

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente
Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Enfermedad tiroidea y embarazo

Dr. Pablo Enríquez Jiménez

Dr. Daniel Martín

Dra Francesca Marengo

Dr. Juan Guillermo Rodríguez

Hoja de ruta



- Cambios fisiológicos de la función tiroidea
- Epidemiología
- Función tiroidea y valores de corte en el embarazo
- Niveles de yodo y nutrición
- Hipotiroidismo y embarazo
- Hipotiroidismo subclínico y embarazo
- Hipertiroidismo y embarazo
- Tamizaje de enfermedades tiroideas

Cambios fisiológicos



- Aumento de 50% en requerimiento de iodo (consumo placentario y fetal, aumento de volumen plasmático)
- BhCG estimula producción tiroidea directamente.
- Estrógenos aumentan la globulina transportadora de tiroxina disminuyendo su fracción libre.
- Aumento de excreción renal de yodo.
- Aumento en 50% la producción de T3 y T4.
- Aumento del tamaño glandular según el estado nutricional de iodo de un 10 a 40%

Epidemiología



- Encuesta nacional de salud 2017
 - 28% de las mujeres
 - 17% de hipotiroidismo subclínico (HSC)
 - 11% de hipotiroidismo clínico o manifiesto (HC)
- Hipotiroidismo y embarazo: 2 a 3% (internacional)
 - 5.7% en Chile
 - 3.92 HSC
 - 1.76% HC
- Hipertiroidismo y embarazo: 0.1 a 0.4%
- Autoinmunidad tiroidea: 17%

Cleary-Goldman J, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2008; 112:85–92.

Mosso L. Thyroid-stimulating hormone reference ranges in the first trimester of pregnancy in an iodine-sufficient country. *Endocrinol Metab* 2018;33:466-472

Ashoor G, Nicolaidis KH Maternal thyroid function at 11 to 13 weeks of gestation and subsequent fetal death. *Thyroid*. 2010; 20:989–993.

Fisiopatología



Daño glandular progresivo



Función tiroidea



- Cambios fisiológicos → Niveles de TSH tienen reducción en punto de corte inferior en 0.1-0.2 mU/L y corte superior en 0.5-1.0 mU/L.
- Los valores de corte dependerán de:
 - Etnia y geografía
 - Niveles poblacionales de yodo
 - IMC
 - Positividad de Anticuerpos antimicrosomales (anti-TPO)

Función tiroidea



- Sociedad americana de tiroides 2017
 - Ideal → **Tablas de referencia poblacional local** por trimestre de embarazo
 - Incluir: embarazadas sin patología tiroidea conocida, ingesta adecuada de yodo, anti-TPO negativas.
- De no ser posible valores locales (TSH):
 - Límite superior → **4.0 mU/L**
 - Desde semana 7-12 y luego normaliza en 2 y 3er trimestre

Valores locales



EnM
ENDOCRINOLOGY
AND METABOLISM



**Original
Article**

Endocrinol Metab 2018;33:466-472
<https://doi.org/10.3803/EnM.2018.33.4.466>
pISSN 2093-596X · eISSN 2093-5978

Thyroid-Stimulating Hormone Reference Ranges in the First Trimester of Pregnancy in an Iodine-Sufficient Country

Carmen Castillo¹, Nicole Lustig², Paula Margozzini³, Andrea Gomez⁴, María Paulina Rojas⁵, Santiago Muzzo⁶, Lorena Mosso²

¹Department of Medicine, San Juan de Dios Hospital and University of Talca, Curico; Departments of ²Endocrinology, ³Public Health, Faculty of Medicine, Pontifical Catholic University of Chile; ⁴School of Public Health, Faculty of Medicine, University of Chile; ⁵Department of Family Medicine, Faculty of Medicine, Pontifical Catholic University of Chile; ⁶Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Diego Portales University, Santiago, Chile



Valores locales

- Prospectivo observacional
- 1022 embarazadas antes de las 14 semanas
- Niveles de TSH, T4, Anti-TPO, yodo
- Resultados:
 - Percentil 97.5 para TSH en primer trimestre: **5.37mU/mL ****
 - Prevalencia de hipotiroidismo → 5.7%
 - (si se usa el valor de 2.5mU/mL aumentaría a 35%)
 - Niveles de Yodo normales
 - 173ug/L

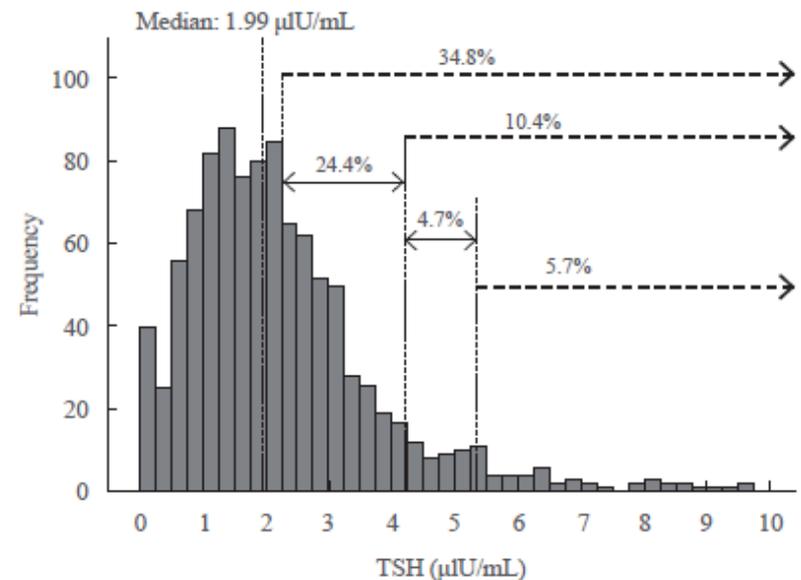


Fig. 3. Distribution of thyroid-stimulating hormone (TSH) levels (μ IU/mL) in the first trimester of pregnancy in 1,022 women and differences in the prevalence of hypothyroidism using different cut-off points (2.5, 4.2, and 5.36 μ IU/mL).



Niveles de yodo

- Déficit de yodo: (bajo 150ug/L)
 - Bocio y disfunción tiroidea en el embarazo
 - Menor peso de placenta y circunferencia craneana neonatal
 - Déficit atencional y alteraciones cognitivas en hijos de madres con déficit
- Dosis diaria recomendada
 - Ingesta en no embarazadas: 150ug /día
 - Embarazadas 250ug /día
 - No superar los 500ug /día (alteraciones tiroideas fetales)

Autoinmunidad tiroidea



- Embarazo podría gatillar HC en mujeres Anti-TPO positivas previamente eutiroideas
 - Controlar TSH-T4L mensual hasta 3 trimestre
- Hasta 17% de las embarazadas presentan Anti-TPO. 10% en población chilena.
- Anticuerpos traspasan la placenta pero no se relacionan con disfunción fetal tiroidea.

Autoinmunidad tiroidea (eutiroídeas)



- Anti-TPO se relaciona con **aborto esporádico** (OR: 3.9)₁ y con **parto prematuro** (OR 1.41)₂
 - Asociación clara en la literatura, pero no prueba causalidad. Fisiopatología no clara.
- Datos menos categóricos para aborto recurrente
- No se recomienda tratar con T4 embarazadas eutiroídeas con anti-TPO +
 - No reduce el parto prematuro en estas pacientes.₃
 - Podría indicarse con historia de abortos previos en dosis de 25-50ug/día
 - Tratar en no embarazadas que se someterán a técnicas de reproducción asistida

1 Thangaratinam S, et al. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: metaanalysis of evidence. BMJ 2011;342:d2616.

2 He X, et al. Thyroid antibodies and risk of preterm delivery: a metaanalysis of prospective cohort studies. Eur J Endocrinol 2012; 167:455–464.

3 Alexander EK. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum Thyroid. 2017 Mar;27(3):315-389



Hipotiroidismo y embarazo

Hipotiroidismo clínico

TSH sobre límite superior para el trimestre o > 4

T4 baja

Principal causa
Tiroiditis de Hashimoto

Hipotiroidismo subclínico

TSH sobre límite superior para el trimestre o > 4

T4 normal

Hipotiroidismo y embarazo



Hipotiroidismo clínico tiene efectos adversos maternos y fetales.

- 1. Hasta 60% de aborto (sin tto adecuado)**
- 2. Hasta 22% de hipertensión gestacional**
- 3. Parto prematuro**
- 4. Bajo peso al nacer**
- 5. Desprendimiento de placenta**
- 6. Alteración del desarrollo cognitivo**

Guía ATA 2017

Tratar hipotiroidismo
clínico en el
embarazo

Administrar T4 oral
Meta: rango medio-
inferior para el
trimestre o $< 2.5\text{mU/L}$.

Abalovich M, et al. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002;12:63–68.

Haddow JE, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549–555.

Alexander EK. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum Thyroid. *2017 Mar*;27(3):315-389

Hipotiroidismo subclínico (HSC)



- Aborto e HSC
 - Aumenta el riesgo a medida que aumentan niveles de TSH.
- Parto prematuro y otras complicaciones obst.
 - Usando tablas poblacionales, un valor $> P 97.5$ (> 4.0 mU/L) se asocia a un riesgo de 1.9 y 2.5 veces para parto antes de las 37 y 34 semanas respectivamente.
- Alteraciones del desarrollo cognitivo
- Estas asociaciones desaparecen si se excluyen las pacientes Anti-TPO (+) y se observan en Anti-TPO (-) con TSH sobre 5-10 mU/L.

Hipotiroidismo subclínico (HSC)



Tratamiento?

- Beneficio demostrado iniciando a las 9 semanas en pacientes Anti-TPO+ con TSH>2.5mU/L.
 - Menos parto prematuro
 - Menos aborto
- *Tamizaje universal vs tamizaje selectivo y resultados no ha sido estudiado*
- *Anti TPO + aparece como un grupo de alto riesgo*

Hipotiroidismo subclínico (**HSC**)

Recomendación (ATA 2017)



Embarazadas con TSH > 2.5 mU/L → solicitar anticuerpos anti-TPO

Tratar con T4

1. Anti-TPO (+) y TSH > punto corte específico (**4.0mU/L**).
(recomendación fuerte, moderada calidad evidencia)
2. Anti-TPO (-) y TSH > 10.0 mU/L. (recomendación fuerte, baja calidad evidencia)

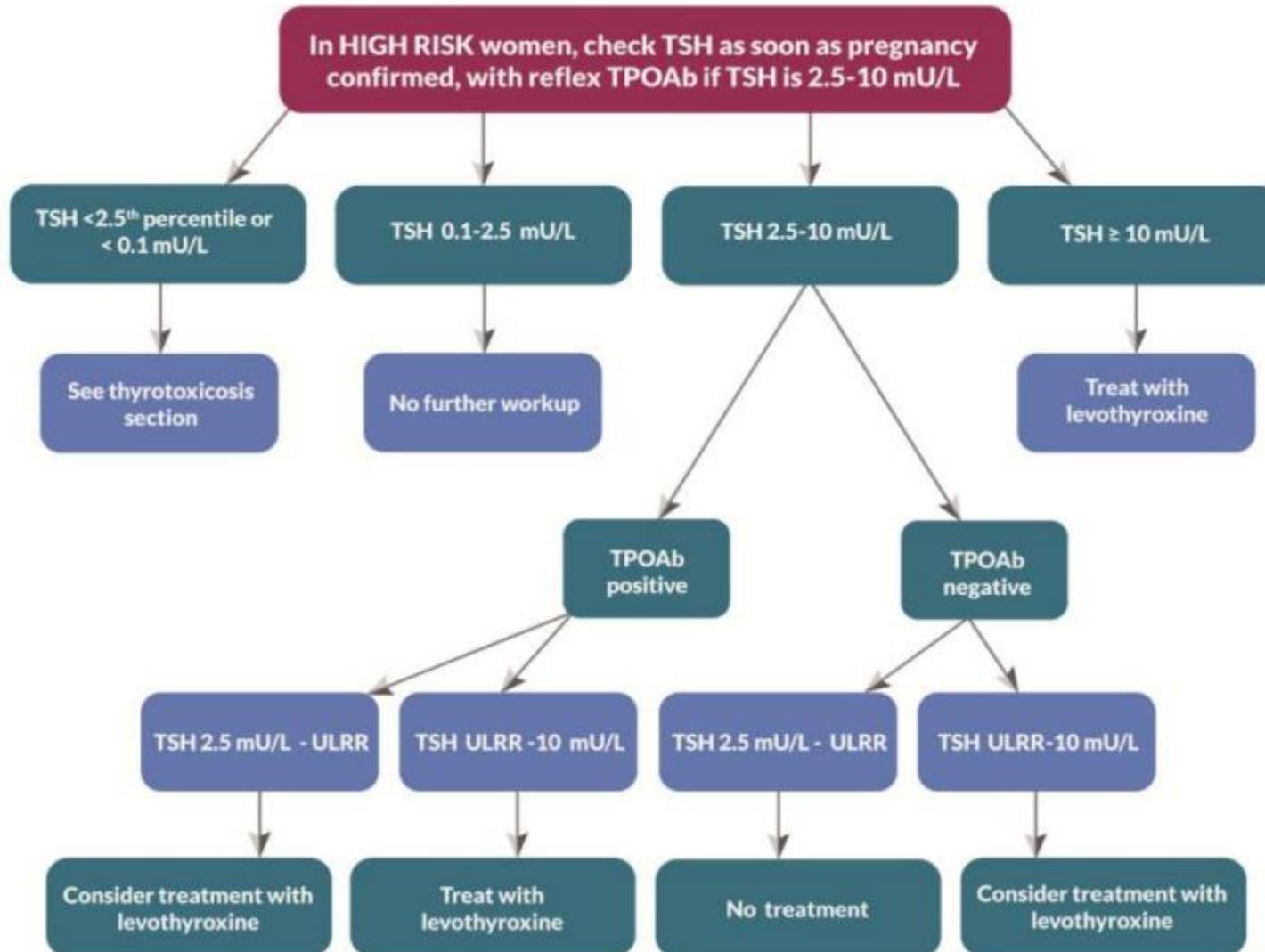
Considerar tratar con T4

1. Anti-TPO (+) y TSH entre 2.5 y 4 mU/L
2. Anti-TPO (-) y TSH ente 4 y 10mU/L

Control: mensual hasta segundo trimestre

Hipotiroidismo subclínico (HSC)

Recomendación (ATA 2017)



Hipotiroidismo en tratamiento previo al embarazo



- Entre el 50 y 80% necesitarán aumentar la dosis de T4.
- En pacientes estables que tomaban un comprimido al día (cualquier dosis), indicar 2 comprimidos más a la semana. (equivale a 29% de aumento)
- Aumento de dosis debe ser apenas exista atraso menstrual o sospecha de embarazo

Dosis de inicio de tratamiento:
Dependerá de TSH

- TSH < 4 :Iniciar 50ug día
- TSH 4-10 Iniciar 100ug día
- TSH >10 Iniciar 1.6ug/kg día

Hipotiroidismo en tratamiento previo al embarazo



- Control preconcepcional → ajustar para TSH hasta 2.5mU/L.
- Post parto
 - Retornar a dosis previas a embarazo
 - Control en 6 semanas post parto
 - T4 iniciada en el embarazo por autoinmunidad y TSH normal: suspender al parto
- Embarazada con buen control y exámenes estables
 - No requiere controles más frecuentes con ecografía, RBNE o muestras de cordón umbilical
 - Pacientes tratadas previamente con radioyodo o resección qx requieren monitoreo de anti-TPO.



Hipertiroidismo y embarazo

Hipertiroidismo clínico

TSH bajo límite inferior para el trimestre o < 0.3

T4 elevada

Principal causa Autoinmunidad (Basedow Graves)

Hipertiroidismo subclínico

TSH bajo límite inferior para el trimestre o > 4

T4 normal

Hipertiroidismo y embarazo



- Enfermedad de Basedow Graves (EBG) → 0.4-1% de las mujeres y 0.2% durante el embarazo.
- Tirototoxicosis gestacional transitoria:
 - Causa mas común de alteración al laboratorio con THS baja y T4 elevada
 - Presente en 1-3% de los embarazos
 - Asociado a BhCG elevadas.
 - Resuelve a las 16-18 semanas
 - Peak a las 7-11 semanas
 - TSH es indetectable hasta en 5% pacientes sanas
 - NO requiere tratamiento

Hipertiroidismo y embarazo



- EBG vs tirotoxicosis gestacional transitoria
 - Ambas tendrán: palpitaciones, ansiedad, temblor e intolerancia al calor
 - Tirotoxicosis gestacional:
 - Sin historia de disfunción tiroidea previa
 - Sin estigmas (bocio u orbitopatía de graves)
 - Hiperemesis gravídica
 - Si se sospecha EBG → TRAb
 - Si se sospecha nódulo tiroideo → ecografía

Hipertiroidismo y embarazo



- Control **preconcepcional** en EBG
 - Enfermedad estable (2 controles de laboratorio normales separados por un mes).
 - Consejería en tratamiento (radioyodo, cirugía y fármacos)
 - Si usó radioyodo diferir embarazo por 6 meses, iniciar T4 y controlar niveles de TRAb (elevados por meses)

Hipertiroidismo y embarazo



Control prenatal en EBG.

- Solicitar:
 - Niveles de TRAb en primer trimestre.
 - Si niveles elevados repetir a las 18-22 semanas
 - Si niveles no detectables no requiere nuevos niveles
 - Niveles de TRAb si paciente está usando anti-tiroideos durante el primer trimestre de embarazo y luego a las 18-22 semanas
 - Niveles de TRAb a las 30 semanas si valores elevados en segundo trimestre o usa anti-tiroídeos en tercer trimestre.

Hipertiroidismo y embarazo



Seguimiento ecográfico del feto en hipertiroidismo por EBG.

- Bienestar fetal se puede comprometer en:
 - TRAb persistentemente elevado (> 3 veces valor normal), hipertiroidismo no controlado o asociado con pre eclampsia.
 - Seguimiento estricto en estos casos, buscando los siguientes signos:
- **Signos de hipertiroidismo fetal**
 - Taquicardia fetal (>170 lmp por más de 10 minutos)
 - RCIU
 - Presencia de bocio fetal (signo más precoz de disfunción tiroidea)
 - Maduración ósea acelerada
 - Signos de insuficiencia cardiaca congestiva
 - Presencia de hidrops
- **Cordocentesis:**
 - La presencia de bocio fetal por sí sola no la justifica
 - Podría ser útil en presencia de bocio fetal en madre usando anti tiroideo para evaluar si existe hiper o hipotiroidismo fetal asociado.

Alexander EK. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum Thyroid. 2017 Mar;27(3):315-389

Polak M, Et al. Fetal and neonatal thyroid function in relation to maternal Graves disease. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2004 18:289–302.

Cohen O, Et al. Serial in útero ultrasonographic measurements of the fetal thyroid: a new complementary tool in the management of maternal hyperthyroidism in pregnancy. Prenat Diagn 2003 23:740–742.

Hipertiroidismo y embarazo



- Resultados perinatales dependen del control clínico y de laboratorio
- Tirotoxicosis se relaciona a:
 - Aborto y óbito
 - Hipertensión
 - Parto prematuro
 - Bajo peso al nacer y RCIU
 - Tormenta tiroidea
 - Insuficiencia cardiaca congestiva
 - Convulsiones y alteración del neuro desarrollo neonatal

Anti-tiroídeos y embarazo



- Si es posible, se deben evitar en el primer trimestre.
 - Suspende si enfermedad en remisión (clínica y de laboratorio) y suspensión de anti-tiroideo → hasta un 50% se demorará 1 o 2 años en recaer.
- Tanto propiltiuracilo (PTU) como metimazol (MMI) se relacionan a malformaciones congénitas con igual frecuencia

Anti-tiroídeos y embarazo



- RAM propias de los fármacos: rash cutáneo, agranulocitosis, y falla hepática.
- Teratógenos
 - PTU
 - 2-3% incidencia
 - Defectos faciales y quistes nucales.
 - Anomalías menores de tracto urinario
 - MMI
 - 2-4% de incidencia
 - Aplasia cutis, dismorfias faciales, cloaca, atresia esofágica, defectos de la pared abdominal, defectos del septo ventricular

Anti-tiroídeos y embarazo



- Si no es factible descontinuar Fcos
 - (Actualmente sintomático, usando <10mg día MMI o <100-200mg PTU o tratado previamente por < 6 meses)
 - Primera opción **PTU** hasta 16 semanas
 - 200-400mg/día cada 8-12hras
 - MMI dosis de 10-20mg al día
 - Monitorizar niveles cada 4 semanas. Meta: menor dosis para valores T4L o T4 total límite normal alto.
 - Dosis máxima tolerada para lactancia: 20mg MMI y 450mg PTU
-
- Betabloqueadores
 - Propanolol 10-40mg cada 6-8 hrs
 - Manejo de síntomas adrenérgicos.

Cáncer de tiroides y embarazo



- Ante nódulo tiroideo
 - Ecografía
 - Aspiración con aguja fina y citología (el pronóstico del cáncer de tiroides (papilar) no cambia si se trata antes o después del embarazo)
- Ca papilar diagnosticado en primer trimestre
 - Control ecográfico, evaluar linfonodos
 - Embarazo no contraindica cx
- Ca medular o anaplásico → cirugía.

Tamizaje para enfermedad tiroidea antes o durante el embarazo



- ATA 2017
 - No existen datos suficientes para recomendar o desaconsejar el tamizaje universal con niveles de TSH al inicio del embarazo
 - Excepto: Pacientes en reproducción asistida o conocidas anti—TPO (+)
 - No se recomienda tamizaje universal para niveles de T4

Tamizaje para enfermedad tiroidea antes o durante el embarazo



Evaluar clínicamente a todas las embarazadas para detectar **pacientes en riesgo** → **solicitar TSH**

- Historia o síntomas de alteración tiroidea
- Anti-TPO (+) o presencia de bocio
- Historia de radiación en cabeza y cuello
- > 30 años
- Diabetes tipo 1
- Historia de aborto, parto prematuro o infertilidad
- Más de 2 embarazos previos
- Historia familiar de autoinmunidad tiroidea
- IMC > 40
- Uso de amiodarona o litio

Conclusiones



- Alteraciones tiroideas son prevalentes y tienen repercusiones perinatales pero tienen tratamientos efectivos.
- Actualmente existen datos locales para establecer niveles de corte de TSH para establecer tratamiento en el HSC
- Tamizaje para HSC según grupos de riesgo

GRACIAS

