

CONSENSO.

**ENFERMEDAD TIROIDEA EN EL EMBARAZO. GUIA DE
ATENCION Y SEGUIMIENTO.**

Coordinador:

Dr. José Omar Latino

Expertos SOGIBA:

Udry Sebastian Pablo

Fazio Juan Alberto

Fazio María Victoria.

Tiberio Osvaldo

Expertos SAEGRE:

Belingeri María Soledad

Servetti, Valeria Veronica

1. INTRODUCCION:

En los últimos años, numerosas sociedades científicas a lo largo del mundo, han planteado la importancia de estudiar las enfermedades tiroideas en el embarazo.

En el año 2017 se publicaron las guías de recomendación de la sociedad Americana de tiroides (ATA), donde se acentúa el impacto de las hormonas tiroideas sobre la función reproductiva (1, 2).

Durante el embarazo suceden numerosos cambios en la mujer, que impactan directamente sobre la tiroides, en donde la capacidad de la glándula para adaptarse a esta nueva situación, juega un rol central. Estas modificaciones gravídicas generan cambios en la función tiroidea fisiológicos que deben ser tenidos en cuenta a la hora de interpretar las determinaciones hormonales en contexto de embarazo (3-5):

Aumento del clearance renal de yoduros: esto genera menor oferta de yodo para la síntesis de hormonas tiroideas. Por tal motivo los requerimientos de yodo durante el embarazo son superiores y deben ser suplementados. Mientras que los aportes diarios rondan los 150ug/día durante el embarazo se recomienda aporte de 220 ug/día y cercanos a 290 para la lactancia (6)

Aumento de la síntesis de proteínas transportadoras de hormonas tiroideas (HT): el efecto estrogénico a nivel hepático genera aumento de la Tirosina Binding Globulin (TBG). Este aumento genera que mayor cantidad de HT circule unida a TBG, por tal motivo las mediciones de laboratorio determinaran las fracciones totales de T4 y T3 sobrevaloradas.

Mientras que la fracción libre se mantendrá constante. Esto ocurre también en mujeres que toman estrógenos por vía oral (ejemplo anticonceptivos) (7). Las bajas concentraciones de albumina y aumento de ácidos grasos no esterificados durante el embarazo también pueden influir en las mediciones de T4 Libre (5).

Efecto hCG sobre el receptor de TSH: la hCG comparte con la TSH una subunidad beta común por tal motivo puede interactuar con el receptor de TSH generando efecto estimulante sobre la síntesis de HT: Este aumento de HT genera feed back negativo sobre el eje hipotálamo hipofisario con disminución de TSH, efecto que puede observarse entre la semana 8 a 16. Este aumento de hormonas tiroideas es compensado con el aumento de la TBG manteniendo la fracción libre estable (5).

Inactivación de HT por Desyodinasas placentarias: La Desyodinasas Placentarias Tipo III (D3) inactiva T4 por conversión a T3 reversa (T3r) evitando el pasaje transplacentario de exceso de hormonas tiroideas maternas. Este mecanismo se suma al efecto compensatorio del aumento de TBG. (5).

El balance entre los cambios con impacto negativo, sobre la glándula tiroidea de la mujer gestante, se acompañan cambios compensatorios, que permiten mantener el Eutiroidismo (5). Dados los cambios mencionados las determinaciones de hormonas tiroideas y TSH deben ser interpretadas en dicho contexto.

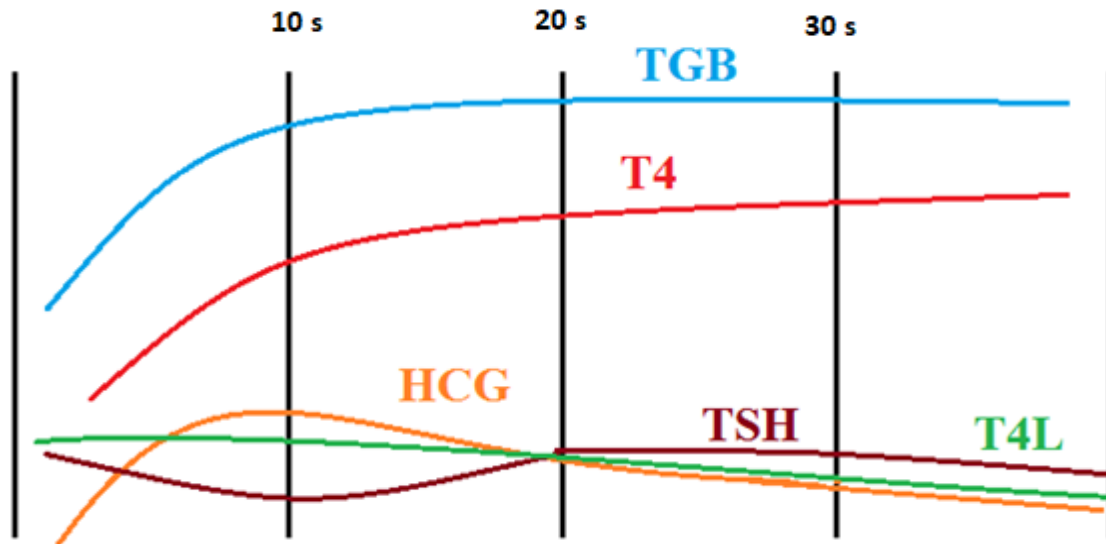


Figura 1. Niveles de hormonas durante el embarazo. El aumento de la TGB es compensado por un aumento de la T4 total en sangre (manteniendo de esta manera los niveles de T4L estables). Imagen tomada y modificada de Burrow y cols (8).

De esta manera, entendemos que la gestación, es una situación en la cual la glándula tiroidea, deberá aumentar su actividad. Por lo tanto, muchas mujeres que se encontraban eutiroideas fuera del embarazo, pero con cierta predisposición, presentaran patología tiroidea durante la gestación (5).

El problema fundamental en tratar de identificar a las pacientes que presentan patología tiroidea en el embarazo, es que algunos de los síntomas asociados a tiroideopatías, se superponen directamente con los signos y síntomas asociados a la gestación, por tal motivo es necesaria la evaluación del perfil tiroideo. ante la sospecha clínica o antecedentes relevantes de la paciente. Es importante, por lo tanto, identificar a la población de riesgo, para conocer que pacientes podrán presentar tiroideopatías durante la gestación.

2. IMPACTO DE LA PATOLOGÍA TIROIDEA EN EL EMBARAZO

Hipotiroidismo:

Enfermedad que se caracteriza por la disminución de la actividad funcional de la glándula tiroidea y el descenso de secreción de hormonas tiroideas;

Diminución de las concentraciones séricas de hormonas tiroideas ya sea por déficit primario de la glándula tiroidea o secundario por alteraciones hipotálamo hipofisarias provocando una disminución del metabolismo basal y otras alteraciones a nivel sistémico (1,2).

EPIDEMIOLOGÍA:

La enfermedad tiroidea es el segundo trastorno endocrino más común (después de la diabetes mellitus) que afecta a las mujeres en edad reproductiva. La incidencia del hipotiroidismo durante el embarazo se estima en un 0,3% a un 0,5% para el hipotiroidismo clínico evidente y en un 3% a un 5% para el hipotiroidismo subclínico (9, 10). (2-3% de Hipotiroidismo Subclínico ATA 2017 (2))

La causa más común en áreas yodo suficientes es la tiroiditis de Hashimoto, que se produce por una destrucción progresiva de la glándula tiroidea asociada a presencia de autoinmunidad (Anticuerpos Antitiroideos). Los anticuerpos antitiroideos pueden manifestarse en el 90% de los casos como ATPO (Antitiroperoxidasa) o ATG (Antitiroglobulina) en el 50% de los pacientes con tiroiditis autoinmune. (en las zonas con insuficiencia de yodo, la falta de aporte exógeno es la causa más común) (2, 9, 10).

30-60% de ATPO positivos son detectados en mujeres con niveles elevados de TSH.

Ha sido un desafío la determinación de TSH trimestre específica durante el embarazo y si bien durante muchos años se ha propuesto valores de cores menores a 2 uUI/ml para primer trimestre y 3 uUI/ml para 2do y 3er trimestre el estudio de poblaciones con mayor número de embarazadas ha determinado cambios en esos cutt-off.

Los cambios en las determinaciones de TSH interpoblaciones se deben al status de yodo de cada población y a los métodos de medición.

Se consideran valores adecuados de TSH para 1er trimestre menores a 4 uUI/ml y manejarse con los valores de corte del método utilizado para 2do y 3er trimestre.

IMPACTO:

Por la disminución de las hormonas tiroideas, tendremos signos y síntomas asociados a hipotiroidismo sobre la madre (2):

Además, el hipotiroidismo se asocia a *impacto sobre el embarazo*:





HIPOTIROIDISMO		
Van Den Boogaard y cols	AUMENTO COMPLICACIONES GESTACIONALES	
Haddow y cols	EFECTO NEGATIVO SOBRE EL DESARROLLO NEUROCOGNITIVO FETAL	
Abalovich y cols	60% RIESGO DE PERDIDA FETAL CON TRATAMIENTO INSUFICIENTE	
Leung y cols	22% RIESGO DE HIPERTENSION EN EL EMBARAZO	

Figura N°2: Impacto del hipotiroidismo clínico(aumento de TSH con Y4 y T3 bajas) durante el embarazo. (11, 12)

Como se observa en la tabla, el hipotiroidismo clínico, se encuentra directamente asociado a complicaciones durante la gestación. Van Den Boogard y colaboradores (11), demostraron una asociación entre la presencia de complicaciones gestacionales (aborto, preeclampsia, RCIU) y el hipotiroidismo clínico. En el estudio de Haddow (12) se observó un efecto negativo sobre el desarrollo neurocognitivo, recordemos en este punto que las hormonas tiroideas presentan una gran importancia en la histogénesis cerebral, y la glándula tiroidea fetal comienza a ser funcionante en la semana 12 del embarazo, alcanzando su función máxima a las 20 semanas (12). Por lo tanto, el desarrollo neurocognitivo depende del aporte materno(12-14). Respecto coeficiente intelectual (IQ) de los niños de madres con niveles de TSH menores a 4 uUI/ml sin contexto de Tiroiditis Autoinmune durante el embarazo dos estudios prospectivos, randomizados publicados recientemente por el Reino Unido/Italia (CATS I/CATS II) no han encontrado diferencias significativas a 9.5 años de seguimiento en niños de mujeres tratadas y no tratadas con levotiroxina durante el embarazo comparado con grupo control (15).

Los estudios de Abalovich y colaboradores, han destacado la importancia del hipotiroidismo subclínico en el embarazo. Tanto es así, que en estos estudios se demostró que el hipotiroidismo subclínico, podría tener similar impacto sobre la gestación, que el hipotiroidismo clínico (16).

La hipotiroxinemia aislada del tercer trimestre es frecuente de detectar y tampoco requiere tratamiento sustitutivo con levotiroxina. No se ha demostrado beneficio en las mujeres tratadas Vs. No tratadas respecto a complicaciones gestacionales(2, 17).

Hipertiroidismo :

Enfermedad que se caracteriza por el aumento de la actividad funcional de la glándula tiroidea y el aumento de secreción de hormonas tiroideas; provoca un aumento del metabolismo basal y otras alteraciones a nivel sistémico (2).

EPIDEMIOLOGÍA:

La causa más frecuente en el embarazo es el hipertiroidismo gestacional transitorio (1-3% embarazos) y la segunda causa más frecuente es la enfermedad de Graves (0,1%)(2, 18).

IMPACTO:

El hipertiroidismo es la patología tiroidea con mayor impacto durante la gestación. Sobre todo, la enfermedad de Graves, en donde los anticuerpos que afectan a la madre, pueden afectar directamente al Feto (2).

3 pilares de afectación del hipertiroidismo en la paciente grávida (2):

- Por el aumento de las hormonas tiroideas
- Por el aumento de los anticuerpos anti TSH (TRAb)
- Por la medicación anti-tiroidea

Por el aumento de las hormonas tiroideas, tendremos **signos y síntomas** asociados a hipertiroidismo sobre la madre entre los cuales podemos encontrar(2):

- arritmias
- Riesgo de hipertensión y Preeclampsia

- Taquicardia
- Sudoración
- Bocio
- Diarrea
- Ansiedad
- Dificultad en el aumento de peso

Además, el aumento de las hormonas se asocia con impacto sobre el embarazo:

- RCIU (sobre todo si se asocia con trastornos hipertensivos)
- Riesgo aumentado de aborto
- Parto prematuro
- Hiperémesis gravídica

2. Por el aumento de los anticuerpos TRAB, podemos encontrar efectos sobre la madre propios a la enfermedad de Graves (exoftalmos, Mixedema y Bocio). Los anticuerpos **TRAb** atraviesan la barrera hematoplacentaria, uniéndose a la tiroides fetal, produciendo hipertiroidismo fetal (independientemente del estatus tiroideo materno). De esta manera, el pasaje de este tipo de anticuerpos se encuentra asociado a (2, 18):

HIPERTIROIDISMO FETAL*Apéndice N°5

- Arritmia fetal
- Hydrops fetal
- Malformaciones: alteración de los núcleos de osificación y craneosinostosis.

- Muerte fetal.
- Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU).
- Desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (DPPNI).

3. Por la utilización de medicación anti-tiroidea: Todos los fármacos anti-tiroideos, tienen impacto sobre la gestación. Todos son iatrogénicos y siempre es necesario encontrar el correcto equilibrio entre los anti-tiroideos y la función tiroidea, de tal forma de reducir el riesgo de impacto fetal (2).

2. DAGNOSTICO DE TIROIDEOPATIAS EN EL EMBARAZO

RECOMENDACIÓN N°1: NO se debe solicitar de rutina perfil tiroideo en toda paciente embarazadas. Solo se debe solicitar en aquellas que presenten factores de riesgo

A pesar de que los estudios sugieren una asociación entre morbilidad obstétrica y una TSH aumentada, especialmente cuando se detectan anticuerpos ATPO elevados, las diferentes sociedades científicas en el mundo tienen opiniones variadas frente a la implementación de un screening universal (19-21).

La disfunción tiroidea es una condición prevalente que puede ser diagnosticada con pruebas económicas y fácilmente disponibles. A pesar de esto, existen diferentes problemas que limitan un screening universal:

- Falta de datos que demuestren la efectividad del tratamiento (22)

- Dificultad de la implementación precoz del screening y tratamiento (ya que varios autores sostienen que el mayor beneficio se obtiene entre las 4 a 7 semanas) (2).

Es por estas razones que los expertos en la guía ATA 2017, recomendaron el screening solo en aquellas pacientes con factores de riesgo (2).

RECOMENDACIÓN N°2: A aquellas pacientes con factores de riesgo, se les debe solicitar el *screening* de TSH, **aTPO** y T4L en cada trimestre del embarazo.

Existen factores de riesgo, que se encuentran asociados a enfermedad tiroidea durante el embarazo.

FACTORES DE RIESGO:

- Mujeres de $x > 30$ años (23, 24).
- Antecedente personales y/o familiares de enfermedad tiroidea.
- Mujeres con aTPO positivos (marcador de autoinmunidad tiroidea). El factor de riesgo más importante es la presencia de ATPO positivos *(VER APENDICE N°1).
- Bocio o clínica compatible con hipotiroidismo (2).
- Enfermedades autoinmunes (25).
- Diabetes (26).
- Infertilidad (27).
- Antecedente de pérdida de embarazo (16).
- Antecedente de embarazo pretérmino (11, 27).
- Obesidad mórbida (28).
- Antecedentes de irradiación del cuello o cirugía tiroidea (29, 30).

- Mujeres en zonas con deficiencia de yodo (31).
- Tratamiento con litio o amiodarona (32, 33).
- Exposición a agentes radiológicos yodados (34).

DIAGNOSTICO DE HIPOTIROIDISMO:

Se caracteriza en el laboratorio por el **aumento de la TSH (2)**.

TSH: no atraviesa la placenta. Es la hormona encargada de regular la glándula tiroides. Se encuentra aumentada en el hipotiroidismo clínico y subclínico y se encuentra suprimida en el hipertiroidismo (5).

Hipotiroidismo clínico: Aumento de TSH y la disminución de hormonas tiroideas: T4L (18)

Hipotiroidismo Subclínico: Aumento de TSH según rango específico del embarazo con valores de T4L normales (2).

TSH RANGO ESPECIFICO DEL EMBARAZO (RREE) SE DEFINE (2):

1. Cuando estén disponibles, los rangos de referencia específicos de la TSH de cada trimestre durante el embarazo de la población típica a la que se brinda atención. Los rangos de referencia deben definirse en mujeres embarazadas sanas con ATPO negativo con una ingesta óptima de yodo y sin enfermedad de la tiroides (2).
2. TSH específicos del embarazo, obtenidos de poblaciones de pacientes similares y realizados(2).

3. Si no se dispone de rangos de referencia de TSH específicos para el embarazo, se puede usar un límite de referencia de 4.0mU / L (2). Es frecuentemente la más utilizada en nuestro país por la falta de datos.

En cuanto al diagnóstico, algunas guías como la ATA 2017, proponen tener en cuenta además del RREE, el impacto de la autoinmunidad Tiroidea (Presencia de ATPO+), iniciando tratamiento con valores menores al valor de RREE (2). Ver algoritmo de tratamiento*

RECOMENDACIÓN N°3: Para el diagnóstico de hipotiroidismo, se debe utilizar el valor de TSH rango específico del embarazo. (se debe tener en cuenta si la paciente presenta Autoinmunidad tiroidea. Ver algoritmo)

DIAGNOSTICO DE HIPERTIROIDISMO:

La TSH se considera el *gold standard* para el diagnóstico de patologías tiroideas durante el embarazo. En el caso del Hipertiroidismo Clínico la **TSH se encontrará suprimida** y la **T4L se encontrará en niveles aumentados**. Ante una TSH suprimida, se debe siempre solicitar anticuerpos TRAB para definir si presenta una Enfermedad de Graves (2).

RECOMENDACIÓN N°4: En aquellas pacientes que presenten Hipertiroidismo, se debe solicitar anticuerpos TRAB para el diagnóstico de enfermedad de Graves.

Ante una paciente que presenta TSH suprimida y T4L aumentada, estamos en presencia de un hipertiroidismo. Ante esta situación debemos plantearnos los 2 diagnósticos diferenciales más frecuentes (2):

1. **Hipertiroidismo gestacional transitorio:** Es la causa más frecuente en el embarazo. Se presenta solo en el 1er trimestre resolviendo espontáneamente en el 2do trimestre. No está asociado a autoinmunidad o a impacto fetal por anticuerpos. No necesita tratamiento con antitiroideos. El tratamiento es de sostén y con beta bloqueantes en bajas dosis (2)(35). ***Ver apéndice N°2**
2. **Enfermedad de Graves:** Es la patología tiroidea de mayor impacto en la gestación. Se puede presentar antes y en los 3 trimestres del embarazo. El diagnóstico se realizó por la presencia de Hipertiroidismo + Anticuerpos TRAB (anticuerpos antireceptor de TSH). Las pacientes suelen presentar el diagnóstico fuera del embarazo. El tratamiento es con antitiroideos y de ser necesario con betabloqueantes en bajas dosis (2). ***ver apéndice N°3 y N°4**

RECOMENDACIÓN N°5: En aquellas pacientes que presenten enfermedad de GRAVES con valores de TRAB, aumentado en 3 veces, es necesario considerar y descartar el HIPERTIROIDISMO FETAL asociado a TRAB(36)

3. Tratamiento de las Tiroideopatías en el embarazo

A) Tratamiento del Hipotiroidismo

El tratamiento es de tipo sustitutivo, con levotiroxina vía oral. Se debe recomendar a la paciente que lo aleje de las comidas y lo acompañen de un cítrico para mejorar su absorción.

DOSIFICACION DE INICIO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES SIN LEVOTIROXINA DEPENDERA DE LA TSH DE LA PACIENTE (48)

- TSH $X < 4,2$ SE RECOMIENDA DOSIS DE $1,2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$
- TSH $4,2 - 10$ SE RECOMIENDA UNA DOSIS DE $1,4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$
- TSH $X > 10$ SE RECOMIENDA UNA DOSIS DE $2,3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$

DOSIFICACION DE SEGUIMIENTO SE INDICARÁ SEGÚN LABORATORIO:

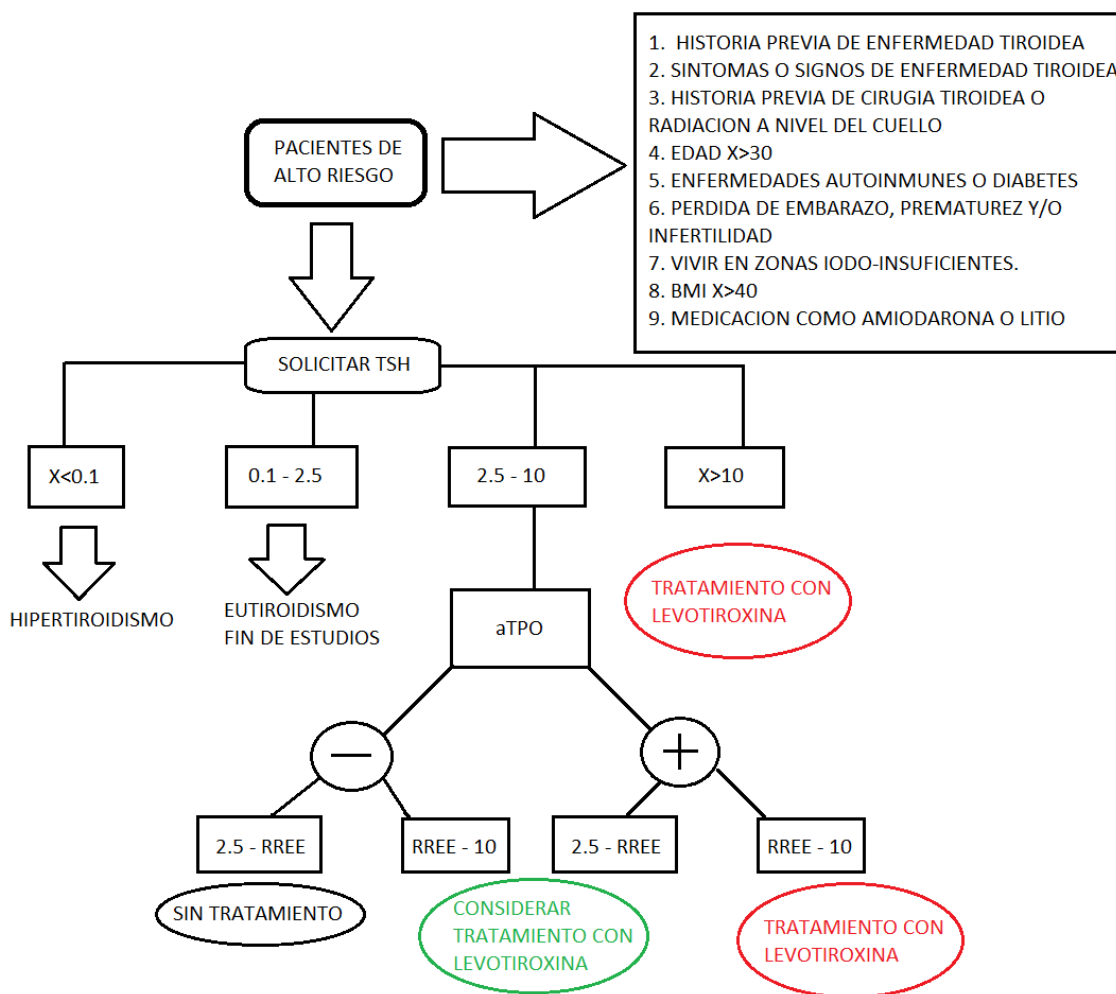
- Se solicitarán TSH cada 4 a 6 semanas
- La TSH deberá encontrarse por debajo de 2.5 en pacientes con ATPO+ o por debajo de la TSH rango específico en pacientes con ATPO negativos(2).
- De no encontrarse en dosis: aumentar la dosis lo necesario para cada paciente en particular

RECOMENDACIÓN N°6: las pacientes con hipotiroidismo diagnosticado deberán realizar seguimiento con TSH cada 4 semanas. Si no se encuentran en el rango deseado, se deberá aumentar la dosis (2).

RECOMENDACIÓN N°7: Aquellas pacientes con diagnóstico de Hipotiroidismo fuera del embarazo, las cuales se encuentran en tratamiento con Levotiroxina, deberán aumentar la dosis de levotiroxina en un 25% ante la confirmación del embarazo (2, 37, 38).

RECOMENDACIÓN N°8: Aquellas pacientes con diagnóstico de Hipotiroidismo fuera del embarazo, las cuales se encuentran en tratamiento con Levotiroxina y desean buscar embarazo, deben presentar valores de TSH por debajo de 2.5, siendo el valor ideal por debajo de 1.2 (0.5 a 1.2). (2, 37, 38)

ALGORITMO DE DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO



Algoritmo tomado y modificado de la guía ATA 2017(2)

Es importante remarcar la importancia que tiene la autoinmunidad tiroidea (es decir la presencia de anticuerpos anti-ATPO), como factor de riesgo para desarrollar hipotiroidismo en el embarazo. El algoritmo planteado por la ATA en 2017, jerarquiza a estas pacientes con autoinmunidad tiroidea y sugiere considerar el tratamiento en aquellas con valores menores al rango específico del embarazo: desde 2.5 a RREE con ATPO positivo (2). **(Ver algoritmo)**

B) Seguimiento y Tratamiento del Hipertiroidismo

En la mayoría de los pacientes, las concentraciones de TRAb maternas disminuyen con la progresión del embarazo; sin embargo, al igual que en las pacientes no embarazadas, la evolución es variable (2).

Se deben solicitar los siguientes estudios complementarios en la paciente con enfermedad de Graves y embarazo:

- TSH : cada 4 a 6 semanas. Durante el tratamiento con anti-tiroideos la misma se debe encontrar suprimida. Un aumento de la TSH, puede significar que sea necesario disminuir la cantidad del anti-tiroideo .
- T4L: cada 4 a 6 semanas. Debe mantenerse en el rango específico del trimestre. De aumentar, se debe considerar un aumento en la cantidad del anti-tiroideo.
- **Anticuerpos TRAB:**
 1. Solicitar en aquellas pacientes con enfermedad de Graves al **inicio del embarazo**. Si estas se encuentran en títulos bajos o indetectables, no se debe solicitar nuevamente (a excepción que aparezcan síntomas)(39).

2. Ante anticuerpos TRAB positivos/ necesidad de antitiroideos/ aparición de síntomas: solicitar nuevamente a las **18-22** semanas y entre las **30 a 32 semanas(2)(36)** . *

Ante TRAb positivos (mayores de 3 veces) (en el 2do y 3er trimestre), se debe realizar estudios para descartar HIPERTIROIDISMO FETAL:

Estos valores predicen el hipertiroidismo neonatal con 100% de sensibilidad y 43% especificidad (36).

- 1) Ecografía fetal solicitando (2)(36):
 - a) signo de craneosinostosis
 - b) núcleo de osificación temprana
 - c) búsqueda de signos de **bocio fetal**. Semana 22-24 y semana 30-34.
- 2) Evaluación de frecuencia cardíaca fetal en búsqueda de taquicardia o arritmias fetales, desde la semana 28 en adelante (solicitar uno por semana). Se realizará una tira de registro de al menos 10 minutos (2).

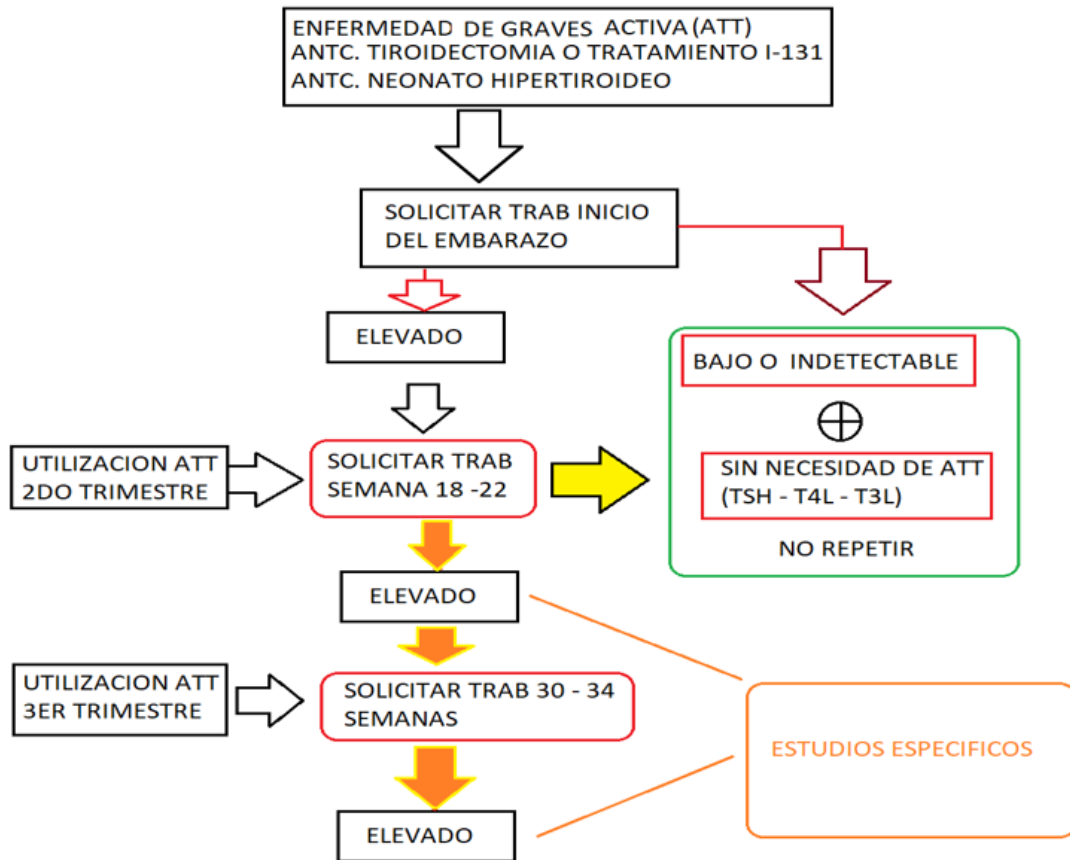
Es de suma importancia remarcar que el signo precoz de impacto de los anticuerpos TRAB es el **BOCIO FETAL(2)**.

Si los TRAb se vuelven indetectables en una mujer embarazada que toma antitiroideos, puede ser factible reducir o retirar la medicación para proteger al feto contra el Hipotiroidismo y el bocio (2).

RECOMENDACIÓN N°9: Se debe solicitar a todas las pacientes con enfermedad de Graves en el embarazo TSH cada 4 a 6 semanas, la cual debe permanecer suprimida durante todo el embarazo. De aumentar considerar disminuir el antitiroideo según títulos de TRAB (2) (36).

RECOMENDACIÓN N°10: Se debe solicitar a todas las pacientes con enfermedad de Graves en el embarazo anticuerpos TRAB en el 1er trimestre. De presentar títulos aumentados o síntomas, solicitar nuevamente a las 18-22 semanas y entre las 30-34 semanas (2) (36).

RECOMENDACIÓN N°11: Ante TRAB positivos (3 veces el valor normal) en la semana 18-22 o semana 30-34, solicitar estudios específicos para descartar HIPERTIROIDISMO FETAL(36).



Tratamiento:

El objetivo del tratamiento en el hipertiroidismo, es mantener los niveles maternos de T3y T4 libres en el rango normal con la dosis más baja posible de antitiroideos. La TSH deberá encontrarse suprimida (2).

Todos los anti-tiroideos presentan efectos adversos a nivel fetal, con lo cual al administra un anti-tiroideo se debe evaluar el costo-beneficio. La dosis del antitiroideo se establecerá según el status tiroideo materno, los títulos de anticuerpos TRAB y el status tiroideo Fetal (2).

- a) **Propiltiouracilo:** es la medicación de elección, ya que tiene menor riesgo de malformaciones y estas son de menor severidad. La **recomendación 25** de la ATA 2017, sugiere rotar de metimazol a PTU, hasta la 16 semana. En algunos casos no se logra cumplir con esta recomendación por la falta de disponibilidad de dicho fármaco (2).
- b) **Metimazol:** Es más potente que el PTU y se asocia a mayor severidad. Puede presentar **EMBRIOPATIA POR METIMAZOL (2)**.

RECOMENDACIÓN N°12: El propiltiouracil es la medicación de elección para el tratamiento del hipertiroidismo en el embarazo. Se sugiere de ser posible rotar de metimazol a propiltiouracilo, antes de la semana 16 (2).



SINTESIS



T4 / T3



	PTU	MTM
DOSIS	100 - 600 MG (200-400)	5 - 30 MG (10 - 20)
POTENCIA	1	20
DOSIFICACION	2 - 3 VECES/DIA	1 DIA
EFFECTOS ADV	*HEPATOTOXICIDAD , AGRANULOCITOSIS , ANEMIA . COMUNES: RUSH CUTANEO	
EFFECTO FETAL	MENOR IMPACTO MALFORMACIONES FASCIALES Y SISTEMA URINARIO (POCO FRECUENTES)	MAYOR IMPACTO APLASIA CUTIS (+FREC) SETUM VENTRICULAR DIGESTIVAS, ATRESIA ESOFAGICA, URINARIAS



* PTU= 3ER DROGA RELACIONADA AL TRANSPLANTE HEPATICO EN EEUU

Gráfico: impacto de las diferentes anti-tiroideos sobre el embarazo

Situaciones especiales: los anti-tiroideos tienen efecto a nivel fetal, disminuyendo la actividad de la tiroides fetal. Es necesario encontrar un equilibrio entre los anti-tiroideos y los anticuerpos TRAB. En algunas pacientes con enfermedad de Graves, que presentan el antecedente de tiroidectomía o de dosis de I131, continuarán presentando anticuerpos TRAB positivos durante meses. En estas pacientes se indicará anti-tiroideos, para impedir el Hipertiroidismo fetal inducido por TRAB, en combinación con Levotiroxina (para tratar el hipotiroidismo materno). Esta es una excepción, ya que la indicación para la gran mayoría de las pacientes con enfermedad de Graves que cursen con hipertiroidismo clínico es el tratamiento sólo con antitiroideos (2).

Lactancia:

Cuando la medicación antitiroidea está indicada para mujeres que están en período de lactancia, se pueden administrar tanto metimazol (hasta una dosis máxima de 20 mg/d) como Propiltiouracilo (hasta una dosis máxima de 450 mg / d) (40-42).

APENDICE

APENDICE N°1: Autoinmunidad Tiroidea

La autoinmunidad tiroidea (AIT) se diagnostica por la presencia de anticuerpos antitiroideos en sangre. Estos afectan al 5-20% de las mujeres en edad fértil y se encuentran positivos en el 20-25% de las mujeres con aborto recurrente (2).

Las pacientes con anticuerpos antitiroideos positivos se encuentran asociados a hipotiroidismo durante la gestación, aborto, prematuridad y tiroiditis posparto.

En pacientes con AIT y eutiroidismo se sugiere:

- Monitoreo de TSH trimestral por el alto riesgo que tienen estas pacientes de desarrollar hipotiroidismo. **FACTOR DE RIESGO MAS IMPORTANTE**

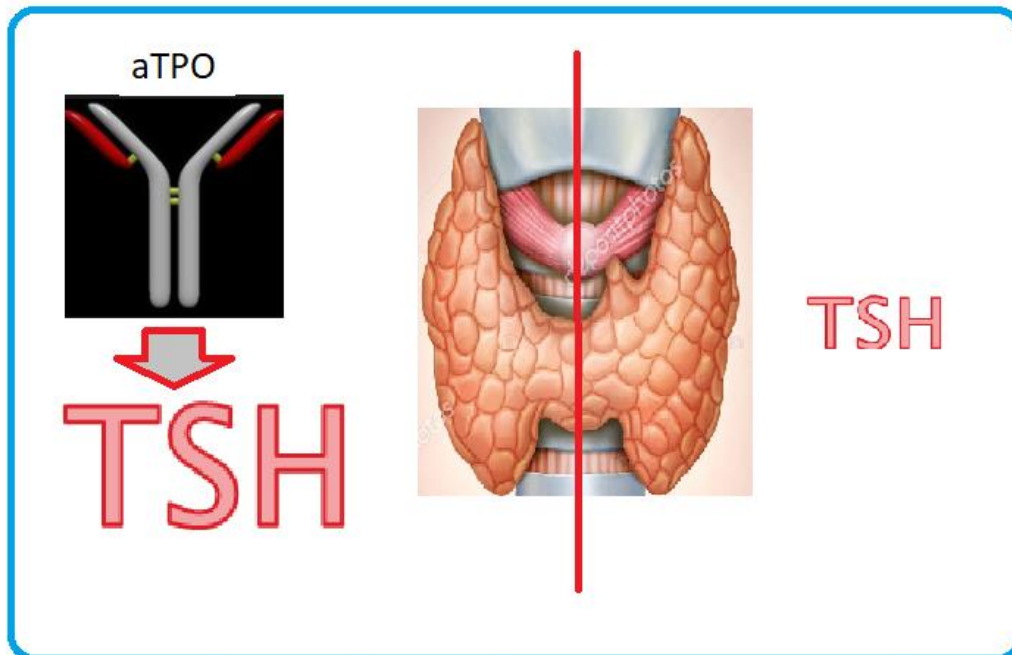


Figura: Diferentes estudios han demostrado que las pacientes que presentan autoinmunidad tiroidea, tienen mayor tendencia a desarrollar hipotiroidismo en el embarazo(43).

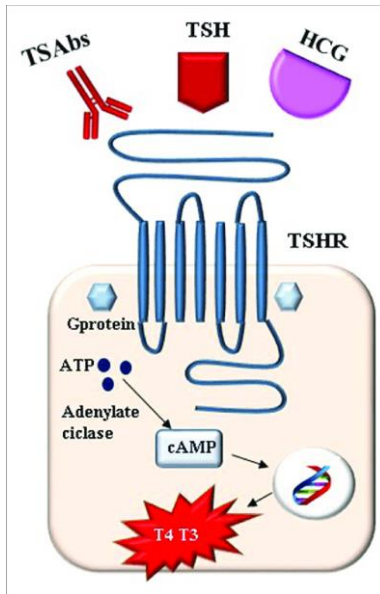
- Algunos autores sugieren en pacientes con autoinmunidad tiroidea y pérdidas de embarazo, agregar Levotiroxina 25-50 microgramos. **Se cree que las pérdidas tempranas podrían estar asociadas con la acción de los anticuerpos sobre la zona pelucida (2).**

APENDICE N°2: Hipertiroidismo Gestacional transitorio

Se trata de una entidad cuya prevalencia es del 1-3% de los embarazos. Es la **causa más frecuente de hipertiroidismo** durante la gestación . Se trata de un hipertiroidismo inducido por las hormonas con acción sobre el receptor de TSH (tirotrofina coriónica humana y gonadotrofina coriónica humana)(35, 44). Como característica principal se presenta en el primer trimestre, asociado a hiperémesis gravídica, acompañado por otros síntomas y signos (como la taquicardia) (2)(44). El mayor riesgo se presenta de la semana 9 a la 14 y remite sin tratamiento antitiroideo al segundo trimestre (2)(45).

Factores de Riesgo:

1. Niveles de Subunidad Beta HCG= Este es el factor de riesgo más importante. Se sabe que aquellas pacientes que presentan subunidades beta en el comienzo del embarazo mayores a 200.000, tendrán una TSH menor a 0.2 en un 66% (2)(46).



FIGURA= se observa la alta homología y la acción de la subunidad beta sobre el receptor de TSH.

2. Embarazo Gemelar (2).
3. Embarazo Molar (2).

TRATAMIENTO: Medidas de soporte e hidratación. No indicar antitiroideos (por esta razón es importante realizar un correcto diagnóstico diferencial). Recordar que esta entidad remite espontáneamente luego del primer trimestre (2).

- LA HGT NO presenta Autoinmunidad tiroidea clínica o bioquímica

APENDICE N°3: Enfermedad de Graves

La enfermedad de Graves es la causa más común de hipertiroidismo fuera del embarazo (80-85%), y presenta una prevalencia en el embarazo del 0,1% aproximadamente (2).

Aparece con mayor frecuencia en el primer trimestre y el posparto, y puede agravarse si existen niveles elevados de hCG durante el primer trimestre. Se trata de una enfermedad autoinmune, órgano específico, que presenta anticuerpos los cuales van

dirigidos específicamente contra el receptor de TSH (anticuerpos anti-TRAB). Estos anticuerpos al unirse al receptor de TSH, estimulan la síntesis y secreción de hormona tiroidea(2).

El impacto de la enfermedad de Graves se debe a 2 cuestiones: 1. La alteración asociada a el aumento de la hormona tiroidea y 2. La acción directa de los anticuerpos anti-tiroideos sobre el feto (2).

Se puede presentar clínicamente al igual que una HGT, pero a diferencia de esta, presenta autoinmunidad tiroidea clínica y bioquímica. A su vez puede manifestarse clínicamente en el transcurso de todo el embarazo y no remite espontáneamente en el 2do trimestre

- Tratamiento= Antitiroideos (a menor dosis posible) +beta bloqueantes (para el tratamiento sintomático si fueran necesarios)

Tirotoxicosis Gestacional Transitoria	ENF DE GRAVES
Anticuerpos NEGATIVOS	Anticuerpos POSITIVOS (TRAB)
Sin Bocio	Bocio difuso
Sin Oftalmopatía	Con Oftalmopatía
Sin Antec. de enf. tiroidea	Tiene antec. patol tiroidea
Tratamiento Hidratación y medidas de soporte. No se indican antitiroideos	Antitiroideos a bajas dosis B Bloqueantes a baja dosis y corto tiempo

TABLA= diferencias entre Graves vs HGT

Presenta autoinmunidad tiroidea:

- CLINICA: Exoftalmos | mixedema | bocio

- Bioquímico: presencia de anticuerpos antitiroideos= Anti-TRAB (específicos del GRAVES), Anti-tiroperoxidasa (ATPO, no específicos de Graves, solo marcan autoinmunidad tiroidea) y anti-tiroglobulina.

APENDICE N°4: Anticuerpos Anti-TRAB (receptor de TSH)

Los anticuerpos anti-receptor de TSH (TRAb), son anticuerpos cuyo target es el receptor de TSH. Estos son el marcador específico de la enfermedad de Graves. Presentan doble impacto. En primer lugar, sobre la tiroides materna, donde aumentan la cantidad de hormonas tiroideas y de esta manera generan un hipertiroidismo materno (2). En segundo lugar, presentan pasaje transplacentario, uniéndose a la tiroides fetal y de esta manera generando **HIPERTIROIDISMO FETAL**. La vida media de estos anticuerpos es de 2 semanas, y su efecto sobre la tiroides fetal se ve cuando están en títulos 3 veces por encima del valor normal (punto de corte para solicitar estudios específicos), A Mayor es el valor de TRAB, mayor será el riesgo(36).

Existen diferentes tipos de anticuerpos anti-TRAB. Los TSI= que son aquellos con acción estimulante (propios de la enfermedad de Graves). Los TBAb: con acción bloqueante del receptor de TSH (que se asocian a hipotiroidismo) y los que no presentan acción sobre el receptor. Estos 3 grupos de anticuerpos están presentes en simultaneidad con diferente proporción. El problema principal radica en que la determinación bioquímica de los anti-TRAB, no distingue estos subtipos de anticuerpos, y que dependiendo el status inmunológico de la paciente, se puede modificar la proporción de los mismos.

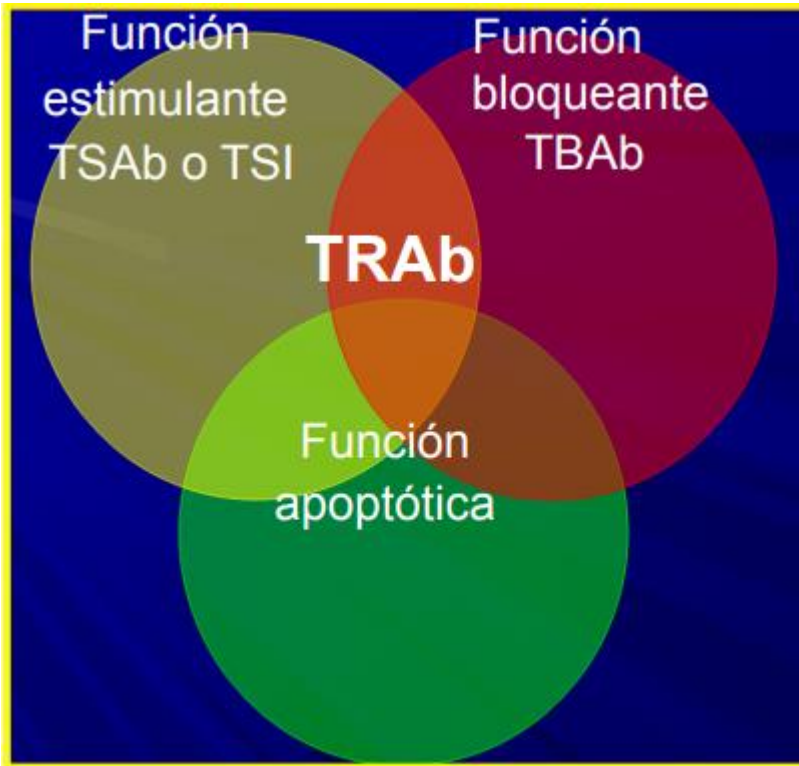


Tabla: subtipos de anticuerpos anti-TRAB

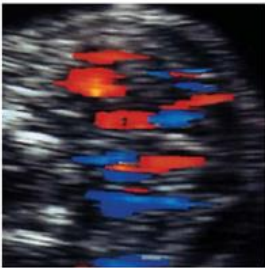
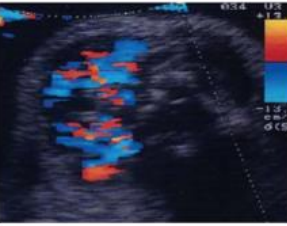
APENDICE N°5: Hipertiroidismo Fetal asociado a TRAB

Se trata de una entidad la cual se presenta cuando los anticuerpos anti-TRAB (los cuales deben estar aumentados en **3 veces la normalidad**), se unen a la tiroides fetal, produciendo de esta manera un hipertiroidismo fetal(47-50).

Se caracteriza por(47-50):

- **BOCIO FETAL (TIROIDES P>95) – Doppler patrón central. El bocio fetal es el signo más precoz de HF.** Es necesario en pacientes con Graves realizar una correcta evaluación del bocio fetal, ya que los antitiroideos pueden producirlo. En el caso de los anti-tiroideos, producen un bocio fetal con patrón Doppler periférico.

BOCIO FETAL DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

BOCIO POR ANTI-TIROIDEOS	BOCIO POR TRAB ESTIMULANTES
<p data-bbox="537 327 800 352">Doppler: patron periferico</p>  <p data-bbox="297 667 516 751">nucleo osificacion presente tardiamente $x > 33$</p> <p data-bbox="570 680 776 716">bradicardia fetal</p>	<p data-bbox="1081 321 1317 346">Doppler: patron central</p>  <p data-bbox="849 642 1029 726">nucleo osificacion tempranos ($x < 31$ semanas)</p> <p data-bbox="1162 676 1344 711">taquicardia fetal</p>

- Maduración Ósea acelerada: Núcleo femoral distal visible antes de las 31 semanas
- RCIU
- Craneo sintostosis
- Taquicardia Fetal: Es el signo mas tardío. Se constata una frecuencia cardiaca fetal mayor a 170 en 10 minutos.

El tratamiento para el hipertiroidismo fetal, son los anti-tiroideos, los cuales al disminuir la cantidad de anticuerpos, disminuyen el impacto fetal (47-50).

BIBLIOGRAFIA

1. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2011;21(10):1081-125.
2. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2017;27(3):315-89.
3. Weeke J, Dybkjaer L, Granlie K, Eskjaer Jensen S, Kjaerulff E, Laurberg P, et al. A longitudinal study of serum TSH, and total and free iodothyronines during normal pregnancy. *Acta endocrinologica*. 1982;101(4):531-7.
4. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2003;13(1):3-126.
5. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocrine reviews*. 1997;18(3):404-33.
6. Trumbo P, Yates AA, Schlicker S, Poos M. Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. *Journal of the American Dietetic Association*. 2001;101(3):294-301.
7. Glinoe D, Gershengorn MC, Dubois A, Robbins J. Stimulation of thyroxine-binding globulin synthesis by isolated rhesus monkey hepatocytes after in vivo beta-estradiol administration. *Endocrinology*. 1977;100(3):807-13.
8. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *The New England journal of medicine*. 1994;331(16):1072-8.
9. Reid SM, Middleton P, Cossich MC, Crowther CA. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism in pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(7):CD007752.
10. Biondi B, Cooper DS. Thyroid hormone therapy for hypothyroidism. *Endocrine*. 2019;66(1):18-26.
11. van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JA, Goddijn M, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Human reproduction update*. 2011;17(5):605-19.
12. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *The New England journal of medicine*. 1999;341(8):549-55.
13. Utiger RD. Maternal hypothyroidism and fetal development. *The New England journal of medicine*. 1999;341(8):601-2.
14. Smallridge RC, Ladenson PW. Hypothyroidism in pregnancy: consequences to neonatal health. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(6):2349-53.
15. Hales C, Taylor PN, Channon S, Paradise R, McEwan K, Zhang L, et al. Controlled Antenatal Thyroid Screening II: Effect of Treating Maternal Suboptimal Thyroid Function on Child Cognition. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2018;103(4):1583-91.
16. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2002;12(1):63-8.

17. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y, Hirtz DG, et al. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. *The New England journal of medicine*. 2017;376(9):815-25.
18. Caforio ALP, Adler Y, Agostini C, Allanore Y, Anastasakis A, Arad M, et al. Diagnosis and management of myocardial involvement in systemic immune-mediated diseases: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Disease. *European heart journal*. 2017;38(35):2649-62.
19. Vila L, Velasco I, Gonzalez S, Morales F, Sanchez E, Laila JM, et al. Detection of thyroid dysfunction in pregnant women: universal screening is justified. *Endocrinologia y nutricion : organo de la Sociedad Espanola de Endocrinologia y Nutricion*. 2012;59(9):547-60.
20. Muller I, Moran C, Lecumberri B, Decallonne B, Robertson N, Jones J, et al. 2019 European Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Dysfunction following Immune Reconstitution Therapy. *European thyroid journal*. 2019;8(4):173-85.
21. Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. *Fertility and sterility*. 2015;104(3):545-53.
22. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *The New England journal of medicine*. 2012;366(6):493-501.
23. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(2):489-99.
24. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Archives of internal medicine*. 2000;160(4):526-34.
25. Luo W, Mao P, Zhang L, Yang Z. Association between systemic lupus erythematosus and thyroid dysfunction: a meta-analysis. *Lupus*. 2018;27(13):2120-8.
26. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. De novo clinical hypothyroidism in pregnancies complicated by type I diabetes, subclinical hypothyroidism, and proteinuria: a new syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1988;159(2):442-6.
27. Poppe K, Glinoe D, Van Steirteghem A, Tournaye H, Devroey P, Schiettecatte J, et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2002;12(11):997-1001.
28. Michalaki MA, Vagenakis AG, Leonardou AS, Argentou MN, Habeos IG, Makri MG, et al. Thyroid function in humans with morbid obesity. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2006;16(1):73-8.
29. Mercado G, Adelstein DJ, Saxton JP, Secic M, Larto MA, Lavertu P. Hypothyroidism: a frequent event after radiotherapy and after radiotherapy with chemotherapy for patients with head and neck carcinoma. *Cancer*. 2001;92(11):2892-7.
30. De Carlucci D, Jr., Tavares MR, Obara MT, Martins LA, Hojaij FC, Cernea CR. Thyroid function after unilateral total lobectomy: risk factors for postoperative hypothyroidism. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2008;134(10):1076-9.
31. Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2015;3(4):286-95.
32. Eskes SA, Wiersinga WM. Amiodarone and thyroid. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2009;23(6):735-51.
33. Lazarus JH. Lithium and thyroid. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2009;23(6):723-33.

34. Vagenakis AG, Braverman LE. Adverse effects of iodides on thyroid function. *The Medical clinics of North America*. 1975;59(5):1075-88.
35. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH. Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1992;167(3):648-52.
36. Besancon A, Beltrand J, Le Gac I, Luton D, Polak M. Management of neonates born to women with Graves' disease: a cohort study. *European journal of endocrinology*. 2014;170(6):855-62.
37. Abalovich M, Alcaraz G, Kleiman-Rubinsztein J, Pavlove MM, Cornelio C, Levalle O, et al. The relationship of preconception thyrotropin levels to requirements for increasing the levothyroxine dose during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2010;20(10):1175-8.
38. Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, Alexander EK. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(7):3234-41.
39. Laurberg P, Nygaard B, Glinoe D, Grussendorf M, Orgiazzi J. Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association. *European journal of endocrinology*. 1998;139(6):584-6.
40. Kampmann JP, Johansen K, Hansen JM, Helweg J. Propylthiouracil in human milk. Revision of a dogma. *Lancet*. 1980;1(8171):736-7.
41. Azizi F, Khoshniat M, Bahrainian M, Hedayati M. Thyroid function and intellectual development of infants nursed by mothers taking methimazole. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(9):3233-8.
42. Azizi F. Effect of methimazole treatment of maternal thyrotoxicosis on thyroid function in breast-feeding infants. *The Journal of pediatrics*. 1996;128(6):855-8.
43. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(7):2587-91.
44. Niebyl JR. Clinical practice. Nausea and vomiting in pregnancy. *The New England journal of medicine*. 2010;363(16):1544-50.
45. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH, Pekary AE, Hershman JM. The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1992;75(5):1333-7.
46. Lockwood CM, Grenache DG, Gronowski AM. Serum human chorionic gonadotropin concentrations greater than 400,000 IU/L are invariably associated with suppressed serum thyrotropin concentrations. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2009;19(8):863-8.
47. Luton D, Le Gac I, Vuillard E, Castanet M, Guibourdenche J, Noel M, et al. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(11):6093-8.
48. Polak M, Le Gac I, Vuillard E, Guibourdenche J, Leger J, Toubert ME, et al. Fetal and neonatal thyroid function in relation to maternal Graves' disease. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2004;18(2):289-302.
49. Cohen O, Pinhas-Hamiel O, Sivan E, Dolitski M, Lipitz S, Achiron R. Serial in utero ultrasonographic measurements of the fetal thyroid: a new complementary tool in the management of maternal hyperthyroidism in pregnancy. *Prenatal diagnosis*. 2003;23(9):740-2.
50. Huel C, Guibourdenche J, Vuillard E, Ouahba J, Piketty M, Oury JF, et al. Use of ultrasound to distinguish between fetal hyperthyroidism and hypothyroidism on discovery of a goiter.

Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2009;33(4):412-20.

51. Abalovich M ,Alcaraza G, Aseb E, Bergoglioc L , Cabezond C Gutierrez S, et all. Thyroid and pregnancy guidelines. Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo Volume 53, Issue 1, January–March 2016, Pages 5-15.

52. Toft AD, Beckett GJ 2005 Measuring serum thyrotropin and thyroid hormone and assessing thyroid hormone transport. In: Braverman, LE, Utiger, RD (eds) Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. Ninth edition. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, pp 329–344.

53. Jacqueline Jonklaas, Antonio C. Bianco, Andrew J. Bauer, Kenneth D. Burman, Anne R. Cappola, Francesco S. Celi, David S. Cooper, Brian W. Kim, Robin P. Peeters, Sara Rosenthal, and Anna M. Sawka. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. THYROID Volume 24, Number 12, 2014.

54. Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum. Endocrine Society Guidelines, CO-SPONSORING ORGANIZATIONS: American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), Asia & Oceania Thyroid Association (AOTA), American Thyroid Association (ATA), European Thyroid Association (ETA), Latin American Thyroid Society (LATS). 2007.