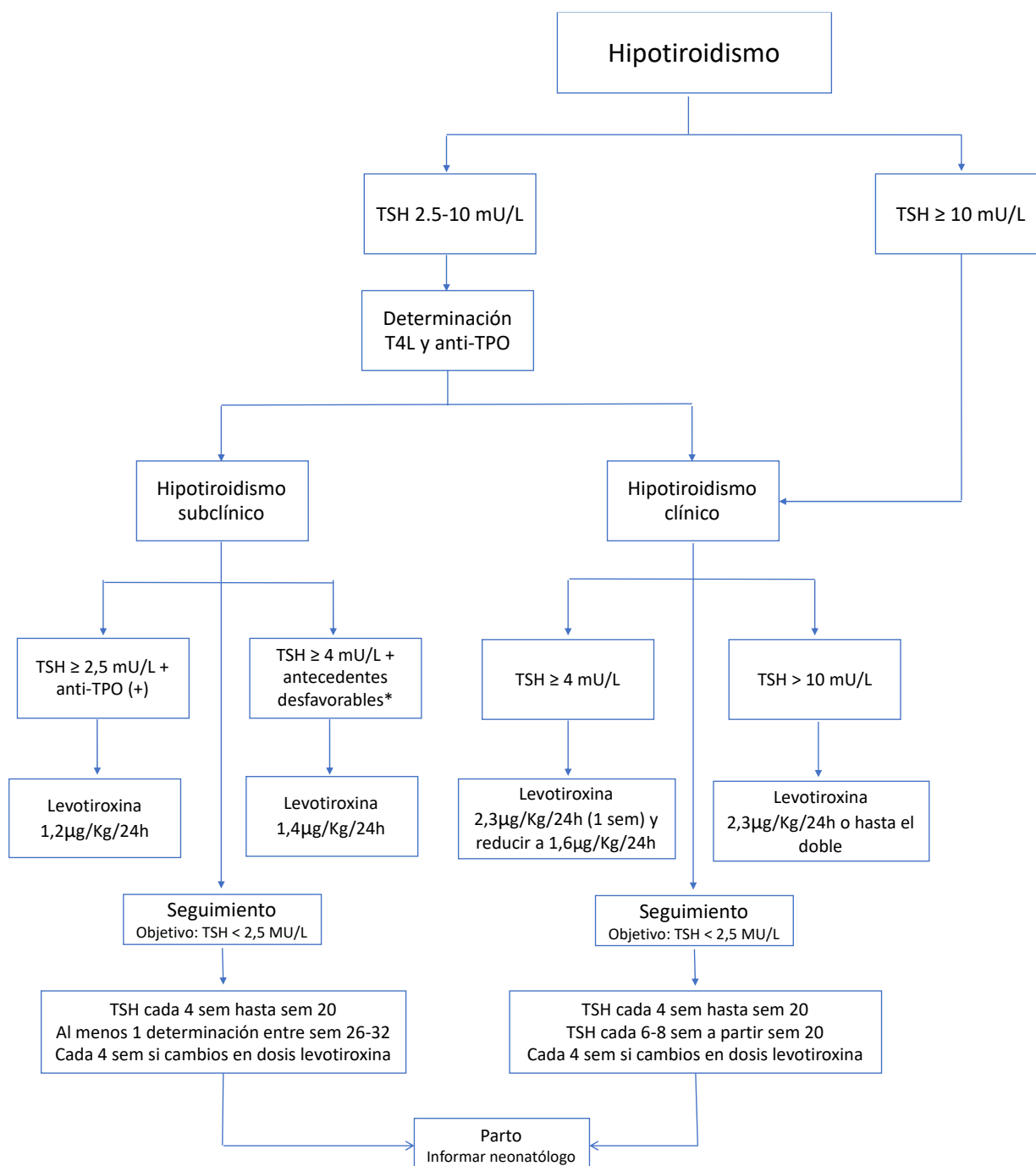


Figura 2: Manejo del hipotiroidismo diagnosticado en la gestación

2.5.3 Hipotiroidinemia:

La hipotiroidinemia se define por la presencia de una TSH normal junto con una T4L baja. No está aclarado el mecanismo por el que se produce una disminución de la T4L sin una respuesta de la TSH. Se ha apuntado que la deficiencia de yodo podría tener un papel importante en su desarrollo, otras causas que se asocian son la obesidad o la exposición a contaminantes ambientales.

PROTOCOLO: TIROIDES Y EMBARAZO

La evidencia disponible parece mostrar una asociación entre la hipotiroxinemia y el desarrollo cognitivo de la descendencia, con efectos inciertos sobre la prematuridad y el bajo peso al nacer.

Sin embargo, no existen estudios que hayan demostrado algún beneficio en el tratamiento de la hipotiroxinemia materna con levotiroxina, por lo que, aparte de la suplementación adecuada con yodo, no se aconseja su tratamiento.

2.5.4 Pacientes eutiroides con anticuerpos positivos

Las pacientes eutiroides pero con anticuerpos antitiroideos positivos conocidos previamente a la gestación tienen mayor riesgo de evolucionar a un hipotiroidismo clínico durante el embarazo o a desarrollar una tiroiditis postparto, por lo que se aconsejan determinaciones de TSH cada 4 semanas hasta la semana 16-20 y, como mínimo, una determinación más entre la semana 26 y 32 además de una revaloración de la función tiroidea durante el postparto.

2.5.5 Recomendaciones generales del tratamiento con levotiroxina

En los casos en los que se ha de aumentar la dosis de hormona, ésta se hará por incrementos de 25-50 µg.

Se aconseja que la administración de levotiroxina se realice en ayunas y se espere un mínimo de 30 minutos para la ingesta. Además, es recomendable separar la toma de levotiroxina unas 4-6h de la toma de sulfato ferroso, carbonato cálcico o hidróxido de aluminio, ya que disminuyen la absorción de levotiroxina.

2.5 Parto

No existen riesgos especiales durante el parto.

Se ha de comunicar a los neonatólogos sobre la existencia de disfunción tiroidea durante la gestación, especialmente aquellos casos con anticuerpos positivos.

2.6 Postparto y lactancia

En todas las mujeres que realicen lactancia materna se aconseja un aporte diario de 250 µg de yodo. En los casos en que no se pueda asegurar mediante la dieta, se indicará la suplementación diaria con 200 µg de yodo.

Una vez se ha producido el parto, el tratamiento con levotiroxina se ajustará de la siguiente forma:

- Hipotiroidismo clínico
 - Pregestacional: levotiroxina a dosis pregestacional (en la tiroiditis de Hashimoto dosis pregestacional +20%)

PROTOCOLO: TIROIDES Y EMBARAZO

- Diagnosticado durante la gestación: 2/3 de la dosis de levotiroxina al final de la gestación (en la tiroiditis de Hashimoto sumar un 20% más de dosis)
 - Hipotiroidismo subclínico
 - Con anticuerpos antitiroideos negativos:
 - Tratamiento gestacional con 25 µg levotiroxina: suspender
 - Tratamiento gestacional con 50 µg levotiroxina: reducir a 25 µg/día
 - Tratamiento gestacional con 75-100 µg levotiroxina: reducir a 50 µg/día
 - Tratamiento gestacional con >100 µg levotiroxina: reducir 25 µg cada semana hasta llegar a 50 µg/día
 - Con anticuerpos antitiroideos positivos: reducir a la mitad la dosis levotiroxina alcanzada al final de la gestación
 - TSH pregestación normal y anticuerpos antitiroideos positivos: suspender levotiroxina
- En todas las pacientes se deberá revalorar los niveles de TSH en la visita de cuarentena.

3. HIPERTIROIDISMO

Durante el embarazo, el hipertiroidismo clínico se define como un estado de hipermetabolismo caracterizado por unos niveles de TSH en suero inferiores al rango de referencia específico de cada trimestre junto con niveles elevados de T3, T4 o ambos.

El hipertiroidismo subclínico, por otro lado, se caracteriza por niveles de TSH en suero inferiores al rango de referencia específico de cada trimestre y niveles normales de T4 libre y T3.

La prevalencia de hipertiroidismo en la gestación es baja, oscilando entre 0.1% y 4%. Sus causas más frecuentes en la gestación son el hipertiroidismo gestacional, transitorio o mediado por hCG y el hipertiroidismo autoinmune o enfermedad de Graves. Existen otras causas no autoinmunes y muy poco frecuentes como el bocio multinodular tóxico, el adenoma tóxico, el cáncer de tiroides y el hipertiroidismo iatrogénico (litio, iodo, amiodarona) que deberán tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial,

3.1 Clínica materna

El cuadro clínico del hipertiroidismo se caracteriza por una hiperactividad generalizada: nerviosismo, insomnio, temblor, taquicardia, palpitaciones, aumento del número de deposiciones, hipertensión arterial, aumento de la sudoración, intolerancia al calor, pérdida ponderal, onicolisis, miopatía proximal y linfadenopatía. En la enfermedad de Graves puede observarse además exoftalmos y una dermatopatía característica (mixedema pretibial).

PROTOCOLO: TIROIDES Y EMBARAZO

3.2 Efectos sobre la gestación

El hipertiroidismo subclínico y el hipertiroidismo gestacional no se han asociado a malos resultados maternos ni fetales, por lo que es recomendable su seguimiento pero no el tratamiento con fármacos antitiroideos.

Por el contrario, el hipertiroidismo clínico, sobre todo en los casos con mal control metabólico y en los casos con niveles altos de anticuerpos estimulantes del tiroides (TSI), se han asociado a:

- Complicaciones maternas: preeclampsia y/o eclampsia, insuficiencia cardíaca congestiva y crisis tirotóxica
- Complicaciones fetales: restricción de crecimiento fetal, parto prematuro no espontáneo, taquicardia e hipertiroidismo fetal (signos fetales de hipertiroidismo en 0,01% gestaciones si anticuerpos TRAb>3 veces la normalidad), pérdidas gestacionales, éxitus fetal y DPPNI
- Complicaciones neonatales: mayor riesgo de epilepsia, síndrome de hiperactividad o déficit de atención

Es importante el correcto diagnóstico diferencial, ya que el hipertiroidismo clínico requiere una derivación inmediata al endocrinólogo para un abordaje multidisciplinar.

3.3 Etiología

- Hipertiroidismo gestacional

La causa más frecuente de hipertiroidismo en la primera mitad del embarazo es el hipertiroidismo gestacional (0.8-3% de las gestaciones). Se trata de un estado transitorio secundario a la elevación de la hCG.

Se caracteriza por presentar una T4L elevada junto con una TSH disminuida o suprimida con marcadores de autoinmunidad negativos. Habitualmente se asocia a hiperemesis gravídica y/o a aquellas condiciones que se asocian a niveles elevados de hCG como la gestación múltiple, la mola hidatiforme o el coriocarcinoma. Típicamente es menos severo que la enfermedad de Graves y es la causa principal del hipertiroidismo subclínico en gestantes. No suele precisar tratamiento antitiroideo dado que los niveles hormonales tienden a normalizarse en el segundo trimestre.

Dado que los niveles de hCG se correlacionan positivamente con la severidad de las náuseas y vómitos, el hipertiroidismo gestacional raramente se presenta en gestantes sin náuseas y vómitos intensos.

El hipertiroidismo gestacional es por definición autolimitado, no estando indicado el tratamiento con fármacos antitiroideos.

El tratamiento no difiere del de la hiperémesis gravídica: líquidos y electrolitos

PROTOCOLO: TIROIDES Y EMBARAZO

endovenosos y antieméticos.

En aquellos casos en que persistan niveles suprimidos de TSH después de semana 16 de gestación y se haya descartado una enfermedad de Graves, se remitirá a la paciente a endocrinología.

- Enfermedad de Graves (hipertiroidismo autoinmune)

Se presenta en su forma clínica en el 0.2-0.7% de las gestantes y de forma subclínica en un 0.6%. Es causa de hipertiroidismo autoinmune y representa el 95% de los hipertiroidismos no gestacionales y que pueden asociar exoftalmos y/o bocio como signos más característicos. Los anticuerpos estimulantes del receptor de la TSH (anti-TSI, también denominados anti-TRAb (Thyroid receptor antibodies)) son positivos, pudiendo presentar también positividad para anticuerpos antiperoxidasa (anti-TPO) en un 75- 80% de los casos. Puede detectarse por primera vez durante la gestación, o formar parte de la historia clínica de la paciente. Suele ser menos severa en las fases más tardías del embarazo debido a la reducción de anti-TSI o por cambios en estos anticuerpos. Los signos más característicos son el bocio, la oftalmopatía y los anticuerpos positivos.

La sintomatología puede confundirse con signos o síntomas típicos del embarazo normal, pero en caso de sintomatología hipertiroides o signos sospechosos como el bocio o exoftalmos, deberá estudiarse mediante pruebas de laboratorio que incluyan un perfil tiroideo y un estudio inmunológico.

La monitorización de anticuerpos anti-TSI en gestantes con enfermedad de Graves, es útil para identificar aquellas gestaciones con mayor riesgo de hipertiroidismo fetal o neonatal.

- Hipertiroidismo de causa no autoinmune (muy poco frecuente): bocio multinodular tóxico, adenoma tóxico, tiroiditis subaguda, adenoma hipofisario secretor de TSH, struma ovarii, metástasis funcionales de cáncer de tiroides, mutaciones germinales del receptor de TSH.

3.4 Diagnóstico diferencial

En las pacientes diagnosticadas de hipertiroidismo, la historia clínica de la paciente (antecedente de bocio, antecedentes familiares o gestacionales), la clínica actual y los anticuerpos anti-TSI nos permitirán establecer el diagnóstico diferencial entre el hipertiroidismo transitorio y la enfermedad de Graves (Tabla 3).

No existe suficiente evidencia para justificar la realización de una ecografía tiroidea para su diagnóstico diferencial. La gammagrafía tiroidea no debería realizarse durante la gestación.

PROTOCOLO: TIROIDES Y EMBARAZO

Tabla 3. Diagnóstico diferencial entre hipertiroidismo gestacional y Enfermedad de Graves.

Signos y síntomas	Enfermedad de Graves	Tirotoxicosis gestacional
Síntomas pregestacionales	++	-
Síntomas en gestación	+ / +++	- / +
Náuseas/vómitos	- / +	++++
Bocio/oftalmopatía	+	-
Anti-TPO/TRAb	+	-
TT3/TT4 ratio	>20	<20

3.5 Manejo clínico

Las mujeres con hipertiroidismo deberán ser siempre evaluadas conjuntamente con endocrinología, dado el riesgo de yatrogenia que supone la introducción de un tratamiento antitiroideo no apropiado y las posibles complicaciones en caso de no iniciar el tratamiento cuando esté indicado (Figura 3).

Figura 3: Manejo de la gestante con diagnóstico de hipertiroidismo

3.5.1 Control preconcepcional

Lo idóneo es establecer el diagnóstico y el tratamiento antes de la gestación. Esto permite el uso de isótopos radiactivos en su diagnóstico y el tratamiento con yodo131 y/o cirugía con menor riesgo. Los resultados gestacionales son mejores con tratamiento y normalización previos al embarazo que cuando se tratan inicialmente durante la gestación.

El momento óptimo para el embarazo es cuando se haya conseguido una función tiroidea normal. Por tanto, se aconseja el control pregestacional de toda mujer con enfermedad de Graves, recomendándose el uso de anticonceptivos hasta el control de la enfermedad.

3.5.2 Fármacos

– Antitiroideos (ATD)

- **Propiltiouracilo (PTU).** Es el tratamiento de elección en el período pregestacional y durante la gestación, dada su menor teratogenicidad (especialmente durante las semanas 6-10 de gestación) en comparación con el metimazol. Aún así, se asocia a quistes faciales y cervicales, y a anomalías del tracto urinario (en varones). Su principal efecto adverso es la toxicidad hepática. La equivalencia aproximada MMZ/PTU es de 1/20. Dosis inicial de 100-600 mg/día dividido en 2-3 tomas debido a su corta vida media (dosis

PROTOCOLO: TIROIDES Y EMBARAZO

habituales de 200-400 mg/día).

- **Metimazol (MMZ).** Contraindicado en la gestación por su teratogenicidad en primer trimestre. La embriopatía por MMZ (2-4% de recién nacidos) asocia aplasia cutis, atresia de coanas y esófago, facies dismórfica, defectos de pared, del sistema urinario y defectos del tabique interventricular. Efectos secundarios: Los más frecuentes son las reacciones alérgicas como el rash cutáneo. Mas raras (<1%), aunque potencialmente graves, son la aparición de agranulocitosis (generalmente durante los primeros 3 meses de tratamiento) y fallo hepático (especialmente con el uso del PTU, siendo la tercera causa de trasplante hepático por uso de fármacos).

Debido a que el PTU atraviesa la placenta, para evitar efectos deletéreos sobre el feto, el objetivo debe ser mantener unos niveles de T4L justo en el límite superior de la normalidad utilizando la mínima dosis posible de fármacos antitiroideos. Para ello se debe medir la T4L y la TSH cada 2-4 semanas al inicio del tratamiento y cada 4-6 semanas cuando la paciente esté eutiroides.

Siempre que sea posible, se considerará la opción de retirar la medicación antitiroidea en mujeres con deseo gestacional o al inicio del embarazo. En el primer trimestre de gestación, algunas mujeres con enfermedad de Graves experimentan una exacerbación de los síntomas. Posteriormente, en el segundo y tercer trimestre, se produce una cierta inmunotolerancia y en el 30-40% de los casos puede llegar a suprimirse la medicación antitiroidea. Para suspender el tratamiento, hay una serie de factores que predicen una retirada exitosa de la medicación de manera preconcepcional o en primer trimestre:

- Bajas dosis de fármaco
- Anticuerpos anti-TSI en niveles bajos o indetectables
- Niveles normales de TSH
- Tratamiento con fármacos antitiroideos durante más de 6 meses
- No evidencia de oftalmopatía
- Ausencia de bocio

En estos casos, se deberá monitorizar la función tiroidea (TSH y T4L) cada 2 semanas en el primer trimestre y cada 2-4 semanas en el segundo y tercer trimestre. Si la retirada se hace pregestacional, deberá realizarse seguimiento durante 2 meses para confirmar la estabilidad antes de recomendar la gestación.

PROTOCOLO: TIROIDES Y EMBARAZO

- **Beta-bloqueantes:** Se utilizan como fármacos asociados para el control de los síntomas por hipermetabolismo hasta que las pacientes llegan al estado eutiroideo con los fármacos ATD. Su uso prolongado más allá de las 2-6 semanas puede conllevar restricción de crecimiento fetal, bradicardia fetal o hipoglucemia neonatal. El más utilizado es el propranolol a dosis de 10-40 mg/6-8 horas.

Debe evitarse el uso de atenolol por su asociación a la restricción de crecimiento fetal.

3.5.3 Tratamiento ablativo

- ¹³¹I. No debe administrarse en una gestante o paciente que busca gestación. En caso que suceda de forma inadvertida (no conocimiento de la gestación, inicio de la gestación post-tratamiento inmediato), existe riesgo de radiación fetal, y de destrucción del tiroides en caso de haber sobrepasado la semana 12. A pesar de ello, no existe suficiente evidencia que permita recomendar firmemente la interrupción de la gestación en estos casos. Se recomienda evitar el embarazo hasta pasados 6 meses del tratamiento.
- **Tiroidectomía.** Debería valorarse en caso de enfermedad de Graves y:
 - a) Reacción adversa severa o alergias al tratamiento antitiroideo
 - b) Requerimiento de altas dosis de ATD de forma persistente (> 450mg/día PTU)
 - c) Paciente que no cumple tratamiento y presente hipertiroidismo descontrolado
 - d) En caso de ser necesaria el mejor momento para realizarse es el segundo trimestre

A las mujeres tratadas con yodo radioactivo o tiroidectomía por enfermedad de Graves antes del embarazo **deben investigarse la presencia de anticuerpos anti-TSI durante el embarazo**, a pesar de que clínicamente presenten un hipotiroidismo.

3.5.4 Seguimiento anticuerpos antitiroideos

Dado que los anticuerpos anti-TSI (TRAb) atraviesan libremente la placenta y pueden actuar sobre la glándula tiroidea fetal (0.01% de las gestaciones) se evaluarán en diferentes momentos (Figura 3):

- Determinación al inicio de la gestación:

Historia de enfermedad de Graves tratada con ablación (quirúrgica o farmacológica)

Gestante con enfermedad de Graves y tratamiento con ATD

PROTOCOLO: TIROIDES Y EMBARAZO

- Determinación a las 18-22 semanas de gestación:

Gestante que requiere inicio de tratamiento con ATD durante la gestación

Gestante con anticuerpos anti-TSI positivos al inicio de la gestación

- Determinación a las 30-34 semanas:

Gestante con anticuerpos anti-TSI positivos a las 18-22 semanas de gestación

Gestante con tratamiento ATD en 3er trimestre

En el caso de hipertiroidismo con anti-TSI negativos, no será necesaria su nueva determinación.

3.5.5 Crisis tirotóxica

Ocurre en un 1% de los hipertiroidismos y tiene un 25% de mortalidad por lo que se trata de una emergencia médica. Aparece principalmente con sintomatología de hipermetabolismo severo con fiebre alta, taquicardia desproporcionada, agitación, convulsiones, vómitos y diarreas, arritmia cardíaca. El tratamiento de ataque consiste en:

- Dosis de carga inicial: PTU 600-800mg oral.
- Dosis de mantenimiento: PTU 150-200mg/4-6h oral
- Dexametasona 2mg/6h i.v o i.m. Total de 4 dosis
- Propranolol 20-80mg/4-6 h oral o 1-2 mg/5 min i.v hasta máximo de 6 mg. Posteriormente 1-10mg/4h i.v
- Fenobarbital 30-60mg/6-8h oral para acelerar la metabolización de la hormona tiroidea.
- A las 2 horas del tratamiento con PTU iniciar solución saturada de yoduro potásico 2-5 gotas/8h o bien yoduro sódico 0.5-1.0 mg/8h vía i.v.
- Traslado a UCI para control, seguimiento y tratamiento de mantenimiento posterior.

3.6 Control fetal

El hipertiroidismo materno puede afectar al feto a través de tres vías:

- Por el incremento del riesgo de diferentes patologías gestacionales en pacientes no tratadas.
- Por paso de transplacentario de los anticuerpos anti-TSI, con capacidad de estimular el tiroides fetal y producir un hipertiroidismo fetal.
- Por paso transplacentario de los fármacos antitiroideos, con capacidad de producir un hipotiroidismo fetal.

PROTOCOLO: TIROIDES Y EMBARAZO

Los recién nacidos de madres con historia previa o enfermedad de Graves durante la gestación tienen una incidencia de hipertiroidismo neonatal del 1-5%, y se asocia a un incremento de morbilidad fetal y neonatal si no se hace un diagnóstico y manejo adecuados.

3.6.1 Seguimiento ecográfico:

Debido al riesgo teratogénico, debe realizarse un despistaje precoz de alteraciones morfológicas fetales y un seguimiento ecográfico seriado.

Además, el bienestar fetal puede verse comprometido especialmente en las siguientes situaciones:

- Presencia de anticuerpos antitiroideos elevados (incremento ≥ 3 veces el límite alto de la normalidad)
- Hipertiroidismo mal controlado
- Hipertiroidismo de causa no autoinmune: nódulos tiroideos únicos o múltiples con actividad autónoma
- Preeclampsia asociada

En estos casos se recomienda iniciar el control ecográfico fetal entre la semana 18-22 de gestación, y posteriormente cada 4-6 semanas o antes si se considera clínicamente necesario, para la detección de signos de hipertiroidismo fetal:

- Taquicardia fetal (FCF > 160 lpm durante 10 minutos)
- Restricción de crecimiento fetal
- Oligo/polihidramnios
- Presencia de bocio fetal (signo más precoz de disfunción tiroidea fetal)
- Maduración ósea acelerada (detección entre las 30-32 semanas)
- Signos de fallo cardíaco y/o hydrops fetal

3.6.2 Conducta ante la detección de un bocio fetal:

Un paso fundamental delante de la presencia de un bocio fetal es conocer si se trata de un bocio hipertiroidico o hipotiroideo ya que el tratamiento será sustancialmente diferente. Para realizar este diagnóstico disponemos de métodos no invasivos y métodos invasivos.

Métodos no invasivos:

- RCTG: la taquicardia fetal va a favor de un hipertiroidismo
- Doppler tiroideo: un patrón periférico sugiere hipotiroidismo, mientras que un patrón central se relaciona con hipertiroidismo.
- Valoración de la madurez ósea fetal: aceleración de la madurez en el hipertiroidismo.

Métodos invasivos: solo en casos en que la madre presente anticuerpos antitiroideos positivos, esté en tratamiento con fármacos ATD y con los métodos no invasivos no se pueda llegar a un diagnóstico del tipo de bocio que presenta el feto estará indicado realizar una cordocentesis para estudio hormonal fetal.

3.6.3 Tratamiento del bocio fetal:

- Bocio hipertiroides: Si existe sospecha de bocio hipertiroides fetal en pacientes aun no tratadas, deberán iniciarse tratamiento con fármacos antitiroideos. En caso de que la madre ya esté en tratamiento, se incrementará la dosis de PTU. Si la madre desarrolla un hipotiroidismo (más frecuente en mujeres que han realizado tratamiento con I^{131}) como consecuencia del tratamiento, se administrará levotiroxina (única indicación de tratamiento combinado).
- Bocio hipotiroideo: Delante de un bocio hipotiroideo la única alternativa es la administración de levotiroxina directamente en el compartimento fetal. Esta administración se realizará preferentemente vía intraamniótica, reservando la vía intravascular (cordocentesis) para aquellos casos de bocios que condicionen un problema en la deglución fetal (polihidramnios).

3.7 Parto

No existen riesgos especiales y las exacerbaciones suelen ser más frecuentes tras el parto. Los neonatos de madres con enfermedad de Graves precisarán controles analíticos para descartar disfunción tiroidea, por lo que se ha de informar a los neonatólogos y se solicitarán anticuerpos anti-TSI (TRAb) en sangre de cordón umbilical. La determinación de TSH y T4L no está indicada porque no permite predecir el desarrollo del hipertiroidismo neonatal. En los recién nacido con anticuerpos anti-TSI en sangre de cordón, se recomienda el estudio de la función tiroidea entre el 3er-5º día de vida.

3.8 Postparto y lactancia

En el posparto también se precisan controles seriados del perfil tiroideo (TSH y T4L) ya que en la Enfermedad de Graves puede existir una exacerbación de la enfermedad (especialmente entre los 4-12 meses postparto). Incluso se han descrito nuevos brotes tras el parto en enfermedad de Graves en principio curada.

El metimazol a dosis < 20 mg/día y en 2ª línea el propiltiouracilo a dosis < 450 mg/día se consideran seguros en la lactancia; se recomienda administrarlos en dosis divididas y después de las tomas.

4. TIROIDITIS POSTPARTO

Se define como la aparición de una disfunción tiroidea autoinmune, anti-TPO (90%) o anti-TG en el primer año tras un parto en una mujer que previamente era eutiroidea. Se presenta en el 5% de las mujeres sin historia previa de disfunción tiroidea y en mayor medida en pacientes con enfermedades autoinmunes previas como diabetes tipo I (15-20%), LES (14%) o síndrome de Sjögren.

Además se asocia a un 44% de las pacientes con enfermedad de Graves, por lo que en estas pacientes se recomienda la determinación de TSH y T4 a los 3 y 6 meses posparto.

El riesgo de recurrencia en los siguientes embarazos es del 70%. Cuanto más elevados son los anti-TPO, sobre todo al inicio de la gestación, más riesgo existe de desarrollar una tiroiditis postparto.

Sus formas de presentación son las siguientes:

- Forma clásica (20%): se presenta en dos fases, una primera fase hipertiroides por destrucción de la glándula, muchas veces asintomática que se presenta en los primeros 2-6 meses postparto y en la que deberá hacerse el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Graves, y otra segunda fase hipotiroides que se presenta entre el 3º y 8º mes, más sintomática.
- Hipertiroidismo aislado (30%): síntomas de tirotoxicosis, requiere diagnóstico diferencial con la enfermedad de Graves.
- Hipotiroidismo aislado (50%): suele debutar a los 3-8 meses postparto. Se debe hacer diagnóstico diferencial con la depresión postparto tardía.

El tratamiento en fase hipertiroides es sintomático con betabloqueantes (propanolol o metoprolol) si se precisa, ya que los fármacos antitiroideos no son efectivos dada la fisiopatología de la tiroiditis. En la fase de hipotiroidismo si la TSH >10 mUI/L se recomienda iniciar levotiroxina y mantenerla durante 6-12 meses.

Pasado un año las pacientes suelen volver a niveles normales de TSH y T4L, aunque entre un 10-50% van a desarrollar hipotiroidismo permanente en los próximos 2-10 años. Se aconseja el screening anual mediante determinación de TSH en pacientes con riesgo aumentado de desarrollar hipotiroidismo permanente: multiparidad, mayor severidad de hipotiroidismo inicial, títulos altos de anticuerpos antitiroideos (sobre todo anti-TPO), edad materna avanzada, historia de abortos, hipoecogenicidad tiroidea por ecografía.

PROTOCOLO: TIROIDES Y EMBARAZO

Responsables del protocolo: Servicio Endocrinología y Nutrición Servicio Medicina Materno-Fetal	I. Vinagre L. Almeida, F.Migliorelli, C.Murillo
Fecha del protocolo y actualizaciones:	23/09/2017
Última actualización:	11/07/2025
Próxima actualización:	11/07/2029
Código Hospital Clínic:	MMF-84-2017
Código Sant Joan de Deu:	A-OBS-PC-0024-01