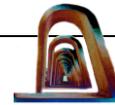


Monografía
Postgrado de Ginecotocología



UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA ORIENTAL DEL URUGUAY
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL DE CLÍNICAS “DR. MANUEL QUINTELA”

Clínica Ginecotológica “B”
Prof. Dr. Washington Lauría Morgades

DISTIROIDISMOS Y SU MANEJO
DURANTE LA GRAVIDEZ

Monografía
Postgrado de Ginecotocología
Tercer año – 2019 / 2020

Dra. Florencia Feldman Martínez.
Residente de Ginecotocología.

Índice

1. Introducción e importancia del tema.
2. Epidemiología.
3. Fisiología tiroidea durante la gravidez.
4. Hipertiroidismo durante el embarazo.
 - 4.1. Diagnóstico de hipertiroidismo durante el embarazo.
 - 4.2. Etiologías del hipertiroidismo durante la gestación y su manejo clínico.
 - 4.2.1. Tirotoxicosis gestacional transitoria
 - 4.2.2. Enfermedad de Graves
 - 4.2.3. Tiroiditis.
 - 4.2.4. Bocio multinodular tóxico.
 - 4.2.5. Adenoma tóxico
 - 4.2.6. Tirotoxicosis facticia.
5. Hipotiroidismo durante el embarazo.
 - 5.1. Diagnóstico de hipotiroidismo.
 - 5.2. Etiologías del hipotiroidismo durante la gestación.
 - 5.3. Complicaciones materno-feto-neonatales.
 - 5.4. Tratamiento y seguimiento.
6. Conclusiones.
7. Bibliografía.

DISTIROIDISMOS Y MANEJO DURANTE LA GRAVIDEZ

1. Introducción e importancia del tema.

Los distiroidismos son una patología frecuente en mujeres jóvenes en edad reproductiva, su frecuencia puede ser alrededor del 10% de acuerdo con diferentes series. A su vez, la disfunción tiroidea es la segunda causa más frecuente de complicaciones endocrinológicas durante el embarazo, después de la diabetes, que además se asocia a importantes complicaciones maternas, fetales y neonatales (1) (2).

Durante la gestación las hormonas tiroideas maternas desempeñan un papel crucial en el desarrollo del feto y de la placenta, fundamentalmente en el primer trimestre. Debido a que el embarazo propiamente dicho afecta la función tiroidea, incluso las mujeres que están bien controladas antes del embarazo, pueden descontrolarse, requiriendo de un monitoreo continuo y ajustes (1).

La importancia del tema radica en afrontar los retos que plantea dicha patología, y sus posibles consecuencias tanto durante el embarazo, parto y puerperio, así como también sobre el neonato, apostando a la detección en forma precoz y realizar tratamiento y seguimiento adecuado. Conociendo que, en estas pacientes, es de fundamental importancia una correcta planificación familiar y adecuado asesoramiento preconcepcional para prevenir posibles complicaciones y lograr una correcta adherencia al tratamiento.

2. Epidemiología.

Como ya se mencionó los distiroidismos son una patología frecuente en mujeres en edad fértil y la segunda endocrinopatía más frecuente en pacientes embarazadas.

La disfunción tiroidea con aumento de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) ocurre en un 2-3% de las gestantes con niveles adecuados de yodo (3). Un tercio de estas mujeres tienen hipotiroidismo clínico y dos tercios hipotiroidismo subclínico; la prevalencia de estas alteraciones es

más elevada en zonas deficientes de yodo. Por otro lado, el hipertiroidismo materno ocurre solo en el 0,1-0,4% de los embarazos (4).

Tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo maternos diagnosticados y tratados por primera vez durante o después del embarazo se asocian con déficit de atención y trastornos de espectro autista. Los beneficios de realizar estudio de función tiroidea a todas las mujeres embarazadas son objeto de controversia. La Australian Endocrine Surgeons (AES) y la American Thyroid Association (ATA) recomiendan el cribado en mujeres embarazadas con factores de riesgo pregestacional como son: historia de enfermedad previa o cirugía tiroides, antecedentes familiares de distiroidismos, presencia de bocio, anticuerpos antitiroideos positivos, síntomas de hipotiroidismo o hipertiroidismo, enfermedades autoinmunes y/o abortos o partos prematuros previos (5). Se recomienda la determinación de TSH antes de la semana 10 de embarazo. En el caso de encontrar una TSH elevada, medir tiroxina (T4) libre y anticuerpos antiperoxidasa (anti-TPO). Si las concentraciones de TSH son elevadas y los anti-TPO negativos, se determinan los anticuerpos antitiroglobulina (anti-Tg) y se puede considerar realizar una ecografía de tiroides (4)

3. Fisiología tiroidea durante la gravidez.

Para comprender los cambios de la fisiología tiroidea durante el embarazo, primero debemos conocer la fisiología normal del eje hormonal. Recordemos que la endocrinología generalmente se basa en ejes o ciclos los cuales integran tanto estructuras encefálicas como órganos periféricos de toda la economía del ser humano, se podría decir que la mayoría de los ejes integran tres estructuras básicas: el hipotálamo, la hipófisis y el o los órganos blancos (6).

El hipotálamo es el encargado de liberar hacia el sistema porta-hipofisiario, péptidos que estimulan ciertos receptores específicos de membrana en las células hipofisarias. Por otro lado, la hipófisis es la glándula maestra, que recibe los estímulos provenientes del hipotálamo e inicia la secreción de péptidos, los cuales viajan por medio de la circulación periférica hasta sus órganos diana. Y por último, el o los órganos blanco incluyen múltiples órganos como la tiroides, glándulas adrenales o gónadas, estos tienen la función de producir sus hormonas correspondientes, estas a su vez tiene efecto en

Monografía
Postgrado de Ginecología

órganos distantes (efecto endocrino), así como efectos en hipófisis e hipotálamo, haciendo una retroalimentación negativa y manteniendo el eje en control (6).

Al hablar propiamente del eje tiroideo tenemos que seguir el mismo orden comentado anteriormente, el eje inicia a nivel del hipotálamo este secreta la hormona liberadora de tirotrópina (TRH), este péptido se une al receptor de membrana en los tirotrofos ubicados en la adenohipófisis, estos a su vez inician la producción de TSH la cual es una glicoproteína conformada por una subunidad alfa y beta, este péptido es transportado por el torrente sanguíneo hasta llegar a las células foliculares en la tiroides produciendo aumento de captación de yodo por medio del transportador de yodo (NIS), aumento de la función de la peroxidasa tiroidea (TPO), con el resultado final de aumento de producción de hormona tiroidea. La hormona tiroidea juega un papel predominante en la diferenciación de ciertos tejidos, también ayuda en el balance metabólico del cuerpo, y esto lo logra por la unión de la hormona tiroidea a los receptores beta del núcleo celular, de esta manera induce cambios en las células expuestas a la hormona, también estas hormonas se transportan hasta el encéfalo y actúan a nivel de la hipófisis e hipotálamo disminuyendo la secreción de TSH y TRH respectivamente (6).

El producto de secreción más importante de la tiroides es la T4. La mayor parte de la T4 circulante es convertida a triyodotironina (T3) en los tejidos periféricos. La T3 y T4 son transportadas en la circulación periférica unida a la globulina transportadora de tiroxina (TBG), transtiterina (antes prealbumina) y la albumina. Menos del 0.05% de T4 plasmática y menos de 0.5% de T3 no están unidas a proteínas transportadoras y son capaces de actuar en los tejidos directamente (7). Por lo que encontramos dos denominaciones: hormona total (hormona tiroidea unida a la TBG más la fracción libre) y hormona libre (medición de la fracción libre la cual es metabólicamente activa) (6). En la **Tabla 1** se observan los valores normales de dichas hormonas en pacientes no embarazadas.

Tabla 1. Valores normales de las pruebas de función tiroidea en pacientes no embarazadas (6)

| | |
|----------|---------------|
| TSH | 0,4-5,5μUI/ml |
| T4 TOTAL | 4,5-12,6ug/dl |
| T3 TOTAL | 80-180ng/dl |
| T4 LIBRE | 0,7-1,8 ng/dl |
| T3 LIBRE | 0,2-0,5 ng/dl |

Monografía
Postgrado de Ginecología

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 y, por otra, en una hiperplasia glandular y un aumento de vascularización de la glándula. No obstante, dicho crecimiento de la glándula tiroidea no es significativo, por lo que ante la aparición de cualquier bocio durante la gestación es mandatorio su estudio (2).

Como recién se mencionó, los requerimientos de yodo durante el embarazo se incrementan. Los requerimientos basales de yodo de una persona normal rondan los 150 ug/día, durante el embarazo suceden ciertos cambios en el metabolismo de este mineral que resultan en un balance negativo del mismo, estos cambios son: aumento de la depuración renal de yodo, aumento del catabolismo de hormona tiroidea por la desyodasa placentaria y pérdida de yodo en la lactancia. Por todos estos mecanismos, la organización mundial de la salud recomienda una ingesta de yodo mayor a 250 ug/día en las embarazadas (6).

Continuando con las hormonas tiroideas, la tiroxina materna es importante para el desarrollo cerebral fetal, sobre todo 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 al término del embarazo (2).

Un aspecto fisiológico importante para tener en cuenta son los cambios gestacionales que experimentan las diferentes hormonas implicadas en el funcionamiento tiroideo y el paso transplacentario de las mismas, así como, de las distintas medicaciones que se emplean en el tratamiento de las enfermedades tiroideas (2).

Por un lado, se conoce que la hormona gonadotrófica coriónica humana (HCG) comparte la secuencia alfa con la TSH, la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimuladora de folículos (FSH), lo que explica que la HCG posea actividad tirotrópica intrínseca y que sus niveles séricos elevados estimulen 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 de

Monografía
Postgrado de Ginecología

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%. Es por este motivo que los valores de referencia de la TSH durante la gestación varían con respecto a la población no gestante, estando disminuidos por influencia de la HCG (2). En el embarazo un nivel de TSH de 0.1 se considera normal por los cambios anteriormente explicados, conforme el embarazo progresa los niveles de HCG disminuyen y los de TSH aumentan (6).

Por otro lado, la concentración elevada de estrógenos durante el embarazo aumenta la producción de TBG por medio del hígado, al mismo tiempo hay una disminución de la depuración de la proteína, aumentando su vida media. Estos cambios generan que la fracción libre de hormona tiroidea disminuya dando como resultado un aumento de la secreción de T4 y T3 por la glándula. El resultado final expresado en las pruebas de función tiroidea sería el siguiente: TSH normal, T4 y T3 total aumentadas y T4 y T3 libre normal en una paciente asintomática (6).

A su vez, se conoce que la TSH materna no atraviesa la placenta; la TRH no aumenta durante la gestación pero puede atravesar la placenta y estimular hipófisis fetal; la TBG aumenta al inicio de la gestación, como ya se mencionó, 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; la T4 libre alcanza cifras máximas con niveles de HCG, luego se normaliza y sólo pequeñas fracciones atraviesan la placenta y la T3 se incrementa hasta la semana 18 para estabilizarse posteriormente y sólo pequeñas fracciones atraviesan la placenta; por último, cabe destacar que el yodo y los anticuerpos anti-inmunoglobulina estimulante de tiroides (TSI), TGBII, así como también la levotiroxina, las tionamidas (Metimazol y Propiltiouracilo) y los B-bloqueantes adrenérgicos atraviesan la placenta (2).

Por todo lo mencionado, los valores normales de la función tiroidea difieren entre pacientes embarazadas y la población normal y a su vez estos varían según el trimestre del embarazo. En la **Tabla 2** se expresan los valores normales de las pruebas tiroideas en cada uno de los trimestres del embarazo respecto a la población normal (6).

Monografía
Postgrado de Ginecología

Tabla 2. Valores de función tiroidea durante el embarazo en comparación a la población no embarazada (6).

| HORMONA | 1er TRIMESTRE | 2do TRIMESTRE | 3er TRIMESTRE |
|----------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| TSH | 0,1-2,5 μ UI/ml | 0,2-3,0 μ UI/ml | 0,3-3,0 μ UI/ml |
| T4 TOTAL | 1,5 por arriba del límite superior | 1,5 por arriba del límite superior | 1,5 por arriba del límite superior |
| T3 TOTAL | 1,5 por arriba del límite superior | 1,5 por arriba del límite superior | 1,5 por arriba del límite superior |
| T4 LIBRE | Normal | Normal | Normal |
| T3 LIBRE | Normal | Normal | Normal |

4. Hipertiroidismo durante el embarazo.

Como ya se menciona el hipertiroidismo materno ocurre solo en el 0,1-0,4% de los embarazos (4).

Durante el embarazo, el hipertiroidismo clínico se define como un estado de hipermetabolismo caracterizado por niveles de TSH en suero inferiores al rango de referencia específica 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 (2).

Es necesario hacer una distinción entre dos términos que se usan indistintamente, pero no obstante no son equivalentes: hipertiroidismo y tirotoxicosis. Por un lado, el hipertiroidismo se refiere a patologías tiroideas que producen un exceso de síntesis y secreción de hormona tiroidea por la propia glándula. El mejor ejemplo es el bocio difuso tóxico o enfermedad de Graves. Mientras que, por el otro lado, la tirotoxicosis se refiere a los cambios fisiopatológicos que se producen por el exceso de hormona tiroidea, independiente de su etiología. Ejemplos son los producidos por la tiroiditis subaguda, donde por un proceso inflamatorio se libera hormona tiroidea almacenada. Otro buen ejemplo es la iatrogenia por exceso de hormona tiroidea exógena. (8).

Las manifestaciones clínicas del hipertiroidismo durante el embarazo suelen estar enmascaradas, porque sus síntomas se solapan con los de la gestación. Ambos comparten síntomas y signos comunes debidos al hipermetabolismo y circulación hiperdinámica, responsables de la intolerancia al calor, las palpitaciones, el nerviosismo, la dificultad para ganar peso a pesar de mantener el apetito (especialmente en el primer trimestre) y la taquicardia en reposo (más de 90 latidos por minuto). Asimismo, se produce un aumento del volumen del tiroides por hiperplasia glandular (bocio), y la producción de hormonas tiroideas se incrementa un 50 % en relación con la del estado pregestacional (9).

Distiroidismos y manejo durante la gravidez.

4.1. Diagnóstico de hipertiroidismo durante el embarazo.

Las alteraciones fisiológicas de las pruebas funcionales ocasionadas por el hiperestrogenismo producen elevación de la TGB, que está implicada en el transporte de las dos terceras partes de la T4, por consiguiente, aumentan los niveles circulantes de T4 y T3 totales. Dado que la TBG presenta una mayor afinidad por la T4 que por la T3, las modificaciones de la TBG se relacionan más íntimamente con la T4 que con la T3. En el caso de la T4 total, su concentración aumenta hasta un 50 % en la semana 10 del embarazo y se mantiene constante hasta su finalización. Esta circunstancia tiene una especial relevancia a la hora de interpretar las determinaciones analíticas. Así pues, se recomienda multiplicar por 1,5 los valores mínimo y máximo del intervalo de normalidad utilizado en ausencia de gestación (5-12 µg/dL o 50-150 nmol/L), según valores de referencia del laboratorio, para establecer el nuevo intervalo de normalidad durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo, por tanto, la determinación de los niveles de T4 y T3 libres es el estudio diagnóstico confirmatorio (9).

En el embarazo normal existe una supresión de los niveles de la TSH a partir de la mitad del primer trimestre. Se considera que disminuye un 60-80 % en la semana 10, para después recuperarse de forma progresiva, aunque sin llegar al límite de la normalidad, hasta la finalización del embarazo. Esa disminución se debe a la homología estructural con la HCG y, concretamente, de la subunidad alfa. En el 2-3 % de los embarazos los efectos tirotrópicos de la HCG son importantes para producir un hipertiroidismo clínico (tirotoxicosis gravídica o gestacional transitoria) como se mencionará más adelante (9).

4.2. Etiología del hipertiroidismo durante la gestación y su manejo clínico

Se describen múltiples etiologías de hipertiroidismo durante la gestación. Dentro de estas encontramos el hipotiroidismo subclínico materno, la tirotoxicosis gestacional transitoria, las patologías tiroideas independientes de la gestación y las que surgen por aporte exógeno de la hormona como la tirotoxicosis facticia (4).

Por un lado, el hipertiroidismo subclínico materno combina la presencia de concentraciones de TSH por debajo de los límites adecuados para el trimestre de gestación con concentraciones normales de T4 y T3 libres. No requiere tratamiento ni se asocia con complicaciones obstétricas (4).

Por otro lado, la tirotoxicosis gestacional transitoria incluye una aserie de cuadros de hipertiroidismo que se originan por la propia gestación donde se encuentran: la hiperémesis gravídica, la gestación múltiple, hipertiroidismo trofoblástico por enfermedad trofoblástica gestacional, el hiperreactivo luteinalis y la hiperlactosis. Es probable que estos cuadros sean el resultado de la concentración alta de HCG que estimula el receptor de TSH y aumenta las hormonas tiroideas y, en general, no se asocia con complicaciones obstétricas (10).

Por último, encontramos las patologías que se originan fuera de la gestación y originan una hiperfunción tiroidea en el embarazo donde se incluye: la enfermedad de Graves, la tiroiditis, el bocio multinodular y adenoma tiroideo toxico (10).

4.2.1. Tirotoxicosis gestacional transitoria.

La causa más frecuente de hipertiroidismo en la primera mitad del embarazo es la tiroxicosis gestacional transitoria (0-3% de las gestaciones). Se trata de un estado transitorio, secundario a la elevación de la HCG. Se caracteriza por presentar niveles T4 libre elevada junto con una TSH disminuida o suprimida con marcadores de autoinmunidad negativos. Habitualmente se asocia a hiperémesis 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 por lo que un cuadro de hipertiroidismo que se prolongue más allá del primer trimestre nos debe hacer pensar en otra causa diferente a la tirotoxicosis gestacional transitoria (2).

Dado que los niveles de HCG se correlacionan positivamente con la severidad de las náuseas y vómitos, la tirotoxicosis gestacional transitoria raramente se presenta en gestantes sin náuseas y vómitos intensos (2).

Distiroidismos y manejo durante la gravidez.

Como ya se mencionó, la hiperémesis gravídica es una causa habitual y la más frecuente de la tiroxicosis gestacional transitoria presentándose en el 0.5%-10%/1000 de las embarazadas (11) . En el 30-60% cursan con aumento de T3 y T4 libres y supresión de TSH. Hay que tener en cuenta que estos casos típicamente se presentan en el primer trimestre de la gestación con vómitos, deshidratación, pérdida de por lo menos el 5% del peso corporal y cetonuria (12). Este cuadro remite antes de LA semana 18-20 de gestación por lo cual es suficiente el tratamiento sintomático con hidratación intravenosa, complejo vitamínico B para prevenir el riesgo raro de encefalopatía de Wernicke, así como también el uso de antieméticos (13). El mismo es un cuadro autolimitado y o existe evidencia de que el uso de drogas antitiroideas aporte beneficio y se desaconseja su uso (2).

4.2.2. Enfermedad de Graves-Basedow.

La enfermedad de Graves-Basedow se presenta en su forma clínica en el 0.1-0.4% de las gestantes y de forma subclínica en un 0.6%, es causa de hipertiroidismo autoinmune y representa el 80% de los hipertiroidismos no gestacionales y que pueden asociar exoftalmos y/o bocio como signos más característicos. Los anticuerpos estimulantes del tiroides (TSI), también denominados 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 TSI o por cambios en estos anticuerpos (2).

Etiopatogenia

En cuanto a su patogenia, la enfermedad de Graves se caracteriza por la presencia de anticuerpos contra el receptor de TSH (TRABS) en suero. Este anticuerpo se une al receptor de TSH y activa la adenilciclase induciendo el crecimiento de la glándula tiroides, aumentando su vascularización y ocasionando un aumento de la producción y secreción de hormona tiroidea. Los TRABS en pacientes con enfermedad de Graves son inmunoglobulinas estimuladoras del tiroides (TSI) y son específicos de la enfermedad. El 90 a 100% de los pacientes con enfermedad de Graves e hipertiroidismo no tratado presentan TRABS con actividad estimulante. Estos disminuyen con el tratamiento de la enfermedad, y cuando persisten, pueden predecir la recurrencia de esta (14).

Distiroidismos y manejo durante la gravidez.

Algunos autores han demostrado que, durante la gestación, al menos en algunos casos, existe un cambio en la actividad funcional de los anticuerpos dirigidos contra el receptor de TSH de estimuladora a inhibitoria o bloqueante (15). O sea que la gestación modularía las concentraciones de auto anticuerpos y el perfil funcional de los mismos. Esto implicaría que la enfermedad de Graves en la gestante no solo puede evolucionar a la normo función, sino que, incluso, puede llegar a la hipofunción debido a ese cambio de actividad estimuladora-bloqueante, como se ha descrito en algún caso (16). De esta manera vemos que la enfermedad de Graves es un proceso cambiante que exige una vigilancia periódica permanente, que no debe abandonarse, aunque se haya llegado a una situación de aparente remisión que no precise de fármacos antitiroideos.

Diagnóstico

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 hipertiroidea o signos sospechosos como el bocio o exoftalmos, deberá estudiarse mediante pruebas de laboratorio que incluyan un perfil tiroideo y un estudio inmunológico (2).

Dentro de las pruebas de laboratorio se solicitará un perfil tiroideo pudiéndose evidenciar una TSH prácticamente suprimida (menos de 0.01 mU/l), así como un aumento de las concentraciones séricas de T4 y/o T3, la concentración sérica de esta última, es proporcionalmente más alta que la de T4. Se solicitarán también anticuerpos antitiroideos, pudiéndose evidenciar una elevación de los mismos la cuales es específica de esta enfermedad y es un indicador muy útil de la actividad. La presencia elevada de los mismos en la mujer embarazada aumenta la probabilidad de aparición de tirotoxicosis neonatal en su hijo, ya que esta inmunoglobulina (subtipo IgG) atraviesa la barrera placentaria (2).

La American Thyroid Association, aconseja la determinación de anticuerpos estimulantes de tiroides en torno a la semana 20-24 en los siguientes casos: madre con hipertiroidismo activo, antecedentes de tratamiento con yodo 131, tiroidectomía previa, hipertiroidismo fetal o neonatal en embarazos previos, taquicardia fetal, restricción del crecimiento intrauterino, bocio fetal diagnosticado por ecografía y antecedente de enfermedad de Graves (17).

Monografía
Postgrado de Ginecología

Respecto a otras pruebas de laboratorio, la gammagrafía con yodo radioactivo o con tecnecio está contraindicada en el embarazo. La ecografía tiroidea es una prueba inocua y sencilla, ayuda al diagnóstico y evaluación posterior. Se observa una glándula tiroidea aumentada de tamaño difusa, con textura heterogénea y ecogenicidad parenquimatosa discretamente disminuida. Mediante la ecografía Doppler color se observa un incremento llamativo de la vascularización que se denomina “infierno tiroideo” y una velocidad pico sistólica de la arteria tiroidea elevada (superior a 60 cm/s) (18).

Otros estudios preclínicos fundamentales son el recuento leucocitario y pruebas de funcionalismo hepático antes de iniciar a terapia antitiroidea, debido a que el hipertiroidismo propiamente dicho puede también producir elevaciones de enzimas hepáticas y leucopenia (18).

Diagnostico diferencial con tirotoxicosis gestacional transitoria

En las pacientes diagnosticadas con hipertiroidismo, la historia clínica de la paciente (antecedente de bocio, antecedentes familiares o gestacionales), la clínica actual y los anticuerpos TSI nos permitirán establecer el diagnostico diferencial entre tirotoxicosis gestacional transitoria y enfermedad de Graves pudiéndose ver las principales diferencias en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Diagnóstico diferencial entre hipertiroidismo gestacional y enfermedad de Graves (2)

| | Enfermedad de Graves | Tirotoxicosis gestacional transitoria |
|---------------------------|-----------------------------|--|
| Síntomas pregestacionales | ++ | - |
| Síntomas en gestación | + / +++ | - / + |
| Nauseas/ vómitos | - / + | ++++ |
| Bocio/ oftalmopatía | + | - |
| Anti-TPO/TRab | + | - |
| T3/T4 ratio | >20 | <20 |

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la enfermedad de Graves serán controlar efectivamente la disfunción tiroidea durante el embarazo, parto y puerperio y proteger al feto de los efectos de la enfermedad y de los efectos colaterales del tratamiento médico. El fin no es llevar a la paciente a un estado de eutiroidismo sino a un hipertiroidismo subclínico (2). Para ello existen tres posibilidades terapéuticas: drogas antitiroideas, cirugía y yodo radioactivo. De estas 3 opciones, la administración de yodo radioactivo está contraindicada en la gestación por el riesgo de malformaciones (19).

Distiroidismos y manejo durante la gravidez.

Monografía
Postgrado de Ginecología

Con respecto al tratamiento médico, se cuenta con fármacos antitiroideos donde encontramos el propioliouracilo y los imidazoles. El propioliouracilo, se ha considerado clásicamente el tratamiento de elección frente a los imidazoles tales como metimazol y carbimazol hasta hace pocos años (20). Este concepto se basaba en ciertos trabajos que sugerían una mínima transferencia placentaria del primero en comparación con los segundos y a los efectos teratogénicos de estos últimos (21). Hoy en día se sabe que ambos fármacos antitiroideos atraviesan la placenta por lo cual existe la misma posibilidad de afectar al feto y producir hipotiroidismo fetal (20). Además, el papel de los imidazoles en la aparición en el feto de aplasia acutis, atresia coanal y esofágica junto a algunas otras malformaciones que globalmente se han conocido como “embriopatías por metimazol” ha sido muy debatido, atribuyéndose en algunos casos estas malformaciones al efecto deletéreo del hipertiroidismo en sí (22). Otros trabajos, han evidenciado sí un efecto teratogénico de los imidazoles del que carece el propioliouracilo (23). Por otro lado, se han descritos casos de hepatitis tóxica fulminante en pacientes tratadas con propioliouracilo, con una prevalencia del 0.1 al 0.5% y una mortalidad elevada (25-50%), incluso se han descritos casos de hepatitis neonatal en recién nacidos cuyas madres habían sido tratadas con este fármaco (24). Por este motivo la ATA estableció criterios del empleo del propioliouracilo en la población general y en las gestantes. En el caso del embarazo desaconseja el empleo de imidazoles en el primer trimestre de gestación (periodo de organogénesis) y recomienda utilizar propioliouracilo; pasada la semana 16 de embarazo se debe retirar el propioliouracilo por riesgo de hepatopatía y continuar el control de imidazoles. Fuera de la gestación recomienda el empleo de propioliouracilo en dos situaciones: ante una tormenta tiroidea y cuando haya efectos adversos inducidos por imidazoles (17). De acuerdo a lo mencionado anteriormente, en el primer trimestre se iniciará el tratamiento con propioliouracilo con una dosis inicial que oscilará entre 50-300mg/día dividido en 3 dosis; y posteriormente con metimazol a dosis de 5-15mg/día o 15mg/día de carbimazol en dosis única, siempre buscando la mínima dosis posible (17).

El seguimiento será clínico y de laboratorio mediante la solicitud de perfil tiroideo con TSH, T4 y T3 libres, hasta lograr eutiroidismo, en principio cada 2 semanas y luego cada 4 semanas. La T4 total se deberá utilizar como referencia 1.5 veces el rango para no embarazadas, para el segundo y tercer trimestre. La mayoría de las mujeres (90%) presentarán una mejoría importante en 2 a 4 semanas

Monografía
Postgrado de Ginecología

(17). Se recomienda ajustar la dosis de fármacos antitiroideos para lograr el objetivo terapéutico teniendo en cuenta los niveles maternos de TRAB (medición imprescindible) y los parámetros ecográficos fetales. La enfermedad de Graves durante la gestación evoluciona en forma dinámica, observándose hasta un 20-30% en donde las pacientes alcanzan un grado de control que permite suspender el tratamiento con antitiroideos en el último trimestre (17).

Solo de forma transitoria, pueden usarse betabloqueantes con el fin de controlar los síntomas de temblores y palpitaciones, ya que su empleo prolongado se ha asociado a restricción del crecimiento intrauterino, bradicardia e hipoglicemia neonatal. Algunos autores han descrito un aumento de abortos espontáneos con el tratamiento combinado de propanolol y fármacos antitiroideos (18).

Ante una paciente recientemente embarazada con enfermedad de Graves y eutiroides con bajas dosis de metimazol o propiltiouracilo se puede considerar discontinuar la medicación para evitar un potencial efecto teratogénico al menos hasta el fin de la semana 10 (17). En mujeres que se embarazan bajo tratamiento con metimazol, se considera infructuoso el cambio rutinario de propiltiouracilo durante el primer trimestre por la improbabilidad que sea lo suficientemente precoz como para minimizar el riesgo de embriopatía por imidazoles, y por el posible desbalance del eutiroidismo materno (25).

En relación al tratamiento quirúrgico, los diferentes consensos y guías clínicas coinciden en recomendarlo en los siguientes supuestos: reacciones adversas a los fármacos antitiroideos que impidan su empleo, necesidad de dosis altas de antitiroideos de forma persistente (mayores a 30mg/día de metimazol o mayores a 450mg/día de propiltiouracilo), falta de adherencia de la paciente al tratamiento médico y presencia de hipertiroidismo descontrolado y/o bocio materno de gran tamaño con compresión de vía respiratoria (17) (25).

El momento óptimo de realización de la tiroidectomía total sería a partir del segundo trimestre. Se realizaría una preparación quirúrgica con betabloqueantes y yoduro sódico (50-100 mg/día) durante un breve período de tiempo breve (10-14 días). Se debe evitar el tratamiento prolongado con betabloqueantes. También se debe ser cauto con la administración de yoduro potásico para evitar el desarrollo de bocio y/o hipotiroidismo fetal (17).

La cirugía resuelve el hipertiroidismo de la gestante, pero a cambio se origina un hipotiroidismo en la madre que habrá que suplir rápidamente y realizar controles periódicos de TSH. Además de realizar un control de las cifras de TRABS y si es preciso de desarrollo de hiper o hipotiroidismo fetal (17).

Complicaciones maternas

Las complicaciones de la enfermedad de Graves durante la gestación pueden ser tanto maternas como feto-neonatales. Dentro de las complicaciones maternas encontramos la crisis tirotoxicosica o “tormenta tiroidea”. Ocurre en un 1% de los hipertiroidismos y tiene un 25% de morbilidad 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 y arritmias cardiacas. Los exámenes de laboratorio muestran leucocitosis, enzimas hepáticas elevadas, y ocasionalmente hipercalcemia. La función tiroidea es la de un hipertiroidismo (aumento de T4 Y T3 libres y TSH suprimida), las cuales no siempre se correlacionan con la severidad del evento (2).

Ante la sospecha de una crisis tirotoxicosica el tratamiento debe iniciarse de inmediato. El mismo estará dirigido a reducir la síntesis y liberación de hormonas tiroideas, remover las mismas de la circulación y aumentar la concentración de TBG, bloquear la conversión periférica de T4 a T3 libre, bloquear las acciones periféricas de las hormonas tiroideas, tratar la complicaciones de la “tormenta tiroidea” y suministrar soporte así como identificar y tratar las condiciones precipitantes potenciales (17).

El tratamiento de ataque de la crisis tirotoxicosica consiste en:

- Dosis de carga inicial: propioliouracilo 600-800mg vía oral o metimazol 60-100mg vía rectal.
- Dosis de mantenimiento: propioliouracilo 150-200mg/4-6h vía oral o metimazol 10-20mg/hora rectal.
- Dexametasona 2mg cada 6horas intravenoso o intramuscular con un total de 4 dosis.
- Propanolol 20-80mg cada 4-6 horas vía oral o 1-2 mg/5 min intravenoso hasta máximo de 6 mg. Posteriormente 1-10mg cada 4h intravenoso

Distiroidismos y manejo durante la gravidez.

- Fenobarbital 30-60mg cada 6-8 horas via oral para acelerar la metabolización de la hormona tiroidea.
- A las 2 horas del tratamiento con propioliouracilo iniciar solución saturada de yoduro potásico 2-5 gotas cada 8 horas o bien yoduro sódico 0.5-1.0 mg cada 8h vía intravenoso.
- Traslado a unidad de cuidados intensivos para control, seguimiento y tratamiento de mantenimiento posterior (2).

Complicaciones fetales

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 transplacentario de los TSI, con capacidad de estimular la glándula tiroides fetal y producir un bocio hipertiroides fetal y/o por paso transplacentario de los fármacos antitiroideos, con capacidad de producir un bocio hipotiroideo fetal (2).

Como se sabe la tiroides fetal alcanza su madurez a la semana 20 de gestación y con ella la capacidad de responder al mismo tipo de influencias de fármacos antitiroideos y TRABS que la tiroides de un adulto. Por tal motivo en una gestante con enfermedad de Graves podemos encontrar tanto hiper como hipotiroidismo fetal (2).

El hipotiroidismo fetal surge como consecuencia de una sobredosificación relativa de fármacos antitiroideos, que mantienen una norma función en la madre, origina una clara hipofunción en el feto. Se sospecha ante la observación de un bocio fetal en una ecografía obstétrica y el desarrollo de polihidramnios en una gestante en tratamiento con fármacos antitiroideos. El bocio fetal por su efecto masa condicionará una hiperextensión de la nuca del feto, que dificultará su movilidad intrauterina, y como consecuencia, originará una situación de presentación anómala en el momento del parto. Esta hiperextensión impedirá la adecuada flexión del cuello fetal para el parto originando una presentación de cara, lo que obligaran a la realización de una cesárea. Esto no sería lo más importante, sino si la compresión traqueoesofágica por compresión del bocio sobre los inmaduros cartílagos traqueales de feto. Esto conlleva a una obstrucción de la vía aérea con el consiguiente riesgo de asfixia; además la compresión esofágica dificultaría la deglución del líquido amniótico promoviendo su acumulación y generando un polihidramnios, que favorecería el parto prematuro,

Monografía
Postgrado de Ginecología

principal causa de morbilidad neonatal (22) (26).

Ante los datos de sospecha de hipotiroidismo fetal, para su confirmación se debería realizar una cordocentesis y obtener el valor de las hormonas tiroideas fetales; maniobra no exenta de complicaciones (2% de riesgo de muerte fetal). La determinación de hormonas tiroideas fetales en el líquido amniótico por amniocentesis no es fiable y no se correlaciona con la determinación de hormonas tiroideas en sangre fetal. Además, se puede encontrar hormonas tiroideas de origen materno en el líquido amniótico (27). Las guías reservan la cordocentesis cuando se detecta bocio fetal en una madre que ingiere fármacos antitiroideos y no se puede establecer con seguridad si se trata de un hiper o hipofunción fetal; la misma debe ser realizada en un centro experimentado (17).

Frente a este abordaje, recientemente se está postulando la determinación del compuesto W. Este compuesto es el resultado del metabolismo de las hormonas tiroideas fetales. En el feto, a diferencia del adulto, el metabolismo de las hormonas tiroideas sigue la vía de la sulfo-conjugación formándose diiodotironina sulfato; este compuesto es a su vez metilado en la placenta o en la pared uterina antes de pasar a la circulación materna y formar el compuesto W. El mencionado compuesto está presente en todas las gestantes a partir del desarrollo de la función tiroidea fetal y aumenta progresivamente a lo largo del embarazo para desaparecer tras el parto, por lo que se le ha propuesto como un marcador de función tiroidea fetal (28). En este contexto, una inadecuada progresión de las concentraciones del compuesto W en una gestante tratada con fármacos antitiroideos puede ser un indicador de desarrollo de hipotiroidismo fetal, no obstante, de momento se trata de un método casi experimental (29).

El manejo del hipotiroidismo fetal se basa en la suspensión de los fármacos antitiroideos. Sin embargo, debido a la latencia de los efectos de los fármacos antitiroideos una vez suspendidos, se precisa también la suplencia de hormonas tiroideas hasta que el tiroides fetal se recupere totalmente. Puesto que las hormonas tiroideas tienen un paso limitado a través de la placenta, se deben administrar por vía intra amniótica, la misma tiene mínimo riesgo de aborto (30). La dosis media está alrededor de 279 mcg de levotiroxina una vez por semana (durante 1 a 6 semanas). De esta manera parece que el bocio fetal revierte a la 0,5-2,5 semanas tras la primera dosis (25). En algunos casos se realizó nueva determinación de hormonas tiroideas fetales, mientras que en otros

Distiroidismos y manejo durante la gravidez.

Monografía
Postgrado de Ginecología

simplemente fueron vigilando la desaparición ecográfica del bocio (31).

Por otro lado, el hipertiroidismo fetal es una complicación rara, puede presentarse hasta en 1-2% de los hijos de madres con enfermedad de Graves actual o pasada, si bien posiblemente sea un cuadro infra diagnosticado (32). El desarrollo de hipertiroidismo fetal, exceptuando los rarísimos casos de mutaciones del receptor de TSH (33), puede ser la consecuencia de dos circunstancias: una gestante con enfermedad de Graves mal controlada o, más frecuentemente, surgir, en el contexto de una gestante con enfermedad de Graves curada pre gestacional con tratamiento ablativo que mantenga concentraciones elevadas de TRABS (34). Un valor de TRABS superior en 3 o 5 veces el valor normal supone un riesgo elevado de hipertiroidismo fetal. Respecto a la clínica sugerente del mismo uno de los rasgos más precoces es el desarrollo de bocio fetal como dato ecográfico a partir de la semana 20, taquicardia fetal, edad ósea avanzada (núcleo femoral distal visibles antes de la semana, restricción de crecimiento intrauterino, craneosinostosis, y de forma más grave puede producirse insuficiencia cardíaca con hidrops fetal o alteraciones madurativas del desarrollo del sistema nervioso central con retraso mental. Eventualmente se puede producir un parto prematuro (25).

Respecto al diagnóstico, los signos previamente expuestos no son definitivos; la taquicardia no siempre está presente y la presencia de bocio en la ecografía es un dato común con el hipotiroidismo fetal. Si se plantea la duda si estamos ante un hipotiroidismo fetal por efecto de los fármacos antitiroideos o ante un hipertiroidismo fetal por mal control materno, algunos autores han propuesto un sistema de puntuación basados en datos ecográficos (*Tabla 2*). De presentar una puntuación mayor o igual a 2 puntos sugiere hipertiroidismo y menor de 2 puntos indica hipotiroidismo. Si persiste la duda debemos medir las hormonas tiroideas fetales por medio de la cordocentesis (35).

El tratamiento del hipertiroidismo fetal es con fármacos antitiroideos los cuales atraviesan la placenta libremente. Si se trata de un hipertiroidismo fetal por mal control en tratamiento materno, simplemente debe ajustarse el mismo. Si por el contrario la gestante está en normo funcional por tratamiento ablativo previo, y sólo el feto presenta la situación de hiperfunción, se administrará a la madre metimazol comenzando con dosis de 10-20 mg/día. Se debe monitorizar el tratamiento cada 4-5 días según la frecuencia cardíaca fetal y la evolución del bocio para no sobre dosificar al feto y ocasionar hipotiroidismo fetal (36). Si la madre, al administrarle los fármacos antitiroideos desarrolla

Monografía
Postgrado de Ginecología

Tabla 4. Puntuación ecográfica para distinguir hipertiroidismo de hipotiroidismo en bocio fetal (35).

| RASGO ECOGRAFICO | PUNTUACION |
|----------------------------------|-------------------|
| FRECUENCIA CARDIACA FETAL | |
| Taquicardia | 1 |
| Normal | 0 |
| VASCULARIZACIÓN BOCIO | |
| Central | 1 |
| Periférica o ausente | 0 |
| MOVIMIENOTS FETALES | |
| Normales | 1 |
| Aumentados | 0 |
| MADURACIÓN ÓSEA | |
| Acelerada | -1 |
| Normal | 0 |
| Retrasada | 1 |

un hipotiroidismo, le administraremos levotiroxina, que, al no atravesar la placenta, compensará ese hipotiroidismo sin afectar a feto. Esta es la única circunstancia en la que se realiza una pauta combinada (31).

Complicaciones neonatales

El hipertiroidismo materno también puede asociar complicaciones neonatales como hipotiroidismo neonatal secundario.

En hijos de madres con enfermedad de Graves mal controlada podemos encontrar que las concentraciones elevadas de hormonas tiroideas a las que han sido expuestos durante la gestación han ocasionado una supresión de la secreción de TSH que origine un hipotiroidismo secundario al nacimiento (37). Esta situación puede ser transitoria o definitiva por una alteración hipofisaria permanente en la secreción de TSH. Se deberá suplir al neonato con levotiroxina e ir valorando periódicamente si la TSH recupera su secreción. También se puede observar hipotiroidismo neonatal transitorio por persistencia de autoanticuerpos maternos bloqueantes del receptor de TSH (38).

Seguimiento puerperal

Es importante resaltar que tras el parto puede reaparecer la enfermedad de Graves previamente controlada, ya sea pregestacional mente o durante la gestación. Se estima que hasta un 84% pueden recaer en el puerperio, en comparación con el 56% de las recaídas de las mujeres que no han tenido un embarazo (39). Se recomienda, por tanto, determinar las hormonas tiroideas maternas a las

6 semanas posparto y continuar hasta un año tras el parto. Si recidiva la enfermedad de Graves será preciso el tratamiento médico con imidazoles (8).

Si bien los fármacos antitiroideos están presentes en la leche materna, su administración no presenta riesgo durante la misma, pudiéndose tomar hasta 20-30mg de metimazol sin que repercutan en el tiroides del recién nacido (40). Se recomienda administrar los antitiroideos en dosis fraccionadas y siempre tras finalizar la toma de leche. Se ha sugerido que los TSI presentes en la leche materna, a través de un epitelio gastrointestinal inmaduro del lactante, podrían alcanzar la circulación general del neonato y producir o prolongar un hipertiroidismo neonatal. Sin embargo, no se ha obtenido un grado de evidencia concluyente de que este fenómeno pueda ocurrir en la práctica (41).

Asesoramiento preconcepcional

Es de suma importancia que una paciente con enfermedad de Graves conocida previo al embarazo debe recibir un adecuado asesoramiento preconcepcional teniendo en cuenta los siguientes puntos:

- 1- El embarazo debe ser fuertemente desaconsejado hasta lograr la normalización de las hormonas tiroideas.
- 2- Pacientes con hipertiroidismo leve a moderado que buscan embarazo a la brevedad se sugiere iniciar tratamiento con imidazoles hasta normalizar T3 y T4, y considerar pasar a propiotiouracilo cuando el acceso al mismo sea posible.
- 3- Considerar el tratamiento quirúrgico en mujeres con hipertiroidismo severo y altos niveles de TRABS que deseen embarazo en un futuro cercano, garantizando el eutiroidismo prequirúrgico y preconcepción (25).

4.2.3. Tiroiditis.

La tiroiditis se define como un proceso de inflamación de la glándula tiroides. La misma puede presentar varias etiologías: tiroiditis aguda o piógena, tiroiditis autoinmunes, inducidas por fármacos y la tiroiditis de Riedel (42).

Se destacar dentro de las tiroiditis autoinmunes la tiroiditis posparto, la cual es la más relevante dentro de este trabajo, la misma se define como la aparición de una disfunción tiroidea autoinmune *Distiroidismos y manejo durante la gravidez.*

(anti-TPO (90%) o anti- TG) en el primer año tras un parto en una mujer que previamente era eutiroides. Se presenta en el 5% de las mujeres sin historia previa de disfunción tiroidea asociándose en un 25% de las pacientes con diabetes tipo I, a un 14% de las pacientes con lupus eritematoso sistémico y en 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 postparto. 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 (2).

La tiroiditis postparto Se presenta en dos fases, una primera fase hipertiroidea por destrucción de la glándula, muchas veces asintomática que se presenta en los primeros cuatro meses postparto y en la que deberá hacerse el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Graves, y otra segunda fase hipotiroidea que se presenta entre el tercer y octavo mes, más sintomática. Deberá sospecharse sobre todo, ante clínica típica de hipotiroidismo o depresión postparto tardía (2).

El tratamiento en fase hipertiroidea es sintomático con betabloqueantes si se precisa, ya que los antitiroideos no son efectivos dada la fisiopatología de la tiroiditis. En la fase de hipotiroidismo si la TSH es mayor a 10 mcUI/L se recomienda iniciar levotiroxina y mantenerla durante 6 meses (2).

Pasado un año las pacientes suelen volver a niveles normales de TSH y T4, aunque entre un 20-50% van a desarrollar hipotiroidismo permanente en los próximos 2-10 años, sobre todo en presencia de anticuerpos anti-TPO positivos (2).

4.2.4. Bocio multinodular tóxico.

El bocio multinodular tóxico se refiere a la aparición de hipertiroidismo sobre un bocio multi nodular previo, de largo tiempo de evolución. Más frecuente se da en mujeres y mayores de 50 años (sobre todo en regiones con deficiencia de yodo), si bien se puede presentar en pacientes en edad reproductiva. Generalmente se presenta con clínica es más larvada que en la enfermedad de Graves (43). Se estima que el porcentaje de bocio multinodular autónomo que se vuelve tóxico suele ser del 4% al año. En un periodo de 17-20 años un bocio multinodular normo funcionante se vuelve tóxico.

Distiroidismos y manejo durante la gravidez.

Los mecanismos de esta transformación son inciertos si bien se han demostrado mutaciones del gen TSHR (44).

En cuanto al diagnóstico, como ya se comentó, la clínica es menos florida que en la enfermedad de Graves, ya que la sobreproducción de hormonas tiroideas es menor. En ocasiones el hipertiroidismo puede aparecer de forma más brusca, tras la exposición a yodo en cantidades excesivas. El bocio multinodular tóxico no se asocia con oftalmopatía infiltrativa como es el caso de la enfermedad de Graves. La sintomatología asociada más frecuente suele ser la cardíaca (taquicardia y fibrilación auricular). Debido a la edad de los pacientes también acusan astenia y adelgazamiento muscular. Los síntomas compresivos son más prevalentes que en la enfermedad de Graves debido al tamaño de la glándula. En las pruebas de laboratorio se observan niveles de TSH suprimida o disminuida y aumento de T3 y T4 libres. En la imagen ecográfica vemos una glándula aumentada de tamaño con presencia de múltiples nódulos (45).

Respecto al tratamiento, los fármacos antitiroideos consiguen normalizar la función tiroidea pero al suspenderlos el hipertiroidismo recurre siempre. Además, no previenen el crecimiento nodular, por lo que es recomendable ofrecer un tratamiento definitivo. El tratamiento con ¹³¹iodo es el de elección, ya que va a destruir solo las áreas autónomas consiguiendo, en la mayoría de los pacientes, el eutiroidismo, sin embargo, el mismo está contraindicado durante la gestación. La cirugía es el tratamiento de elección cuando se precisa una corrección rápida del hipertiroidismo, ante nódulos sospechosos o malignos, cuando el bocio produce sintomatología compresiva, y en el caso de que existan contraindicaciones para ¹³¹iodo. La técnica de elección es la tiroidectomía total, asumiendo el hipotiroidismo iatrogénico que se produce e iniciando tratamiento con hormona tiroidea en dosis de 1,7 mcg/kg/día inmediatamente después de la intervención (45).

4.2.5. Adenoma tóxico.

El adenoma toxico es un adenoma folicular, es decir, una hiperplasia focal de células foliculares, que adquiere autonomía funcional independiente de la regulación por TSH. Hay mutaciones puntuales del gen TSHR que hacen que pase de un estado desactivado a un estado activado. Un pequeño número de

adenomas presentan también mutaciones en la proteína G que también provocan ese estado de activación (43).

Se suele manifestar como un nódulo palpable junto con niveles de TSH suprimida. Suele aparecer en edades más jóvenes que el bocio multinodular toxico, entre los 30-40 años. El nódulo tiene un crecimiento lento. Es infrecuente que los adenomas produzcan tirotoxicosis antes de alcanzar un diámetro mayor de 3 cm. Al igual que el bocio multinodular tóxico, la sintomatología de tirotoxicosis es leve, siendo la más frecuente la cardiovascular. En la ecografía se observa un nódulo único, bien definido, sólido, a veces se puede observar un área de calcificación o hemorragia central. Se puede aplicar el tratamiento definido para el bocio multinodular tóxico durante el embarazo (45).

4.2.6. Tirotoxicosis facticia.

La tirotoxicosis facticia se produce por la administración exógena de hormona tiroidea en dosis supra fisiológicas, bien por ingesta voluntaria, o por sobre tratamiento con hormonas tiroideas. También es importante tenerlo en cuenta en pacientes que reciben tratamiento para disminuir de peso, ya que se encuentra hormonas tiroideas en productos destinados a ello. Clínicamente estos pacientes no presentan bocio, presenta TSH suprimida, T3 libre elevada y la T4 libre puede o no estar elevada, según el paciente esté tomando T3 o T4 . El valor sérico de tiroglobulina baja nos orienta al diagnóstico y su tratamiento será el descenso o supresión en la administración de hormonas tiroideas (45).

5. Hipotiroidismo durante el embarazo.

El hipotiroidismo es una alteración funcional o estructural de la tiroides que interfiere en la producción, secreción, acción periférica o metabolismo de las hormonas tiroideas (46).

El hipotiroidismo es el padecimiento tiroideo más común durante el embarazo, afectando a 3-5% de las embarazadas. A esto debe agregarse la complejidad del diagnóstico de hipotiroidismo y sus variantes clínicas (3).

5.1. Diagnóstico de hipotiroidismo durante la gestación.

Clínicamente el hipotiroidismo se caracteriza por presentar síntomas y signos inespecíficos e inconstantes que son 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 (2).

Analíticamente el hipotiroidismo se define por una disminución de la T4 libre y un aumento de la TSH sérica. Hemos de tener en cuenta que, como se ha explicado anteriormente, durante la gestación los niveles normales de TSH y T4 total se ven modificados (2).

El hipotiroidismo tiene tres formas de expresión durante la gestación: el hipotiroidismo manifiesto o franco (puede diagnosticarse en el 0,2 al 1 % de las gestantes); hipotiroidismo subclínico (aproximadamente el 2,5 % de mujeres en edad fértil podrían ser clasificadas en esta categoría); y la hipotiroxinemia aislada (definido como un valor de T4 libre por debajo del 5 o 10 percentil del rango

Monografía
Postgrado de Ginecología

de referencia normal, con una concentración de TSH normal) (9).

La Asociación Americana de Tiroides define al hipotiroidismo franco o manifiesto como la concentración de tiroxina libre sérica disminuida y TSH aumentada. En el caso del hipotiroidismo subclínico esto cambia, y la incidencia de detección es mayor, el mismo se define como la elevación sérica de TSH con niveles normales de tiroxina libre. La Asociación Americana de Tiroides recomienda límites superiores de TSH: 2.5 mUI/L en el primer trimestre y 3.0 mUI/L en el segundo y tercero (17). Estos parámetros llevaron a un estudio, en Estados Unidos, de 117,892 pacientes, de las que 15.5% resultaron positivas para hipotiroidismo gestacional. En este grupo se detectó una incidencia de 23% de hipotiroidismo gestacional franco y 97.6% con hipotiroidismo subclínico (47).

La mayoría de las Sociedades científicas recomiendan la realización de cribado universal de disfunción tiroidea en el primer trimestre de la gestación. Esta recomendación se sustenta en la mejoría de los resultados materno-fetales y de coeficiente intelectual de los niños de madres con hipotiroidismo franco que recibían tratamiento sustitutivo con levotiroxina durante la gestación. También varios estudios retrospectivos informaban de que el tratamiento del hipotiroidismo subclínico podía mejorar el coeficiente intelectual de los hijos de las madres afectas. Sin embargo, ensayos clínicos actuales han demostrado que el diagnóstico y tratamiento de esta entidad no mejora los resultados obstétricos ni el coeficiente intelectual de los niños de madres tratadas durante la gestación (2).

Así, se recomendaría realizar un cribado selectivo en aquellas gestantes que presenten síntomas de disfunción tiroidea o presenten factores de riesgo de presentarla (**Tabla 5**). No obstante, dado que en nuestro medio hay un gran número de mujeres gestantes de más de 36 años, en este protocolo se recomendará realizar un cribaje universal de disfunción tiroidea en primer trimestre del embarazo (2)

Por último, se ha propuesto la determinación de anticuerpos antitiroideos en situaciones tanto de hipotiroidismo clínico, como en los casos de hipotiroidismo subclínico. Los anticuerpos antiperoxidasa o anti-tiroglobulina rara vez conducen a cambios en el tratamiento de estas pacientes, por lo que, actualmente no hay evidencia que apoye la determinación rutinaria de estos anticuerpos (2).

Monografía
Postgrado de Ginecología

Tabla 5. Factores de riesgo para patología tiroidea (2)

| |
|--|
| 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 I |
| Radioterapia previa sobre cabeza o cuello |
| Mujeres en tratamiento con amiodarona, litio o expuestas a contrastes yodados radiológicos en las 6 semanas anteriores |
| Gestantes en zonas con yodo deficiencia en la dieta |
| Infertilidad, antecedente de aborto o parto pretérmino |
| Infertilidad, antecedente de aborto o parto pretérmino |
| Índice de masa corporal mayor 40 Kg/m ² |
| Historia familiar de disfunción tiroidea |
| Edad materna > 36 años |

5.2. Etiologías del hipotiroidismo durante la gestación.

En las zonas donde no existe deficiencia de yodo, la causa más común de hipotiroidismo primario es la autoinmune o tiroiditis de Hashimoto. Otras causas importantes son la ablación quirúrgica de la glándula o la terapia con yodo radiactivo. Entre las causas de hipotiroidismo secundario deben tenerse en cuenta las hipofisarias: hipofisitis linfocítica, antecedente de cirugía de hipófisis e insuficiencia hipofisaria posparto (48).

La tiroiditis de Hashimoto (o tiroiditis linfocitaria crónica) es un hipotiroidismo de causa autoinmunitaria que presenta anticuerpos antiperoxidasa positivos casi en el 100% y anticuerpos antitiroglobulina positivos en el 50-70% de las pacientes. Presenta una prevalencia en mujeres de edad genésica del 8-10%. 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 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. Las pacientes eutiroideas 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).

Distiroidismos y manejo durante la gravidez.

5.3. Complicaciones materno-feto-neonatales

Las complicaciones generadas por el hipotiroidismo durante el embarazo son variadas y son el motivo por el que se indica tratamiento. Dentro de estas se destacan: abortos espontáneos, anemia, preeclampsia, hipertensión gestacional, abrupcio placentario, hemorragia posparto, parto pretérmino, bajo peso al nacer y síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido.

El aborto es un evento que sobreviene en alrededor de 31% de los embarazos y solo un tercio es percibido por la madre; la incidencia de dos abortos es de 2-4% y tres consecutivos disminuye a 1% (49). Las posibles causas de aborto son variadas y pueden ser: alteraciones genéticas, anatómicas, infecciosas, tóxicas, autoinmunes y endocrinas. Al buscar alguna causa tiroidea para abortos se encuentran asociaciones por metaanálisis que no necesariamente establecen una causa. Los mecanismos propuestos incluyen a los anticuerpos antitiroideos en conjunto con anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardioplipina) porque existe un estado hiperinmune con aumento de células B CD5/20, actividad de células T aberrante y en mayores concentraciones en el endometrio, con producción baja de interleucina 4 y 10, y mayor secreción de interferón gama (50). Una teoría controvertida es la concentración de títulos de estos anticuerpos en relación con la incidencia de abortos, hecho no comprobado. Un factor importante es la edad de las pacientes porque las mujeres mayores tienen mayor riesgo de tener anticuerpos antiperoxidasa e incidencia aumentada de abortos (por ejemplo, entre los 25 a 29 años el riesgo es de 10.7% mientras que a los 35-39 es de 26.2%) (51). Las mujeres hipotiroideas en tratamiento, con concentraciones normales de TSH, tienen abortos en 4% *versus* las que tienen hipotiroidismo franco con riesgo de 31.4% (52). Estos hallazgos son similares en pacientes con hipotiroidismo subclínico (53).

Las hormonas tiroideas tienen varias acciones en la fisiología cardiovascular y en la regulación de la tensión arterial; la exposición a concentraciones hormonales alteradas puede modificar estas funciones (54). Un estudio de Wilson KL y colaboradores, demostró, en una población de 24,883 mujeres embarazadas, que conforme aumentaban las concentraciones séricas de TSH, la incidencia de alteraciones hipertensivas también aumentaba. Al realizar ajustes se encontró que particularmente las pacientes con hipotiroidismo subclínico tenían mayor riesgo de padecer preeclampsia severa (55).

Monografía

Postgrado de Ginecología

El parto pretérmino es un evento de causa heterogénea en donde más de 60% de los casos pueden ser secundarios a la actividad uterina espontánea o a la ruptura prematura de membranas. En un metaanálisis, con el antecedente de una posible asociación entre parto pretérmino y enfermedad tiroidea, se identificaron 58 artículos al respecto. El estudio encontró que las pacientes con hipotiroidismo subclínico no tuvieron aumento en el riesgo de parto pretérmino en comparación con los controles; sin embargo, para el hipotiroidismo franco el riesgo reportado fue de razón de momios de 1.19 (IC95%: 1.12-1.26). Esta afección se benefició con el tratamiento de reemplazo hormonal: el riesgo relativo de parto pretérmino disminuyó en 72% en los casos tratados (56).

El desprendimiento prematuro de la placenta normo inserta es un evento catastrófico que genera una morbilidad y mortalidad elevadas en el neonato y la madre. Se estima que puede suceder en 0.5 a 1.0% de todos los embarazos. Si bien el hipotiroidismo no es una de las primeras causas de *abruptio placentae* los estudios reportan un riesgo incrementado (razón de momios de 2.83e IC 95% de 1.03-7.78) (57). Un estudio australiano encontró mayor riesgo de *abruptio placentae* en los casos de hipotiroidismo subclínico e hipotiroxinemia (58). Entre los mecanismos sugeridos para que sobrevenga esta complicación destaca los infartos hemorrágicos multifocales, que sugieren daño isquémico uteroplacentario progresivo. Esto pudiera estar relacionado a algunos de los factores previamente descritos de alteraciones vasculares y de afectación de la invasión del trofoblasto en etapas iniciales del embarazo, además de los mecanismos de transporte de hormona tiroidea en la misma placenta (59).

Además, se ha descrito una estrecha vinculación entre el hipotiroidismo no controlado y alteraciones en el neurodesarrollo fetal, objetivándose mayor riesgo de alteración del desarrollo neurológico y puntuaciones más bajas en las pruebas de inteligencia infantiles (2).

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, sobre todo 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).

5.3 Tratamiento

El objetivo principal de un adecuado diagnóstico es determinar si se requiere tratamiento, por lo que debe establecerse si la intervención tiene un efecto positivo en la gestación. La terapia de reemplazo hormonal es segura durante la gestación siempre y cuando haya una vigilancia estrecha para evitar el hipertiroidismo. El tratamiento con levotiroxina, en comparación con no indicarlo, disminuye el parto pretérmino en 72%, lo mismo que el aborto, aunque la disminución de este no sea estadísticamente significativa (56). Existe contradicción en cuanto a la fase o momento en que la hormona tiene un papel fundamental en el desarrollo de la gestación porque se han visto las ventajas de incrementar las dosis para tratar a las pacientes hipotiroideas con infertilidad, en quienes mejoran los resultados reproductivos (60).

Entre las intervenciones necesarias para mejorar el pronóstico en general y disminuir la incidencia de hipotiroidismo está el ajuste en la ingesta de yodo por sus efectos en el desarrollo del cerebro fetal. En la actualidad, el requerimiento diario de yodo es de 150 a 200 µg, con incremento a 250-300 µg día en mujeres embarazadas (6).

La Asociación Americana de Tiroides recomienda que todas las mujeres en tratamiento con levotiroxina con TSH previa a la concepción mayor de 1.2 pero menor de 2.5 mIU/L deben incrementar su dosis durante el embarazo, bajo vigilancia médica; si las concentraciones de TSH son inferiores a 1.2 mUI/mL, solo deben permanecer vigiladas. Pero si se trata de mujeres que requieren iniciar el tratamiento con levotiroxina en el primer trimestre del embarazo con TSH superior a 2.5 y anticuerpos antiperoxidasa positivos, TSH 2.5 a 5.0 mUI/L, iniciar con 50 µg diarios, TSH de 5.0-8.0 mUI/L, iniciar con 75 µg diarios y más de 8.0 mUI/L se recomiendan 100 µg por día (17). Posteriormente se deberá reducir la dosis a 1,6 µg/kg/24h. Las pruebas de función tiroidea deberán repetirse a los 30-40 días y luego cada 4-6 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. Tras el parto se debe volver a la dosis de levotiroxina preconcepcional en aquellas gestantes en las que el tratamiento se inició preconcepcionalmente o reducir en un 25% la dosis de levotiroxina en aquellas que el tratamiento se inició durante el embarazo. Tanto en unas como en las otras se deberá revalorar los niveles de TSH 6 semanas postparto (2).

Las organizaciones más destacadas que han elaborado normas, guías y recomendaciones para tratar el hipotiroidismo en mujeres embarazadas son: American Thyroid Association, Endocrine Society, American Association of Clinical Endocrinologists, European Thyroid Association y American Congress of Obstetrics and Gynecology.

En caso de hipotiroidismo franco todas las sociedades recomiendan la terapia hormonal de reemplazo, pero no en caso de hipotiroidismo subclínico. La Endocrine Society, American Thyroid Association y American Association of Clinical Endocrinologists, apoyan el tratamiento con levotiroxina, sobre todo si coexisten anticuerpos antiperoxidasa positivos. La mayor parte de los estudios reporta ventajas con el tratamiento indicado a pacientes con hipotiroidismo subclínico, pero se carece de datos que demuestren mejor desarrollo neurocognitivo en la infancia (2). Los valores de TSH fuera de rango para el trimestre quizá indiquen disfunción tiroidea; en estos casos se corre el riesgo de alguna alteración, por lo que su tratamiento tiene más ventajas que riesgos (61). En casos de hipotiroxinemia solo la Endocrine Society apoya el tratamiento con levotiroxina, a discreción del médico tratante. Las demás organizaciones no apoyan ni el tratamiento ni el tamizaje. La Endocrine Society y American Thyroid Association recomiendan un seguimiento estrecho cada 4-6 semanas de embarazo por la elevación de la TSH.

En otros casos, como la disfunción tiroidea postparto, se recomiendan esquemas de seguimiento incluso de 12 meses postparto. La American Thyroid Association recomienda las determinaciones de TSH cada dos meses y la Endocrine Society recomienda que esto se haga cada seis meses (61).

6. Conclusiones.

Los distiroidismos son patologías frecuentes en la población femenina en edad reproductiva por lo que pueden encontrarse durante el embarazo asociando complicaciones para el mismo. Es por esto por lo que es fundamental la consulta preconcepcional identificando factores de riesgo para los mismos con el fin de un tratamiento oportuno y una puesta a punto para el inicio de una gestación con valores de función tiroidea de seguridad. También es necesario un correcto control del embarazo y un alto índice de sospecha de estas enfermedades durante el mismo con el fin de un diagnóstico precoz y un *Distiroidismos y manejo durante la gravidez.*

tratamiento adecuado. Este último deberá ser llevado a cabo por un equipo multidisciplinario compuesto por ginecólogo, endocrinólogo, internista y neonatólogo y su objetivo principal será la prevención de las complicaciones materno-feto-neonatales.

7. Bibliografía

1. *Cambios fisiológicos de la función tiroidea en el embarazo: bases para la interpretación de las pruebas tiroideas.* **Ramírez NC, García Botina HD, Builes Barrera CA.** 2, s.l. : IATREIA, 2013, Vol. 26, págs. 185-196.
2. *Protocolos: Tiroides y embarazo.* **Barcelona, Clinic.**
3. *Thyroid disorders in pregnancy.* **Stagnaro-Green A, Pearce E.** 8, s.l. : Nat Rev Endocrinol., 2012, págs. 650-8.
4. *Actualización en patología tiroidea. En: AEPap (ed.).* **Ibáñez Toda L, Marcos Salas MV.** s.l. : Madrid: Lúa Ediciones, Curso de actualización pediátrica 2017, Vol. 3.0, págs. 161-74.
5. *Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline.* **De Groot L, Abalovich M, Alexander E K, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al.** s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 2012, Vol. 97, págs. 2543-65.
6. *PRUEBAS DE FUNCIÓN TIROIDEA DURANTE EL EMBARAZO.* **JM, Pérez Rojas.** s.l. : REVISTA MEDICA DE COSTA RICA Y CENTROAMERICA LXXI, 2015, Vol. 617, págs. 733-736.
7. *Thyroid hormone synthesis and physiology .* **Ross DS, Mulder JE.** Up Date 2014.
8. *Graves hiperthyroidism and pregnancy:a clinical update.* **Patil-Sisodia K, Mestman JH.** s.l. : Endocr Pract, 2010, Vol. 16, págs. 118-29.
9. *Hipotiroidismo y bocio en el embarazo.* **Hernández Hernández MC, Hainet MP.** 3, s.l. : Revista Cubana de Endocrinología., 2012, Vol. 23, págs. 291-298.
10. *Diagnóstico y tratamiento de los trastornos tiroideos durante el embarazo: un enfoque para el cuidado integral del binomio madre-hijo.* **Botina DG, Ramírez NC, Builes Barrera CA.** 2, s.l. : IATREIA, abril-junio 2013, Vol. 26.
11. *Hyperemesis gravidarum, a literatura review.* **Verberg MF, Gillot DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG.** s.l. : Hum reproduction Update, 2005, Vol. 11, págs. 527-39.
12. *Hyperemesis gravidarum.* **TM., Goodwin.** s.l. : Clin Obstet and Gynecol, 1998, Vol. 41, págs. 597-605.
13. *Gestational thyrotoxicosis with acute Wernicke encephalopathy: a case report.* **Ohmori N, Tushima T, Sekine Y, Sato K, Shibagaki Y, Ijuchi S, et al.** s.l. : Endocrine J., 1999, Vol. 46, págs. 787-93.
14. *Value of thyroid-stimulating-antibody determinations in predicting short-term thyrotoxic relapse in Graves disease. .* **Davies TF, Yeo PP, Evered DC, Clark F, Smith BR, Hall R.** 1, s.l. : Lancet, 1997, págs. 1181-2.
15. *Epitope mapping of TSH receptor blocking antibodies in Graves disease that appear during pregnancy.* **Kung AW, Lau KS, Kohn LD.** s.l. : L Cling Endocrinol Metab., 2001, Vol. 86, págs. 3647-53.

16. *Development of primary hypothyroidism with the appearance of blocking-type antibody to thyrotropin receptor in Graves disease in late pregnancy.* **Ueta Y, Fukui H, Murakami H, Yamanouchi Y, Yamamoto R, Murao A, et al.** s.l. : THYROID, 1999, Vol. 9, págs. 179-82.
17. *Guidelines of American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum.* . **Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al.** s.l. : Thyroid., 2011, Vol. 21, págs. 1081-125.
18. **Foley M, Thomas H, Strong JR, Garite T.** Cuidados intensivos en obstetricia. 2011, págs. 117-119.
19. *Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline.* **Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, de Groot LJ, Glinoe D, et al.** s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 2007, Vol. 92, págs. 51-47.
20. *Propylthiuracil versus methimazole in treatment of Graves disease during pregnancy.* **Chattaway JM, Klepser TB.** s.l. : Ann Pharmacother, 2007, Vol. 41, págs. 1018-22.
21. *Pharmacologic treatment of hyperthyroidism during pregnancy.* **Cassina M, Dona M, Di Gianantonio E, Clementi M.** s.l. : Birth Defects Res A : Clin Mol Teratol, 2012, Vol. 94, págs. 612-9.
22. *Risk of adverse perinatal outcomes with antithyroid treatment during pregnancy: a nationwide population-based study.* **Chen CH, Xirasagar S, Lin CC, Wang LH, Kou YR, Lin HC.** s.l. : BJOG., 2011, Vol. 118, págs. 1365-73.
23. *Treatment of Graves disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation.* **Yoshihara A, Noh J, Yamaguchi T, Ohye H, Sato S, Seklya K, et al.** s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 2012, Vol. 97, págs. 2396-403.
24. *Propylthiouracil (PTU) hepatotoxicity in children and recommendations for discontinuation of use.* **Rivkees SA, Mattison DR, et al.** s.l. : Int J Pediatr Endocrinol (serie en internet), 2009, Vol. 132041 (8p).
25. *Guías de tiroides y embarazo.* **Abalovich M, Alcaraz G, Ase E, Bergoglio L, Cabezón C, Gutierrez S, Iorcansky S, Mereshian P, Pappalardo V, Quiroga S, et al.** 1, s.l. : Revist argentina de Endocrinología y Metabolismo., 2016, Vol. 53, págs. 5-15.
26. *Antithyroid drug-induced fetal goitrous hypothyroidism.* **S. Bliddal, A.K. Rasmussen, K. Sundberg, V. Brocks, U. Feldt-Rasmussen.** s.l. : Nat Rev Endocrinol, 2011, Vol. 7, págs. 396-406.
27. *Experience with intraamniotic thyroxine treatment in nonimmune fetal goitrous hypothyroidism in 12 cases.* **V. Ribault, M. Castanet, A.M. Bertrand, J. Guibourdenche, E. Vuillard, D. Luton.** s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 2009, Vol. 94, págs. 3731-3739.
28. *Maternal compound W serial measurements for the management of fetal hypothyroidism.* **D. Cortelazzi, P.S. Morpurgo, P. Zamperini, D.A. Fisher, P. Beck-Peccoz, S.Y. Wu.** s.l. : Eur J Endocrinol, 1999, Vol. 141, págs. 570-57.
29. *Thyroid function and 3,3'-diiodothyronine sulfate cross-reactive substance (compound W) in maternal hyperthyroidism with antithyroid treatment.* **L. Vanmiddlesworth, N.R. Vanmiddlesworth, R.S. Egerman, A.J. Bush, R.D. Ramsey, L.P. Delmar.** s.l. : Endocr Pract, 2011, Vol. 17, págs. 170-17.
30. *Diagnostic mid trimester amniocentesis: how safe.* **Seeds, J.W.** s.l. : Am J Obstet Gynecol, 2004, Vol. 191, págs. 607-615.
31. *Hipertiroidismo y embarazo.* **M, Gargallo Fernández.** 9, s.l. : Endocrinol Nutr, 2013, Vol. 60, págs. 535-543.
32. *Thyroid disorders of neonates born to mothers with Graves' disease.* **P. Papendieck, A. Chiesa, L. Prieto, L. Gruñeiro-Papendieck.** s.l. : J Pediatr Endocrinol Metab, 2009, Vol. 22, págs. 547-

553.

33. *Brief report: congenital hyperthyroidism caused by a mutation in the thyrotropin-receptor gene.* **P. Kopp, J. van Sande, J. Parma, L. Duprez, H. Gerber, E. Jos.** s.l. : N Engl J Med, 1995, Vol. 332, págs. 150-154.
34. *Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum.* **Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al.** 10, s.l. : Thyroid., 2011, Vol. 21, págs. 1081-128.
35. *Use of ultrasound to distinguish between fetal hyperthyroidism and hypothyroidism on discovery of a goiter.* **C. Huel, J. Guibourdenche, E. Vuillard, J. Ouahba, M. Piketty, J.F. Oury.** s.l. : Ultrasound Obstet Gynecol, 2009, Vol. 33, págs. 412-420.
36. *Thyroid function and pregnancy: before, during and beyond.* **R.L. Kennedy, U.H. Malabu, G. Jarrod, P. Nigam, K. Kannan, A. Rane.** s.l. : J Obstet Gynaecol, 2010, Vol. 30, págs. 774-783.
37. *Central congenital hypothyroidism due to gestational hyperthyroidism: detection where prevention failed.* **M.J. Kempers, D.A. van Tijn, A.S. van Trotsenburg, J.J. de Vijlder, B.M. Wiedijk, T. Vulsma.** s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 2003, Vol. 88, págs. 5851-5857.
38. *The mechanisms of transient hypothyroxinemia in infants born to mothers with Graves' disease.* **N. Matsuura, S. Harada, Y. Ohyama, K. Shibayama, M. Fukushi, N. Ishikawa.** s.l. : Pediatr Res, 1997, Vol. 42, págs. 214-218.
39. *The effect of pregnancy on subsequent relapse from Graves' disease after a successful course of antithyroid drug therapy.* **M. Rotondi, C. Cappelli, B. Pirali, I. Pirola, F. Magri, R. Fonte.** s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 2008, Vol. 93, págs. 3985-3988.
40. *Thyroid function in breast-fed infants whose mothers take high doses of methimazole.* **F. Azizi, M. Hedayati.** s.l. : J Endocrinol Invest, 2002, Vol. 25, págs. 493-496.
41. *Acquired neonatal thyroid disease due to TSH receptor antibodies in breast milk.* **C.J. Törnhaage, K. Grankvist.** s.l. : J Pediatr Endocrinol Metab, 2006, Vol. 19, págs. 787-794.
42. *Titoiditis.* **J.C. Galofréa, J. Pinedab, M. Tonib, E. Anda.** 13, s.l. : Enfermedades endocrinológicas y metabólicas (I) Patología del tiroides, 16, Vol. 12, págs. 713-774.
43. *Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists.* **Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al.** s.l. : Thyroid, 2011, Vol. 21, págs. 593-646.
44. *Molecular pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular goiter.* **Krohn K, Fuhrer D, Bayer Y, Eszlinger M, Brauer V, Neumann S, et al.** s.l. : Endocr Rev, 2005, Vol. 26, págs. 504-24.
45. *Hipertiroidismo.* **M. Toni, J. Pineda, E. Andab y J.C. Galofréb.** 13, s.l. : Medicina, 2016, Vol. 12, págs. 731-41.
46. *Hipotiroidismo y riesgo de aborto.* **Viva C, Cárdenas J, Cardozo S, Carvajal K, Cifuentes J.** 2, s.l. : Rev. Colomb Obstet Ginecol., 2009, Vol. 60, págs. 179-86.
47. *Manejo del nódulo tiroideo: revisión de la literatura.* **A., Pedroza.** s.l. : Rev Colomb Cir., 2008, Vol. 23, págs. 100-11.
48. *Thyroid disorders during pregnancy.* **LeBeau SO, Mandel SJ.** 1, s.l. : Endocrinol Metab Clin North Am, 2006, Vol. 35, págs. 117-36, vii.
49. *Incidence of earli loss of pregnancy.* **Wilcox AJ, et al.** s.l. : New England Journal of Medicine, 1998, Vol. 319, págs. 189-94.
50. *Endocrinal leukocytes are altered numerically and functionally in women with implanatatio defect.* **Sterart-Alers AM, et al.** s.l. : American Journal of Reproductive and Immunology, 1998, Vol. 39, págs. 1-11.

51. *Thyroid hormones and fetal enurological development.* **Patel J, et al.** s.l. : Journal of Endocrinol, 2011, Vol. 209, págs. 1-18.
52. *Early expression of thyroid hormone deiodinases and receptors in human fetal cerebral cortex.* **Chan S, et al.** s.l. : Brain Res Dev, 2002, Vol. 139, págs. 109-116.
53. *Thyroid autoimmunity and miscarriage.* **MF, Prummel.** s.l. : European Journal of Endocrinology, 2004, Vol. 150, págs. 751-5.
54. *Thyroid hormone and blood pressure regulation.* **Danzi S, ET AL.** s.l. : Curr Hypertens Resp, 2003, Vol. 5, págs. 513-20.
55. *Subclinical THyroid Disease and the Incidence of Hypertension in Pregnancy.* **Wilson KL, et al.** s.l. : Obst and Gyecol, 2012, Vol. 119, págs. 315-20.
56. *Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pre-pregnancy and during pregnancy (Review).* **Reid SM, et al.** s.l. : Cochrane Library, Chocrane Database of Systemic Reviews, 2012, Vol. 5, pág. CD007752.
57. *Abruptio placenta: an analysis of risk factors and perinatal outcome.* **Wills V, et al.** s.l. : Academia Medical Journal of India, 2015, Vol. 3, págs. 18-24.
58. *Subclinical hypothyroidism as a rick factor for placental abruption: evidence from a low rsck primigravid population.* **Breathnach FM, et al.** s.l. : Aus N Z J Obstet Gynecol, 2013, Vol. 53, págs. 553-60.
59. *Effects of 3,5,3'triiodothytonine on the invasive potential and the expression of integrins and matrix metalloproteinases in cultured early placental extravillous trophoblasts.* **Oki N, et al.** s.l. : J Clinical Endocrinol Metab, 2004, Vol. 89, págs. 5213-21.
60. *Levothyroxine dose adjustment in hypothyroid woman achivement pregnancy through IVF.* **Busnelli A, et al.** s.l. : Eur J Endocrinol, 2015, Vol. 173, págs. 417-24.
61. *Managmetn of thyroid dsfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline.* **De Groot L, et al.** s.l. : J Clinical Edocrinol Metabol, 2012, Vol. 97, págs. 2543-65.
62. *Enfermedades endocrinológicas y metabólicas (I).* **Toni M, Pineda J, Anda E, Galofré JC.** s.l. : Patología tiroidea, 2016, Vol. 13, págs. 731-41. .