



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA**

TESIS DE POSGRADO

**CARACTERIZACION DE PACIENTES EMBARAZADAS CON
HIPERTIROIDISMO ATENDIDAS EN EL SERVICIO DE
ENDOCRINOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA**

PRESENTA:

DR. GERARDO LOPEZ MARTINEZ

**PROFESORES DEL CURSO DE
ENDOCRINOLOGÍA:**

**PROFESOR TITULAR: DRA. SARA A. ARELLANO MONTAÑO
PROFESOR ADJUNTO: DR. VALENTÍN SÁNCHEZ PEDRAZA**



México D.F. JULIO DE 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA**

TESIS DE POSGRADO

**CARACTERIZACION DE PACIENTES EMBARAZADAS CON
HIPERTIROIDISMO ATENDIDAS EN EL SERVICIO DE
ENDOCRINOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA**

PRESENTA:

DR. GERARDO LOPEZ MARTINEZ

**ASESOR DE TESIS:
DR. ANTONIO SEGOVIA PALOMO**

**PROFESORES DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGIA:
PROFESOR TITULAR: DRA. SARA A. ARELLANO MONTAÑO
PROFESOR ADJUNTO: DR. VALENTÍN SANCHEZ PEDRAZA**



México D.F. JULIO DE 2012

**CARACTERIZACION DE PACIENTES EMBARAZADAS CON HIPERTIROIDISMO
ATENDIDAS EN EL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL
DE MÉXICO**

DR. GERARDO LOPEZ MARTINEZ

DRA. SARA A. ARELLANO MONTAÑO
Profesor Titular del Curso de Especialización en Endocrinología H.G.M.

DR. VALENTÍN SÁNCHEZ PEDRAZA
Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Endocrinología H.G.M.

**CARACTERIZACION DE PACIENTES EMBARAZADAS CON HIPERTIROIDISMO
ATENDIDAS EN EL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL
DE MÉXICO**

DR. GERARDO LOPEZ MARTINEZ

DIRECTOR DE TESIS

DR. ANTONIO SEGOVIA PALOMO
Medico Adscrito al servicio Endocrinología H.G.M.

Agradecimientos:

- A mi esposa e hijo, por darme el apoyo, la fuerza e el ímpetu necesarios para esforzarme en salir adelante.

- A mis maestros y amigos, Dr. Antonio Segovia Palomo y Dr. José Germán Carrasco Tobón, por el apoyo y confianza brindada, ya que sin ellos no hubiera sido posible esta investigación.

INDICE

Capítulo I	RESUMEN	6
Capítulo II	INTRODUCCIÓN	8
	Antecedentes o Marco Teórico	8
	Planteamiento del Problema	13
	Justificación	14
	Hipótesis	15
	Objetivos	15
Capítulo III	MATERIAL Y MÉTODOS	156
Capítulo IV	RESULTADOS	18
Capítulo V	ANÁLISIS DE LOS DATOS	23
	Discusión	23
	Conclusiones	25
Capítulo VI	ANEXOS Y FIGURAS	26
Capítulo VII	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30

CARACTERIZACION DE PACIENTES EMBARAZADAS CON HIPERTIROIDISMO ATENDIDAS EN EL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

Introducción: El hipertiroidismo se presenta aproximadamente 1 caso por cada 1000 habitantes/año, estimándose 1-2 % en mujeres y 0.1-0.2 % en hombres. Sin embargo su prevalencia durante el embarazo es sustancialmente menor, estimándose de 1 a 2 por cada 1000 embarazos. Las causas de hipertiroidismo incluyen aquellas etiologías que se presentan en no embarazadas, así como causas propias del embarazo. Durante el embarazo existen muchos cambios hormonales, resultando en efectos complejos en la función tiroidea y los síntomas que se presentan pueden ser muy similares a los encontrados durante un embarazo normal. Se ha demostrado un incremento de las complicaciones materno-fetales cuando no se tiene un buen control del hipertiroidismo, así como efectos secundarios y teratogénicos de los fármacos que se utilizan para su tratamiento.

Justificación: El hipertiroidismo es un motivo de frecuente de consulta en la población atendida en el servicio de endocrinología, puede presentarse en pacientes en edad reproductiva, algunas de estas pacientes exhiben de forma concomitante embarazo durante el curso de la enfermedad, estudios previos han demostrado la prevalencia de comorbilidades transgestacionales en este tipo de pacientes asociadas tanto a la enfermedad como al tratamiento prescrito. En nuestro hospital se carece de estudios al respecto, siendo importante conocer las características de nuestra población con la finalidad de establecer mejores vertientes clínicas en su abordaje y tratamiento enfocado a reducir la morbilidad materno fetal.

Objetivo: Describir las características clínicas y el curso evolutivo de la enfermedad en pacientes embarazadas con hipertiroidismo atendidas en el servicio de endocrinología del Hospital General de México.

Metodología: Estudio descriptivo, observacional, longitudinal y retrolectivo.

Resultados: En total se revisaron 24 expedientes, 5 fueron eliminados por no saber el desenlace del embarazo. Los resultados se obtuvieron de 19 expedientes. Solo 5 pacientes se manejaron sin tratamiento médico durante todo el embarazo y solo se vigilaron, el resto requirió manejo con tiamazol. La mayoría requirió incremento de la dosis de tiamazol. Del total de los embarazos, 14 se resolvieron por cesárea y todas estas debido a complicaciones perinatales, principalmente ruptura prematura de membranas. 5 productos se obtuvieron por parto vaginal, de estos 2 fueron óbitos, uno pre término, uno con bajo peso para la edad gestacional y solo uno completamente sano.

Conclusiones: Al igual que lo reportado en la literatura la principal etiología del hipertiroidismo es autoinmune, en nuestra población su curso es hacia el incremento de la severidad clínica, requiriendo mayores dosis de tiamazol, conlleva a importante morbilidad y constituye un motivo frecuente de resolución obstétrica por cesárea, el empleo de tiamazol no se asoció a malformaciones congénitas.

Palabras clave: *Hipertiroidismo, Embarazo.*

CHRACTERIZATION OF PREGNANT PATIENTS WITH HYPERTHYROIDISM TREATED IN THE ENDOCRINOLOGY SERVICE OF THE HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

Background: Hyperthyroidism occurs in about 1 case per 1000 inhabitants / year, an estimated 1-2% in women and 0.1-0.2% in men. But its prevalence during pregnancy is substantially lower, with an estimated 1 to 2 per 1000 pregnancies. The causes of hyperthyroidism include those etiologies that occur in non-pregnant, Causes own pregnancy. During pregnancy there are many hormonal changes, resulting in complex effects on thyroid function and symptoms that occur can be very similar to those found during normal pregnancy. It has been shown to increase maternal and fetal complications when you have good control of hyperthyroidism, as well as side effects and teratogenicity of drugs used for treatment.

Rationale: Hyperthyroidism is a common reason for consultation in the population attending the endocrinology service, may occur in patients of reproductive age, some of these patients exhibit concomitantly pregnant during the course of the disease, previous studies have demonstrated the prevalence of transgestational comorbidities in these patients associated with both the disease and the treatment prescribed. Our hospital has been no studies on the subject and it is important to know the characteristics of our population in order to establish better clinical aspects in his approach and treatment aimed at reducing maternal and fetal morbidity

Methodology: A descriptive, observational, longitudinal and retrolective study.

Results: A total of 24 files reviewed, 5 were eliminated for not knowing the outcome of pregnancy. The results were obtained in 19 cases. Only 5 patients were managed without medical treatment throughout pregnancy and only watched the rest required treatment with methimazole. Most of the dose required increase of methimazole. Of all pregnancies, 14 were resolved by cesarean section and all these due to perinatal complications, especially premature rupture of membranes. 5 products were obtained by vaginal delivery of these 2 were deaths, a pre-term, one with low weight for gestational age and only one completely healthy

Conclusions: As reported in the literature the main etiology of hyperthyroidism is autoimmune in our population, its course is toward increased clinical severity, requiring higher doses of methimazole, leads to significant morbidity and is a frequent cause of obstetric resolution by cesarean section, the use of methimazole was not associated with congenital malformations

Keywords: *Hyperthyrodism, Pregnancy*

CARACTERIZACION DE PACIENTES EMBARAZADAS CON HIPERTIROIDISMO ATENDIDAS EN EL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

Introducción

Durante el embarazo existen muchos cambios hormonales, resultando en efectos complejos en la función tiroidea. Las enfermedades tiroideas son frecuentes durante la edad reproductiva y el embarazo puede afectar la evolución y presentación de las enfermedades preexistentes como la tiroiditis, el hipotiroidismo y la enfermedad de Graves, por esto es importante reconocer los cambios esperados que se producen en las pruebas de función tiroidea durante un embarazo normal.¹

Al inicio del embarazo existe un incremento del flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular, dando un incremento del aclaramiento renal de yodo, resultando en una disminución de las concentraciones plasmáticas de éste y un incremento aproximado del 50 % en los requerimientos de yodo en la dieta (250 mcg/día, según la Organización Mundial de la Salud). En las mujeres embarazadas que no tienen deficiencia de yodo, el impacto de estas pérdidas renales es poco, ya que las reservas intratiroides de yodo son suficientes en el momento de la concepción, permaneciendo sin alteraciones durante todo el embarazo.

La gonadotropina coriónica humana (hCG) es una hormona peptídica compuesta por dos cadenas (α y β), la cadena α es idéntica a la Tirotropina (TSH) y la β difiere de la TSH y tiene un ligando específico. Debido a la homología estructural, la hCG puede actuar como una hormona tirotrópica, produciendo un estímulo tiroideo directo. Esto produce un incremento pequeño y transitorio de la hormona tiroidea libre (T4L) al final del primer trimestre y una supresión parcial de TSH, teniendo una relación inversa en las concentraciones séricas de hCG con TSH y una relación directa con las concentraciones de T4L. Al final del primer trimestre una quinta parte de las mujeres embarazadas eutiroideas, tienen concentraciones de TSH por debajo del rango de referencia normal, siendo esto de forma transitoria. Es por esto que la disminución de TSH, no debe conducir automáticamente a un diagnóstico de hipertiroidismo.

Existe evidencia del rol fisiopatológico de la hCG, de estimular la glándula tiroidea humana, encontrado en estudio de pacientes con mola hidatiforme y coriocarcinoma, donde el estímulo hacia la glándula tiroidea se presenta por la incrementada producción de hCG.²

Durante el embarazo se presenta elevación en las concentraciones plasmáticas de la proteína transportadora de tiroxina (TBG), así como un incremento del volumen plasmático, esto genera mayor producción total de tiroxina (T4) durante el embarazo, para mantener las concentraciones adecuadas de hormonas tiroideas libres, aceptándose como un incremento del 30 al 50 % en la producción de hormonas tiroideas durante la gestación. El aumento del volumen plasmático continúa hasta el momento del parto, a diferencia del incremento en las concentraciones de TBG, que son más evidentes durante el primer trimestre. Esta elevación en las concentraciones de TBG es debido al efecto estimulante de los estrógenos, incrementando la producción hepática de estas proteínas, así como por disminución en su degradación, prolongando su vida media y por disminución en su aclaramiento renal.³ Presentando un incremento al doble a las 16-20 semanas de gestación.⁴

Debido al incremento en las concentraciones de TBG y la mayor producción tiroidea, existe un aumento en las concentraciones de hormonas tiroideas totales, tanto de tiroxina total (T4T), como de triyodotironina total (T3T), presentando un incremento de aproximadamente 1.5 veces lo normal a las semana 16 de la gestación. Las hormonas tiroideas libres presentan un incremento en el primer trimestre manteniéndose en el límite superior normal, presentando un descenso del 20-30 % por debajo de la media normal en el segundo y tercer trimestre.

La placenta presenta altas concentraciones de desyodasa tipo 3 (D3), enzima encargada de la conversión de tiroxina (T4) a triyodotironina reversa (T3r), hormona sin actividad biológica. Esta enzima puede funcionar para reducir las concentraciones de T4 y T3 en la circulación fetal, además de proporcionar de yodo al feto, de una forma indirecta, al producir desyodación de T4 a T3r. La tiroxina es detectable en el líquido amniótico antes del inicio de la función tiroidea, lo que refleja que la barrera placentaria no es impermeable al paso de las hormonas tiroideas maternas.⁵ Esta pequeña cantidad de hormonas son muy importantes para que se presente un adecuado desarrollo de la unidad materno-fetal y un desarrollo neurológico adecuado en el feto.⁶

En el sistema inmune también se producen cambios durante el embarazo, esto permite la implantación fetal y la tolerancia a esta. La progesterona (P) y los estrógenos (E) ejercen efectos inmunomoduladores. La progesterona disminuye la actividad inmunológica tanto de tipo humoral como de tipo celular, los estrógenos ejercen un efecto opuesto. Sin embargo durante el embarazo se produce un aumento de la relación P:E.⁷ Esto puede explicar de alguna forma la influencia positiva del embarazo en el curso clínico de muchas enfermedades autoinmunes, presentando mejoría de estas durante el embarazo. El mecanismo exacto por el cual los autoanticuerpos tiroideos, se encuentran parcialmente suprimidos durante el embarazo y luego son exacerbados después del parto sigue siendo desconocido. La presencia de enfermedades tiroideas autoinmunes postparto es un ejemplo notable de este fenómeno. La enfermedad tiroidea autoinmune durante el embarazo (eutiroidea con autoanticuerpos contra tiroides) se puede considerar un factor de riesgo para desarrollar hipotiroidismo, tiroiditis postparto, muerte perinatal, parto pretérmino y alteraciones del desarrollo intelectual en el producto (alteraciones del coeficiente intelectual).⁸

El hipertiroidismo durante el embarazo es relativamente poco común, aproximadamente 1-2 de cada 1000 embarazos se complica con hipertiroidismo. Las causas de hipertiroidismo incluyen aquellas etiologías que se presentan en no embarazadas, así como causas propias del embarazo. Entre las primeras se encuentra la enfermedad de Graves, que es la principal causa de hipertiroidismo en mujeres en edad fértil, y otras patologías como el adenoma tóxico, el bocio multinodular tóxico, la tiroiditis subaguda, tirotoxicosis inducida por yodo y tirotoxicosis facticia, aunque es poco común que se presenten durante el embarazo. Las causas de hipertiroidismo propias del embarazo incluyen aquellas que presentan un incremento la hCG como el embarazo gemelar, la enfermedad molar, el coriocarcinoma, la hiperémesis gravídica y la tirotoxicosis gestacional transitoria, esta última es más frecuente que la enfermedad de graves (EG) durante el embarazo, siendo 10 veces más frecuente que la EG, con una prevalencia del 0.3-11 %, su presentación es menos grave y las manifestaciones clínicas no siempre son evidentes, presentándose solo en el 50 % de las pacientes y se diferencia de la EG en que no es una enfermedad autoinmune, se asocia a hiperémesis gravídica y como su nombre lo

dice es transitoria, por lo que las complicaciones materno-fetales, el seguimiento y manejo son diferentes.⁹

Las manifestaciones clínicas de hipertiroidismo durante el embarazo son las mismas que en mujeres no embarazadas, sin embargo en ocasiones reconocerlos puede ser difícil, ya que pueden presentar similitud a los síntomas de un embarazo normal.¹⁰ La fatiga, palpitaciones, ansiedad, intolerancia al calor y diaforesis son síntomas que se pueden encontrar en la mujer embarazada sin tirotoxicosis. Sin embargo los síntomas que nos pueden orientar a tirotoxicosis son la taquicardia (frecuencia cardíaca mayor a 100 latidos por minuto) y la pérdida o falta de incremento del peso a pesar de un aumento del apetito, así como otras manifestaciones clínicas de la Enfermedad de Graves como bocio, oftalmopatía y/o dermatopatía.

El diagnóstico de hipertiroidismo durante el embarazo se puede confirmar mediante pruebas de laboratorio. La mayoría tienen valores de TSH menores a 0.03 mU/L, con elevación de hormonas libres. Sin embargo es importante tener en cuenta que durante el primer trimestre los niveles de TSH pueden encontrarse de forma transitoria menores a 0.2 mU/L, debido al incremento de la hCG, sin que esto represente hipertiroidismo. En estos casos son de utilidad realizar anticuerpos anti-receptor de TSH para confirmar el diagnóstico.

El hipertiroidismo leve o subclínico no produce incremento significativo del riesgo, sin embargo cuando se encuentra descontrolado durante el embarazo puede traer complicaciones tanto maternas, como para el producto. Desde hace varios años se identificaron las consecuencias obstétricas secundarias al descontrol del hipertiroidismo durante el embarazo, como son preeclampsia, malformaciones fetales, parto prematuro y bajo peso al nacer.^{11,12} El objetivo del tratamiento es mantener a la paciente en un estado de eutiroidismo o hipertiroidismo leve, utilizando la dosis más baja posible de los fármacos antitiroideos.¹³ Es preferible el subtratamiento a llevar a la paciente a un estado de hipotiroidismo.⁸

El hipertiroidismo por EG, generalmente tiende a mejorar conforme avanza el embarazo. Las causas que pueden explicar esta condición son una probable inmunosupresión parcial y disminución en la producción de anticuerpos, un incremento de TBG, con lo que disminuye las fracciones libres de las hormonas tiroideas y por último las pérdidas de yodo durante el embarazo.

El manejo de elección es con antitiroideos (inhiben síntesis de hormonas tiroideas al inhibir la peroxidasa tiroidea), a menos que exista una contraindicación para la ingesta de estos o la severidad de la tirotoxicosis justifiquen la cirugía, esta se debe de realizar preferentemente durante el segundo trimestre, ya que durante el primero se tiene riesgo de aborto y en el tercero de parto pretérmino. Los antitiroideos (Metimazol y propiltiuracilo) se deben administrar a la dosis mínima efectiva y valorar suspenderlos tan pronto como sea posible, generalmente a los 4 a 6 meses de gestación, esto se puede conseguir en el 20-30 % de las pacientes.⁸ El exceso de antitiroideos puede causar hipotiroidismo y bocio fetal. Según las guías del manejo del hipertiroidismo durante el embarazo el antitiroideo de elección durante el primer trimestre es el Propiltiuracilo (PTU), ya que atraviesa la barrera en menor medida que el Metimazol (MMI), con lo que se puede disminuir el riesgo durante la organogénesis, ya que con el PTU no se ha comprobado incremento del riesgo de malformaciones congénitas en comparación con la población general. Sin embargo el PTU se ha asociado a falla hepática fulminante por lo que solo se recomienda durante el primer trimestre. Durante el segundo y tercer trimestre se debe de realizar el cambio a MMI.¹⁴ En nuestro país no está disponible el PTU, por lo que el manejo durante todo el embarazo se realiza con MMI. Los efectos secundarios graves durante el embarazo del MMI son aplasia cutis y atresia de coanas o esófago. Yoshihara y colaboradores realizaron un estudio con más de 3000 pacientes con enfermedad de Graves, comparando el riesgo de malformaciones congénitas, encontraron que el grupo de tratamiento con MMT tienen 2 veces más riesgo de presentar una malformaciones congénitas (aplasia cutis, onfalocele y anomalías del conducto onfalomesentérico) cuando se comparó con el grupo control OR 2.28 (IC1.54-3.33) p: 0.0002, sin presentar diferencia significativa cuando se comparó con PTU.¹⁵

El seguimiento debe de ser cada 4-6 semanas y las metas es mantener T4L en la mitad superior y evitar un incremento de la TSH.

Planteamiento del problema

Las enfermedades tiroideas constituyen una de las principales endocrinopatías de nuestro país, sin embargo el hipertiroidismo asociado a embarazo es algo poco común, ya que el mismo hipertiroidismo puede causar problemas de fertilidad.¹ Se sabe de las repercusiones materno-fetales en el hipertiroidismo descontrolado, pero no existen reporte de esto en población mexicana.

El propósito de este estudio es evaluar y conocer las características de las mujeres embarazadas con hipertiroidismo del Hospital General de México, así como las complicaciones materno-fetales que se pueden presentar dependiendo del grado de control que se pueda tener. Debido a que es una patología que se presenta poco frecuente durante embarazo, no existe ningún estudio previo en nuestra población.

Justificación

El hipertiroidismo es una patología de atención frecuente en la población atendida en el servicio de endocrinología. La etiología principal es el bocio difuso autoinmune, comúnmente denominado Enfermedad de Graves, su prevalencia predomina entre la tercera y cuarta década de la vida. Condiciona cambios funcionales a nivel ovárico que pueden traducir infertilidad, no obstante con el tratamiento y control de la enfermedad estos cambios revierten lo cual normaliza la capacidad reproductiva por lo que no es infrecuente que este tipo de pacientes logren embarazo durante la enfermedad tiroidea, de forma concomitante los cambios hormonales propios de la gestación pueden motivar el desencadenamiento de la enfermedad tiroidea subyacente por lo que algunas pacientes debutan durante la etapa transgestacional.

Está bien demostrado el incremento de la morbimortalidad materno-fetal en este tipo de pacientes, de forma concomitante los antitiroideos logran en mayor o menor medida paso transplacentario por lo que están relacionados con un riesgo incrementado de morbilidad fetal.

En nuestro país no se tienen estudios previos relacionados con el comportamiento clínico de esta patología, la incidencia de morbilidad fetal asociada al tratamiento con antitiroideos y el desenlace de la misma.

En este entendido es importante conocer estos aspectos dado que traducirían mejores abordajes diagnóstico preventivos con la finalidad de disminuir el impacto socio-económico sobre el binomio en la gestación y desde el aspecto funcional del recién nacido en su desarrollo.

Hipótesis

Por las características del estudio no se requiere de hipótesis de trabajo

Objetivos

General:

Describir las características clínicas y el curso evolutivo de la enfermedad en pacientes embarazadas con hipertiroidismo atendidas en el servicio de endocrinología del Hospital General de México

Específicos:

- Evaluar las etiologías principales del hipertiroidismo
- Evaluar el comportamiento de la enfermedad durante los diferentes trimestres de la gestación.
- Evaluar el comportamiento de la dosis de antitiroideos durante la gestación
- Describir los parámetros clínicos de los recién nacidos
- Describir las complicaciones materno-fetales de estas pacientes y los recién nacidos

Material y Métodos

Metodología

a) Tipo y Diseño del estudio

Estudio descriptivo, observacional, longitudinal y retrolectivo.

b) Población y Tamaño de Muestra

Se realizó una selección de pacientes atendidos en la clínica de tiroides del servicio de endocrinología del Hospital General de México que tengan diagnóstico de hipertiroidismo y que hayan cursado con embarazo durante el mismo o que hayan sido diagnosticadas con esta patología durante la etapa gestacional.

Se documentaron 24 casos de los cuales se seleccionaron 19 para su evaluación.

Expedientes clínicos de mujeres embarazadas con hipertiroidismo del Hospital General de México, que acudieron a consulta externa de endocrinología durante el periodo de septiembre de 1998 a junio del 2012.

Se revisaron los expedientes de todas las mujeres embarazadas con hipertiroidismo que acudieron a la consulta externa de endocrinología del Hospital General de México, durante el periodo de septiembre de 1998 a junio del 2012.

c) Criterios de inclusión

- Expediente clínico de mujeres embarazadas con hipertiroidismo, que acudieron a consulta externa de endocrinología del Hospital General de México

d) Criterios de exclusión

- Expedientes clínicos incompletos.
- Expedientes clínicos de pacientes que ya no acudieron a citas de seguimiento y/o que se desconoce desenlace del embarazo.

e) **Variables a evaluar**

VARIABLE	MEDICION	VALORES
Edad de la gestación: Años desde el nacimiento.	Variable Cuantitativa Continua	Edad en años
Número de embarazo: Número de gestación en la cual también se presenta con hipertiroidismo.	Variable Cuantitativa Continua	1, 2, 3, 4, etc.
Capurro: Edad gestacional del producto al momento del nacimiento.	Variable Cuantitativa Continua	Semanas de gestación
Peso del producto: Peso al momento del nacimiento.	Variable Cuantitativa Continua	Peso en kilogramos (Kg)
Tiempo del diagnóstico: Tiempo de evolución desde que se conoce con hipertiroidismo.	Variable Cuantitativa Continua	Tiempo en años, meses o semanas
Dosis de Tiamazol: Dosis tiamazol que se utilizó en cada uno de los trimestres del embarazo.	Variable Cuantitativa Continua	Miligramos/día (mg)
Etiología del Hipertiroidismo: Causa de la enfermedad tiroidea.	Variable Cualitativa Dicotomica	Primario o secundario
Complicación Materna: Condición que se presentara en la madre durante el embarazo y/o pre o posparto	Variable Nominal	Presento o ausente
Complicación Fetal: Condición que se presentara en el producto durante el embarazo y/o pre o posparto	Variable Nominal	Presento o ausente

Análisis estadístico

Se realizó utilizando estadística descriptiva de las diferentes mediciones, mostrando datos mediante tablas de salida. La prevalencia de las complicaciones gestacionales y el comportamiento de las dosis de tiamazol se presentan mediante gráficos. Se realizó una evaluación exploratoria de las variables mediante la prueba de Shapiro Wilks, tomando en cuenta el tamaño de muestra. Para evaluar diferencia estadística entre las dosis de tiamazol entre los diferentes trimestres se realizó prueba de t de Student. La información recolectada se capturó en una hoja electrónica (Microsoft Excel 2007).

Resultados

Se evaluaron 19 pacientes con diagnóstico de hipertiroidismo y embarazo. En el 100 % de los casos la etiología fue autoinmune (Enfermedad de Graves). 15 pacientes presentaron hipertiroidismo pregestacional con un tiempo de evolución de 12.8 ± 14.8 meses de evolución. En 5 casos (26.3 %) el diagnóstico fue transgestacional con una media de 15.2 ± 9.1 SDG al momento del diagnóstico. El número de gestación en nuestras pacientes fue de 2.4 ± 1.3 embarazos. La dosis de antitiroideos varió durante los diversos trimestres como se evidenciaba en la tabla 3. En total 3 pacientes (15.5%) presentaron tormenta tiroidea durante la evolución del embarazo, el resto no presentó evidencia de esta. 2 productos (10.5 %) se obitaron, en ambos este deceso ocurrió en el tercer trimestre (semana 35 de gestación), no se especificaron las causas del mismo y fueron ajenos a los pacientes que presentaron tormenta tiroidea. La principal vía del desenlace del embarazo fue por cesárea, 14 casos (73.7 %) y en el restante fue por vía transvaginal. La principal causa que motivó la cesárea fue la presencia de ruptura prematura de membranas en el 36.8% (7 pacientes), mientras que la presencia de sufrimiento fetal agudo y el retraso del crecimiento intrauterino fueron de 2 casos cada una. 6 pacientes requirieron cesárea de manera iterativa (31.6 %).

Tres pacientes presentaron 2 embarazos persistiendo con hipertiroidismo durante este periodo de tiempo.

El promedio de edad fue de 27 años, la de mayor edad tenía 41 años y la de menor edad 18 años. La media del número de la gesta en curso en la cual se presentó hipertiroidismo es la tercera gesta, el número mayor de gestas en las que presentaron hipertiroidismo es 5 y el mínimo 1. (Tabla 1)

Solo 1 paciente tenía algún tipo de comorbilidad que pudiera favorecer la aparición de complicaciones. Tenía hipertensión arterial sistémica, sin embargo llevo buen control de esta durante todo el embarazo.

La etiología del hipertiroidismo era de origen primario en todas las pacientes. El 47 % (9 pacientes) presentaron datos de Orbitopatía de Graves. Sin embargo solo una paciente presentó datos de actividad, según la escala de actividad clínica.¹⁶ En esta paciente fue necesario utilizar esteroides para la remisión de la sintomatología.

El tiempo de evolución del hipertiroidismo fue muy variado, tomándose en cuenta que el diagnóstico se realizó con un intervalo de hasta 7 años previos al embarazo, hasta hacerse un diagnóstico durante el propio embarazo, desde las 6 semanas, hasta las 24 semanas de gestación. Solo a 5 pacientes se les diagnóstico hipertiroidismo estando ya embarazadas, y 4 de estas el desenlace del embarazo fue por cesárea y 1 por parto, sin embargo esta paciente requirió hospitalización en el primer trimestre por tormenta tiroidea, con necesidad de requerir cuidados intensivos, y el desenlace del embarazo con producto de término, pero con peso bajo. De las pacientes que requirieron cesárea, los motivos fueron por restricción del crecimiento intrauterino en 2 pacientes, 2 por ruptura prematura de membrana y una por baja reserva y sufrimiento fetal.

No todas las pacientes requirieron manejo farmacológico. A todas las pacientes que requirieron tratamiento farmacológico se les indicó tiamazol en dosis variadas, dependiendo de las manifestaciones clínicas y valores de laboratorio. La dosis máxima utilizada durante el embarazo fue de 45 mg/día, en el primero, segundo y tercer trimestre. La dosis mínima utilizada fue de 5 mg/día en los tres trimestres.

Las pacientes que no utilizaron tiamazol, solamente se vigilaron y se citaron cada 4 a 6 semanas con un nuevo perfil tiroideo para valorar si era necesario iniciar tratamiento. Solo 5 pacientes no requirieron tiamazol durante todo el embarazo. En el primer trimestre, 11 pacientes no requirieron manejo farmacológico, en el segundo trimestre fueron 7 pacientes y en el tercer trimestre fueron 5 pacientes. (Figura 1 y 2)

A diferencia de lo referido en la literatura, que en el tercer trimestre se requiere menor dosis de antitiroideo y que hasta en un 20-30 % de las pacientes se puede retirar el tiamazol en el tercer trimestre, en esta revisión, a ninguna paciente se le fue posible retirar el fármaco en el tercer trimestre y solamente en 2 pacientes fue posible disminuir la dosis de tiamazol 5 mg/día de la dosis total en el tercer trimestre, de 45 mg/día a 40 mg/día y de

10 a 5 mg/día. De las pacientes que no utilizaron tiamazol en el tercer trimestre, todas eran de las pacientes que no requirieron manejo durante todo el embarazo (figura 3). Solo a dos pacientes se le disminuyó la dosis de tiamazol del primero al segundo trimestre, a una se le modificó de 45 a 10 mg/día, pero en el tercer trimestre se le incrementó la dosis a 15 mg/día. La otra paciente fue a una de las que se les pudo disminuir la dosis a 5 mg/día en el tercer trimestre. Ocho pacientes requirieron incremento de la dosis del primero al tercer trimestre de gestación. Solamente 2 pacientes permanecieron con la misma dosis de tiamazol durante todo el embarazo, una con 5 mg/día y la otra con 10 mg/día.

Dos pacientes, ya había recibido yodo radioactivo como manejo para el hipertiroidismo, una fue 1 año previo al embarazo y la otra 9 meses antes del embarazo, la primera permaneció eutiroidea durante todo el embarazo y presentó hipotiroidismo postparto, la segunda persistió con hipertiroidismo activo durante todo el embarazo.

En cuanto del desenlace del embarazo, de las 19 pacientes, 14 terminaron en cesárea y 5 por parto vaginal. 2 productos fueron óbitos y ambos se obtuvieron por parto vaginal. De los otros productos obtenidos por parto vaginal, uno fue pretermino, otro con peso bajo para la edad gestacional y uno completamente sano. Los motivos por los que se realizaron las cesáreas se describen en la tabla 2. Ningún producto presentó alguna malformación congénita. Un producto, hijo de madre en la que se utilizaron dosis altas de tiamazol (40 mg/día), presentó hipotiroidismo neonatal transitorio.

Del total de productos de las madres con hipertiroidismo, según la valoración de capurro, el 53 % de los productos (10 recién nacidos) fueron pretermino (<38 SDG), el resto fueron productos de término (47 %, 9 recién nacidos).

En cuanto al peso de los productos, el promedio fue 2348 g, con un peso máximo de 3220 g y un mínimo de 660 g, con una media de 2118 ± 997 gramos. En cuanto al peso de los productos, 10 (53 %) presentaron peso menor a 2500 g y el resto (9 productos, 47 %) presentaron peso al nacimiento entre 2500 y 3220 g (figura 4).

Se valoró el peso del recién nacido para la edad gestacional y se clasificó como adecuado para la edad gestacional (AEG) o pequeño para la edad gestacional (PEG), de acuerdo a las semanas de gestación por capurro y al peso del nacimiento, según la Norma Oficial Mexicana.¹⁷

Se encontró que 10 productos (53 %) tenían AEG y 9 productos (47 %) con PEG. Del total de las 19 pacientes, solamente una, presentó un parto vaginal sin presentar ningún tipo de complicaciones, ni maternas, ni fetales y sin complicaciones perinatales, con nacimiento de un producto de término y con peso adecuado para la edad gestacional.

El APGAR se presentó con una moda de 8 y 9 puntos al nacimiento y 5 minutos respectivamente en 10 casos. En 3 casos el APGAR fue de 9 y 9 (15.8 %), en 2 casos 6 y 7 (10.5 %) y en 2 casos (10.5 %) fue menor a lo referido.

El capurro presentó una media de 37.02 ± 3.6 SDG.

En lo referente a la evolución postparto del hipertiroidismo precisó el mantenimiento de la terapéutica antitiroidea en 14 pacientes (73.7 %), mientras que en el 26.3 % restante, la evolución fue hacia la involución de la actividad hipertiroidica. Solo 5 pacientes (26.3 %) permanecieron sin tratamiento con tiamidas en el postparto. De estas 5 pacientes, a una se le indicó levotiroxina debido a presentar hipotiroidismo postparto (una de las pacientes a las que se les había administrado yodo radioactivo antes del embarazo). De las 4 restantes, 3 son de las 5 pacientes que no requirieron manejo con antitiroideos durante todo el embarazo, una fue a la que se le inició levotiroxina y la quinta paciente, presentó tormenta tiroidea durante el parto y fue egresada con tiamazol.

El resto de las pacientes (14 en total, 73.6 %) persistió con hipertiroidismo activo y con necesidad de continuar manejo con tiamidas.

Discusión

Nuestros datos sugieren lo ya comentado en la literatura, en relación a la baja prevalencia del hipertiroidismo durante la etapa gestacional, ⁽¹⁾ dado que solo documentamos 24 casos en nuestra población durante un periodo razonable de búsqueda de información. De igual forma concordamos con la literatura en lo relacionado a la etiología del hipertiroidismo durante la gestación, considerando en el 100 % de nuestros casos se documentó la enfermedad tiroidea autoinmune en su forma de expresión como Enfermedad de Graves como factor etiológico. Esta entidad clínica puede preceder al embarazo pero puede debutar durante la etapa gestacional. En nuestra población predominó el diagnóstico pregestacional, sin embargo prácticamente un tercio de nuestros pacientes fue diagnosticada de novo durante la etapa gestacional, resalta en este grupo de estudio que el diagnóstico se realizó hasta el segundo trimestre, factiblemente relacionado con el bajo índice de sospecha clínica que existe durante el primer trimestre, asociado durante los cambios hormonales que ocurren en el eje tiroideo durante este trimestre. ⁽²⁾

El tratamiento descrito del hipertiroidismo en el escenario de embarazo está fundamentado en el empleo de fármacos antitiroideos, recomendándose el uso de Propiltiuracilo predominantemente durante el primer trimestre, considerando su menor paso por la barrera materno fetal y durante los trimestres subsecuentes, su modificación potencial hacia el empleo de tiamazol. En nuestra población el empleo fue exclusivamente de tiamazol, tomando en cuenta la falta de disponibilidad de Propiltiuracilo en nuestro país. El empleo de radio yodo está proscrito durante el embarazo y el manejo quirúrgico se ha reservado para pacientes con falta de respuesta al tratamiento farmacológico. Nuestros pacientes no requirieron este manejo, dada la respuesta al ajuste de antitiroideos. Estudios previos han demostrado que los cambios inmunológicos propios del embarazo modifican el curso clínico de la enfermedad de graves, traduciendo que en algunos casos sea posible la disminución de dosis de antitiroideos o en su defecto el retiro de los mismos. En nuestra población, el comportamiento es diferente, observándose diferencia estadísticamente significativa entre los requerimientos de tiamazol empleado, con un requerimiento progresivo de la dosis del mismo. Una de las debilidades de nuestro estudio es la carencia de determinación de anticuerpos antireceptor de TSH con la finalidad de realizar un mejor análisis a este respecto. De igual manera la forma de recolección de la información

(retrospectiva) impide evaluar el apego fehaciente de las pacientes a la dosis prescrita, de tal forma que estos datos en relación al mayor requerimiento de antitiroideo debe de ser evaluado en estudios con mejor diseño. Un dato interesante a considerar a la falta de apego es que 3 de nuestras pacientes presentaron tormenta tiroidea durante la gestación a considerarse como factor desencadenante de la misma la falta de apego al tratamiento.

En lo referente al desenlace del embarazo, la mayoría de nuestras pacientes presentaron terminación del embarazo por vía cesárea (73.68 %), debido a algún tipo de complicación perinatal, siendo la mas frecuente la ruptura prematura de membranas, solo 5 pacientes presentaron parto vaginal y 2 productos de estas fueron óbitos.

Al igual que lo referido en la literatura sobre las complicaciones fetales referentes al peso al nacimiento, en este estudio se encontró que el peso de los productos al momento del nacimiento, el promedio fue de 2348.8 gramos (media de 2118 \pm 997 gramos), lo que los clasificaría como recién nacidos con de bajo peso al nacer, al clasificarlos por peso de acuerdo a la edad gestacional, la mitad de los productos tienen peso adecuado para la edad gestacional y la otra mitad se encuentran con peso bajo para la edad gestacional.

Fuera de la complicación fetal más frecuente presentada en este estudio (peso bajo para la edad gestacional), solo 4 recién nacidos presentaron complicaciones serias. 2 fueron óbitos, 1 requirió reanimación neonatal con recuperación posterior y sin mayor complicaciones y 1 presentó hipertiroidismo neonatal transitorio con recuperación posterior. En este estudio no se documentó ningún caso de malformación congénita (aplasia cutis, onfalocele y anomalías del conducto onfalomesentérico), a pesar de que está documentado que utilizar tiamazol durante el primer trimestre incrementa el riesgo de forma significativa al compararse con grupo control (OR 2.28[IC1.54-3.33]) p: 0.0002.⁽¹⁵⁾ Sin embargo en nuestro medio solamente se puede utilizar tiamazol debido a que el medicamento de primera opción como lo sería el Propiltiuracilo no está disponible. Se observó también que existió mayor número de complicaciones a lo referido en la literatura, ya que solo un paciente nació por parto vaginal y sin ninguna complicación. Sin embargo como se comentó anteriormente esto es difícil establecer si en realidad esto es secundario solamente al hipertiroidismo o al mal control de este o al uso de medicamentos, ya que este tipo de estudios presenta muchas limitantes en este sentido por ser de tipo retrospectivo.

Conclusiones

La presencia de hipertiroidismo durante un embarazo es una patología poco frecuente, en esta revisión se puede observar esto, ya que solamente se identificaron 24 pacientes que acudieron a la consulta externa de endocrinología del Hospital General, en el periodo comprendido de septiembre del 2008 a junio del 2012.

También al igual que en la literatura, la principal etiología es de origen primario. Todas las pacientes tenían hipertiroidismo primario (enfermedad de Graves). En la mayoría de las pacientes se resolvió el embarazo por cesárea (73.6 %), todas por complicaciones perinatales.

Lo que más llama la atención, es que contrario a lo que dice la literatura, sobre una mejoría en la evolución clínica y disminución en los requerimientos de antitiroideos, en este estudio se observó que al inicio del embarazo, durante el primer trimestre, era mayor el número de pacientes que no se encontraban tomando antitiroideos y la mayoría requirió incremento de la dosis y/o iniciarla. Solamente 5 pacientes continuaron sin tiamazol durante toda la gestación. Solo a 2 pacientes se les redujo la dosis de antitiroideo en el tercer trimestre.

Casi todas las pacientes (18 casos, 94.7 %), presentaron algún tipo de complicación que requirió terminar el parto por cesárea o alguna complicación perinatal a pesar de resolverse el embarazo por parto vaginal. Solamente 1 paciente presentó un parto vaginal sin ningún tipo de complicaciones, con un producto sano y con buen peso al momento del nacimiento.

Anexos

a) Tablas y Gráficas

Tabla 1: Promedio, Valor Máximo y Valor Mínimo de cada Variable

	Edad (años)	Gesta	Capurro (SDG)	Peso RN (gr)
Promedio	27	3	37	2348
Máximo	41	5	41.1	3220
Mínimo	20	1	26	860

Gesta: número de embarazo en el que se presentó el hipertiroidismo.
SDG: Semanas de Gestación.

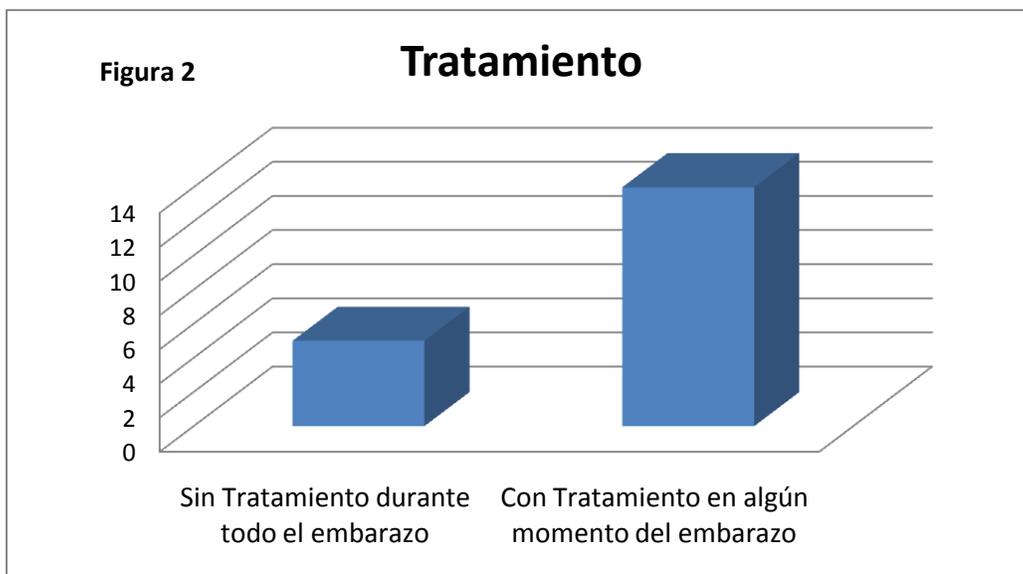
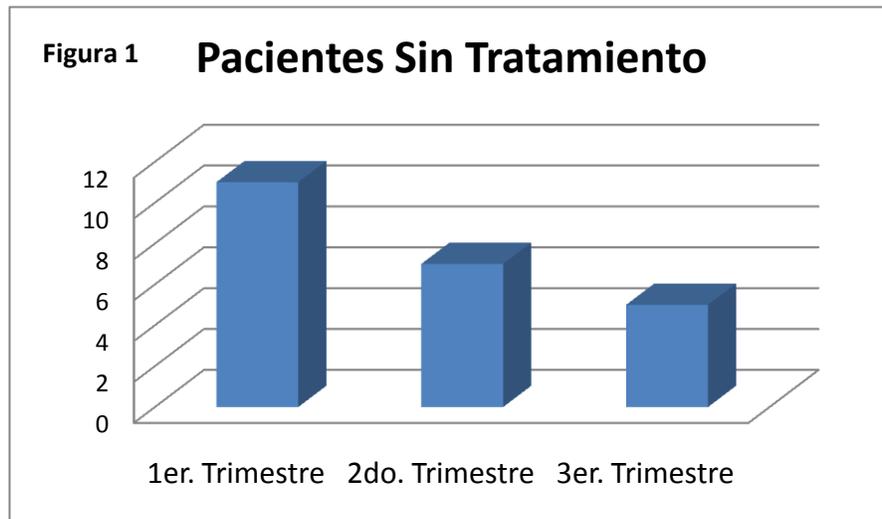


Figura 3 Tratamiento por trimestre

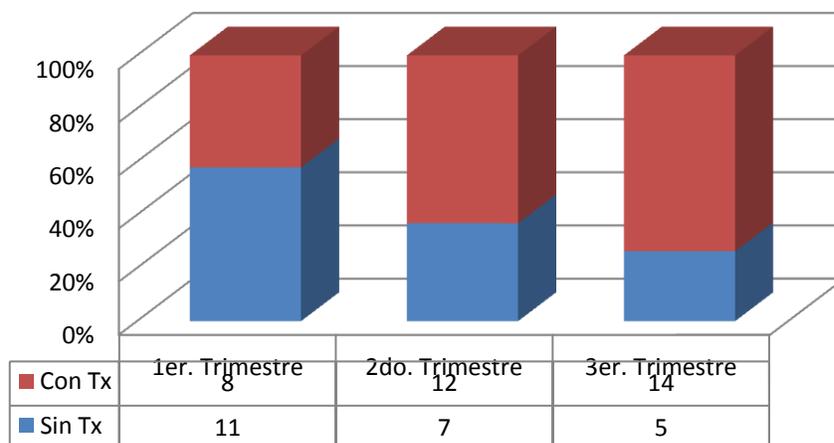


Figura 4 Peso para la Edad Gestacional

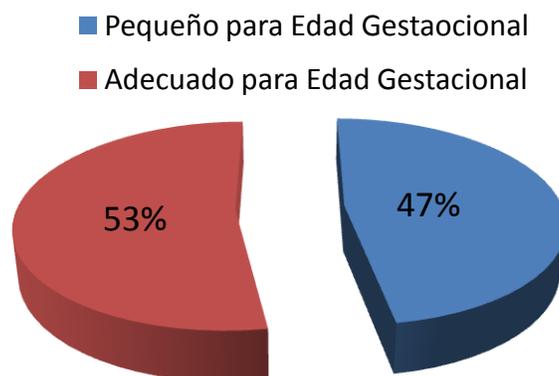


Tabla 2: Motivos de las Cesáreas

	Número de pacientes (%)
Sufrimiento Fetal Agudo	2 (14.2)
Ruptura Prematura de Membranas	6 (42.8)
Producto Pélvico	2 (14.2)
Restricción del Crecimiento Intrauterino	2 (14.2)
Sin especificar motivo	2 (14.2)
TOTAL DE CESÁREAS	14

Tabla 3. Diferencia de las dosis de antitiroideo por trimestre

	$x \pm DE$	IC 95 %	P
1er. Trimestre	2.0 \pm 12.3	1.13 - 13.08	0.02
2do. Trimestre	2.0 \pm 13.9	5.11 - 18.57	0.002
3er. Trimestre	2.0 \pm 16.4	9.1 - 25.03	0.00

b) Hoja de recolección de datos

Parte 1

Expediente	Edad	Número Gesta	Comorbilidades	Etiología	Tiempo de Diagnóstico	Dosis 1er Trim	Dosis 2do Trim	Dosis 3er Trim	Orbitopatía	Actividad clínica de orbitopatía

Parte 2

Parto o Cesárea	Complicación perinatal	Capurro	Evolución del Hipertiroidismo Postparto	Peso al Nacer	APGAR al Nacer

Bibliografía

1. Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental & Clinical Text, 9th Edition; 2005
2. Yoshimura M, Pekary AE, Pang X-P, et al. Thyrotropic activity of basic isoelectric forms of human chorionic gonadotropin extracted from hydatidiform mole tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:862-866
3. Bartalena L. Recent achievements in studies on thyroid hormone-binding proteins. *Endocr Rev* 1990;11:47-64
4. Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K. Williams textbook of endocrinology, 12 th edition, 2011; 394-396
5. Contempre B, Jauniaux E, Calvo R, et al. Detection of thyroid hormones in human embryonic structures during the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1719-1722
6. Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B, et al. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87: 1768-1777
7. Geenen V, Perrier de Hauterive S, Puit M, et al. Autoimmunity and pregnancy: theory and practice. *Acta Clin Belg* 2002;57: 317-324
8. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce E, Soldin O, Sullivan S, Wiersinga O. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid*;2011;21(10):1081-1125
9. Tagami T, Hagiwara H, Kimura T, Usui T, Shimatsu A, Naruse M. The incidence of gestational hyperthyroidism and postpartum thyroiditis in treated patients with Graves' disease. *Thyroid*; 2007;17(8):767-72.
10. Cunningham F, Williams J. Williams Obstetricia. Editorial Médica Panamericana, 20va. edición. 1999
11. Davis LE, Lucas MJ, Hankins GD, et al. Thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:63-70.
12. Palacios PH, Solis VJ. Hiperthyroidism in pregnancy. Clinic characteristics and maternal, fetal and perinatal morbidity and mortality. *Rev Med Hered* 1995;6:107-114
13. Khalid AB, Sami TA. Thyroid dysfunction in pregnancy. *International Journal of General Medicine*; 2012;5:227–230
14. Patil-Sisodia K, Mestma JH. Graves Hyperthyroidism and pregnancy: a clinical update. *Endocrine Practice*; 2010;16:118-129
15. Yoshihara A, Yoshimura J, Yamaguchi T, Ohye H, Sato S, Sekiya K, Kosuga Y, Suzuki M, Matsumoto M, Kunii Y, Watanabe N, Mukasa K, Ito K, Ito K. Treatment of Graves' Disease with Antithyroid Drugs in the First Trimester of Pregnancy and the Prevalence of Congenital Malformation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:0000–0000 (online)
16. Bartalena L, Tanda ML. Graves' Ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2009;360:994-1001
17. Norma Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2002, Para la prevención y control de los defectos al nacimiento.