

## Complicaciones obstétricas y neonatales del hipotiroidismo

*Dr. Gabriel Faraj, Dra. María Jimena Soutelo*

*Servicio de Endocrinología. Hospital Churruca Visca.*

### Resumen

Las patologías tiroideas son frecuentes y afectan alrededor del 10% de la población fértil femenina. El hipotiroidismo y la enfermedad tiroidea autoinmune traen aparejados trastornos de la fertilidad e implantación y desarrollo del embarazo. Durante el embarazo la glándula tiroidea es puesta a prueba, poniéndose en marcha distintos mecanismos adaptativos. Se debe resaltar la importancia de un aporte suficiente de yodo antes y durante el embarazo. El adecuado funcionamiento tiroideo, tanto materno como fetal, juegan un rol fundamental para la normal evolución del embarazo y del desarrollo neuropsico intelectual del feto, ya que una disminución aún leve de la función tiroidea en la primera mitad del embarazo puede tener secuelas a largo plazo. Las hormonas tiroideas son fundamentales para el normal desarrollo del SNC y del cerebro fetal. Además de las complicaciones fetales, las pacientes hipotiroideas tienen mayores complicaciones en el embarazo tales como aborto, parto prematuro, retardo del crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer. Sería ideal que la paciente hipotiroidea programe su embarazo, se halle adecuadamente tratada y con un control estricto durante el embarazo. Si bien no hay consenso para el screening de rutina, hay grupos que postulan la utilidad de incluir un dosaje de TSH y ATPO en el primer trimestre del embarazo. El diagnóstico precoz y su adecuado tratamiento evitarán complicaciones muchas veces irreversibles en el embarazo y en el desarrollo neurológico fetal.

Palabras claves: Embarazo. Hipotiroidismo. Desarrollo fetal.

### Abstract

Thyroid pathologies are frequent and affect about 10% of fertile women. Hypothyroidism and autoimmune thyroid pathology come together with fertility and implantation problems, as well as with pregnancy complications (miscarriage, preterm delivery). During pregnancy, the thyroid gland is challenged; this activates various adaptive mechanisms. It is important to highlight the weight of an adequate intake of iodine before and during pregnancy. The correct functioning of the thyroid gland, both fetal and maternal, is of an utmost importance for the normal progress of pregnancy and the neuropsychological development of the child, given that even a gentle diminishment in thyroid activity during the first half of pregnancy

might result in long-term sequelae. Besides fetal problems, hypothyroid women present more complications during pregnancy. It would be advisable for hypothyroid patients to plan their pregnancies, so as to be adequately treated and already undergoing a strict tracking. Although there is no general agreement for routine screening, there are groups that suggest that TSH and ATPO dosage during the first term would provide valuable information. Precocious diagnosis and its adequate treatment may prevent many irreversible complications during pregnancy and in the neurological fetal development.

Key Words: pregnancy, hypothyroidism, fetal development

### Introducción

Las patologías tiroideas son más frecuentes en mujeres y afectan alrededor del 10% de la población fértil<sup>1</sup>. Las causas más comunes son el hipotiroidismo (clínico y subclínico) y la autoinmunidad tiroidea (AIT). En zonas sin déficit de yodo el hipotiroidismo es mayoritariamente de causa autoinmune y postablación.

Es sabido que el hipotiroidismo y la enfermedad tiroidea autoinmune traen aparejados trastornos de la fertilidad, de la implantación y del desarrollo del embarazo. Las pacientes hipotiroideas inadecuadamente tratadas presentan distintas complicaciones obstétricas y fetales, que pueden evitarse con un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado.

### Adaptaciones tiroideas en el embarazo

La glándula tiroidea es puesta a prueba desde el inicio de la gestación, debiendo poner en marcha mecanismos adaptativos tendientes a aumentar la secreción de tiroxina para compensar el mayor requerimiento de hormonas tiroideas.

Existen diferentes mecanismos para esta adaptación:

- 1) Aumento en la síntesis y concentración de la globulina fijadora de tiroxina (TBG).
- 2) Estímulo tiroideo por la hCG placentaria.
- 3) Regulación funcional por parte de la cantidad de yodo almacenado en la tiroidea.
- 4) Cambio en el metabolismo periférico de las hormonas tiroideas.

La tiroides normal es capaz de compensar esta demanda pero en situaciones en las que existen una disfunción (aun sutil) del funcionamiento tiroideo, esta adaptación no se produce en forma adecuada y puede desarrollarse un cuadro de hipotiroidismo.

También hay que resaltar el rol del metabolismo del yodo durante el embarazo y la importancia de una normal concentración del mismo para la adecuada síntesis de las hormonas tiroideas, ya que su disminución puede ser un disparador para el desarrollo de tiroideopatías. Una mujer embarazada requiere entre 200 a 300 ug de yodo al día, ya que en el embarazo hay una pérdida fisiológica del yodo por el aumento del clearance y el pasaje a la unidad feto placentaria. En zonas con déficit de yodo se observa el descenso de la producción de T4 y el aumento de TSH con la aparición de bocio y/o hipotiroidismo.

Distintos estudios han demostrado que una disminución aun leve de la función tiroidea en la primera mitad del embarazo puede tener secuelas a largo plazo en el desarrollo neuropsico intelectual del bebé<sup>2-3</sup>, dado que las hormonas tiroideas son cruciales para el normal desarrollo del SNC y del cerebro fetal<sup>4-5</sup>.

### Hormonas tiroideas y desarrollo cerebral

El adecuado funcionamiento de la tiroides, tanto materna como fetal, juegan un rol fundamental para el normal desarrollo neuropsico intelectual del feto, y se deben tener en cuenta tres posibles situaciones que afecten

este desarrollo: 1) defecto de la ontogénesis glandular (hipotiroidismo congénito); 2) hipotiroidismo materno; 3) déficit de yodo<sup>6</sup>.

En el primer caso, el aporte de hormonas tiroideas a la circulación fetal de origen materno es normal, por lo tanto, el riesgo de daño en el desarrollo cerebral depende de la producción insuficiente de hormonas fetales. Esto explica por qué, en estos casos, el inicio precoz del tratamiento no trae aparejado un déficit a nivel del SNC. Cuando el hipotiroidismo es materno, el aporte hormonal insuficiente durante el primer trimestre trae alteraciones en el desarrollo cerebral fetal, que dependerán del momento y la severidad del cuadro. El daño más severo se produce cuando hay déficit de yodo, dado que ambos compartimentos se hallan afectados<sup>4-6</sup> (Figura 1).

La tiroides fetal se forma durante la semana 12 de la gestación y, desde la 18ª a la 20ª semana es funcionalmente activa. Hay pasaje de hormonas tiroideas de la madre al feto durante todo el embarazo y se ha hallado T4 en el fluido celómico alrededor de la 6ª semana de gestación. Durante el segundo trimestre del embarazo el aporte de hormonas tiroideas para el desarrollo del cerebro fetal (multiplicación neuronal, migración, y organización) es casi exclusivamente de origen materno. La siguiente etapa del desarrollo cerebral donde se produce la multiplicación glial, la migración y la mielinización (tercer trimestre a 2 años post natal), el aporte de hormonas fetales es exclusivamente de origen fetal<sup>6</sup>.

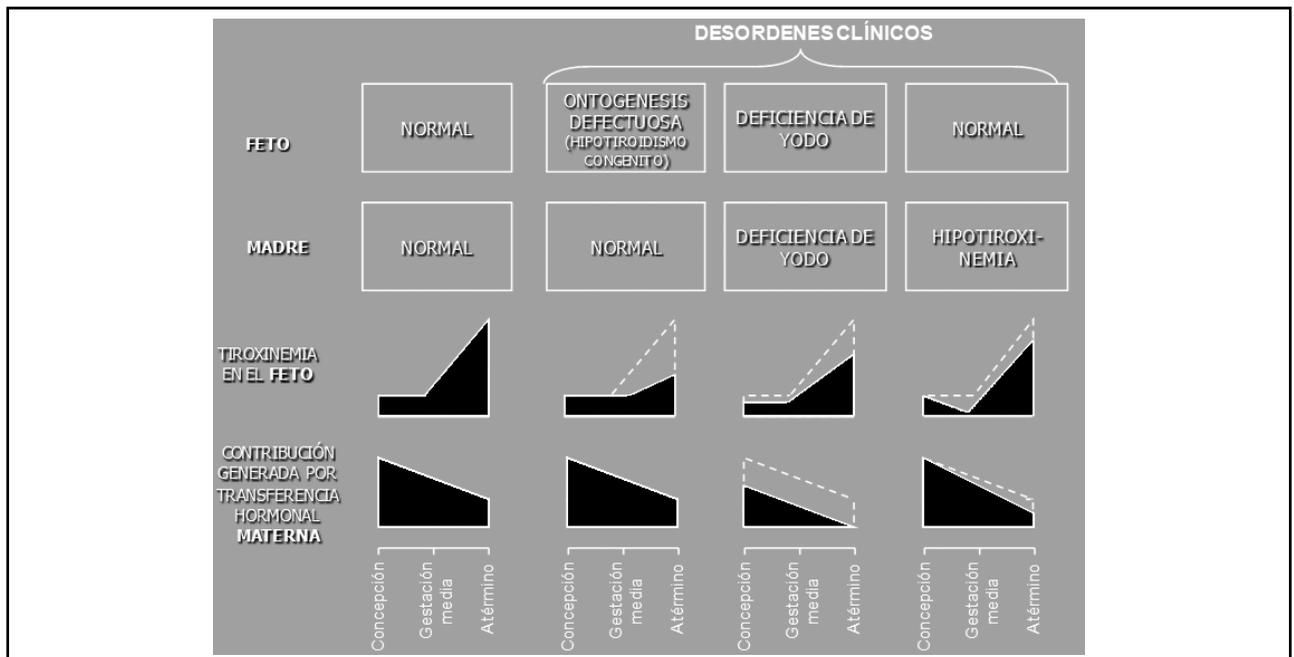


Figura 1. Situaciones clínicas que pueden afectar la función tiroidea en el feto, en la madre y en la unidad feto-materna<sup>6</sup>.

Bernal y Ferreiro<sup>7-8</sup> dosaron T3 y T4 en extractos de la corteza cerebral, del hígado y del pulmón en estadios tempranos de embarazo. En cerebro hallaron T3 en la 9ª - 10ª semana, pese a que en suero el valor era indetectable, y en la mitad del embarazo la concentración en cerebro fetal fue del 34% del adulto, mucho mayor que el valor circulante. En hígado y pulmón hallaron predominantemente T4.

Contempré y col<sup>9</sup> dosaron T4, T3 y T3r en la cavidad celómica y líquido amniótico en la 11ª semana, y las concentraciones de T4 correlacionaban con los valores maternos pero eran sólo del 1%. El valor de T3 era 10 veces menor que el de T4 y el de T3r menor que el de T4, lo que confirma la gran actividad de la D3 placentaria. De esta manera se demuestra que la barrera placentaria es fundamental, dado que los valores maternos de T3 y T4 serían tóxicos para el desarrollo fetal. Hay presencia de receptores de T3 en cerebro, y si bien la concentración es baja, tienen gran actividad biológica<sup>4</sup>.

Es importante tener en cuenta lo que sucede en el SNC fetal durante el desarrollo y la importancia de las deiodinasas, enzimas que regulan el metabolismo periférico de las hormonas tiroideas. Hay tres tipos de deiodinasas (D1, D2 y D3). La D1 no se modifica durante el embarazo. La D2 se expresa en placenta y representa un mecanismo homeostático para mantener la producción de T3 a partir de T4. La actividad de D3 es alta en placenta, aumenta durante el embarazo, promueve la inactivación de T3 y T4 y protege al cerebro fetal del exceso de T3<sup>10</sup>. En la corteza cerebral fetal aumenta la concentración de T3 por aumento de la actividad de D2 y disminución de D3. Contrariamente, en cerebelo aumenta la D3 con valores bajos de T3 antes de la mitad del embarazo y luego disminuye la actividad de D3 y aumento de T3<sup>4</sup> (Figura 2).

Los valores de TSH son mucho mayores en el feto que en la madre; su origen no es materno y no presenta un sistema de *feed back* negativo que lo regule. Los niveles de TSH son altos incluso antes de la maduración del eje. Se han descubierto receptores de TSH en cerebro y astrocitos fetales que median las acciones extratiroideas de la TSH, que actuarían como factor de crecimiento. Los niveles de TSH fetales decaen bruscamente con el nacimiento (Fig 3).

La T4 y la T4I aumentan intraútero antes del funcionamiento pleno de la tiroides fetal y aparentemente el aporte de T4 materno sigue siendo significativo para la circulación fetal hasta el nacimiento, dado que la iodinación de la Tg y la T3 y T4 es baja en la semana cuarenta. Esta falla en la maduración puede contribuir a la hipotiroxinemia del infante prematuro. Por otro lado, una baja concentración de T4 en el embarazo temprano

trae aparejada una menor disponibilidad de T4 y, consecuentemente, de T3 para el desarrollo del cerebro fetal.

### Complicaciones obstétricas

Desde hace tiempo se conoce que las patologías tiroideas traen aparejadas complicaciones en el embarazo tales como: aborto, parto prematuro, retraso de crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer. Wolfberg<sup>11</sup>, con información extraída de una base de datos, incluyó 19.969 embarazadas, de las cuales 482 estaban tratadas por hipotiroidismo, y evaluó la evolución del embarazo. Las mujeres hipotiroideas tratadas tuvieron el mismo índice de multiparidad que los controles. No hubo aumento de malformaciones ni partos prematuros, aunque hubo un mayor riesgo de recién nacidos pequeños para la edad gestacional. Con respecto a la evolución del embarazo halló un aumento de hipertensión crónica y de diagnóstico de preeclampsia (aún en pacientes sin hipertensión previa). El aumento de preeclampsia fue mayor en las pacientes con TSH elevadas y T4 disminuida<sup>11</sup>. En la mayoría de las series el diagnóstico y tratamiento precoz equipara los riesgos a los controles. En otro trabajo Abalovich y col<sup>12</sup> estudiaron 150 pacientes embarazadas hipotiroideas. En aquellas en las que el tratamiento fue adecuado, la evolución del embarazo fue normal, sin aumento en los casos de abortos ni partos prematuros, en tanto hubo un marcado aumento del número de abortos y partos prematuros en las pacientes insuficientemente tratadas, y reportan que incluso el hipotiroidismo subclínico aumenta esta problemática, concluyendo que más que la severidad del hipotiroidismo lo importante es el momento del inicio del tratamiento adecuado lo que marca la evolución del embarazo. Negro y col<sup>13</sup> estudiaron pacientes eutiroideas con AIT, comunicando que presentan un aumento en la tasa de abortos y partos prematuros pero no otras complicaciones como hipertensión arterial, preeclampsia o rotura placentaria. Propugnan su tratamiento durante el embarazo, dado que disminuye los riesgos al mismo valor que los controles. Prummel<sup>14</sup> también halla aumento de abortos en la AIT y otras patologías autoinmunes y encuentra que la TSH, si bien está en un rango normal, es mayor que en pacientes con anticuerpos negativos, sugiriendo que la presencia de anticuerpos positivos es un marcador de una falla autoinmune que afecta el embarazo. En pacientes con AIT Gartner<sup>15</sup> propone el tratamiento con selenio, dado que encuentra que en las pacientes tratadas disminuyen el título de anticuerpos, especialmente en aquellas en quienes el título es mayor.

### Evaluación post natal

Múltiples son los trabajos que confirman la importancia de un adecuado aporte de hormonas tiroideas para el desarrollo psiconeurointelectual del feto.

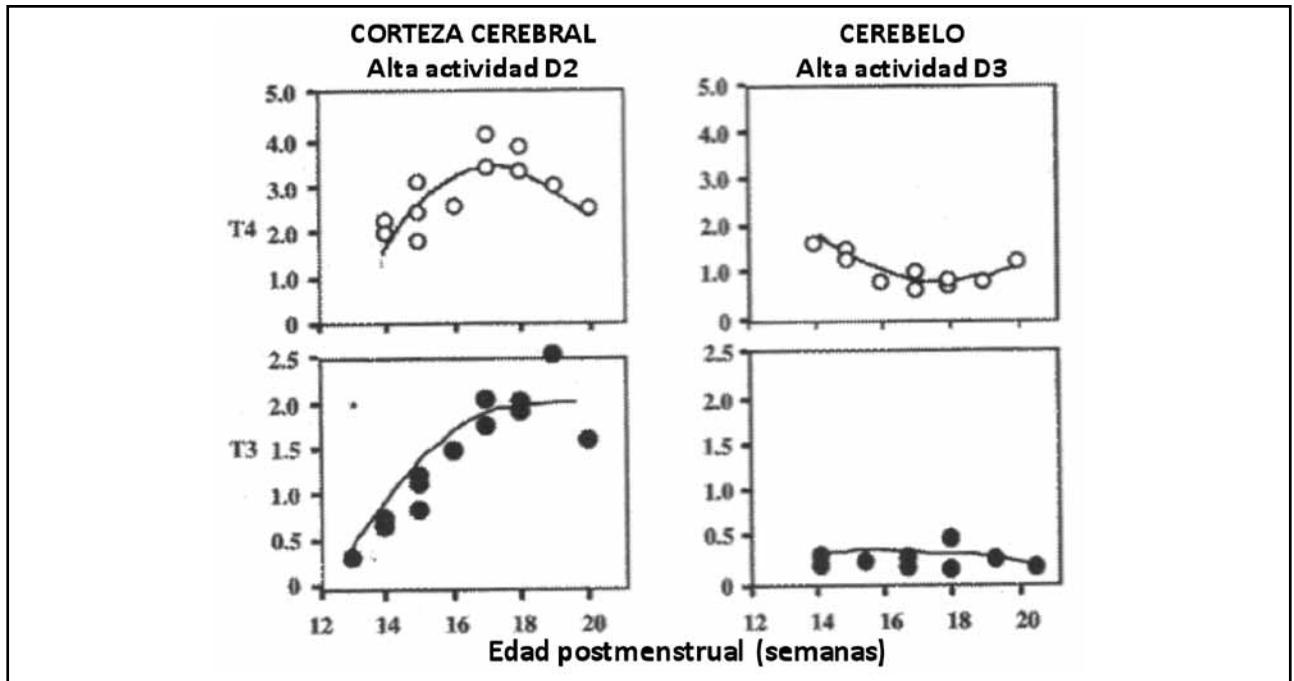


Figura 2. Cambios en la concentración de T4 y T3 en corteza cerebral y cerebelo fetal<sup>4</sup>.

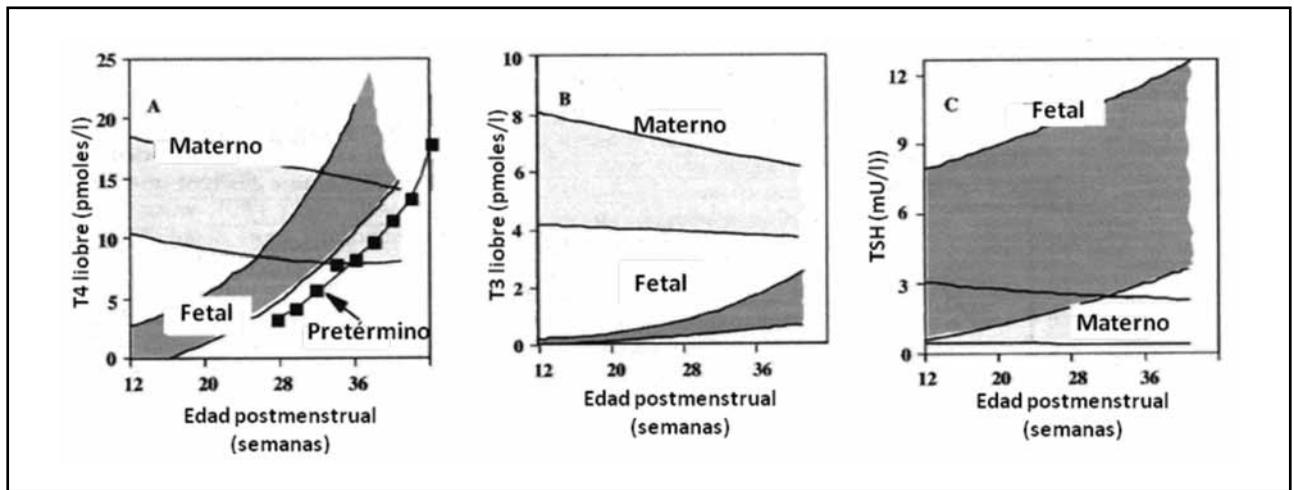


Figura 3. Cambios en las concentraciones de hormonas tiroideas maternas y fetales<sup>4</sup>.

Haddow<sup>2</sup> evaluó niños entre 7 y 9 años nacidos de mujeres con TSH elevada: tenían 4 puntos menos promedio en el coeficiente intelectual (CI), que se elevaba a 7 puntos en las pacientes hipotiroideas. No halló diferencias con los controles cuando la paciente se hallaba correctamente medicada. Durante 10 años Vermiglio<sup>16</sup> evaluó niños nacidos de madres de zonas con déficit de yodo y halló que, con respecto a los controles, estos niños, presentaban un CI algo menor y más trastornos de atención con cuadro de hiperactividad; concluye que el déficit de yodo produce una deficiencia en el aporte de T3 que es crucial para el desarrollo neurológico fetal. Pop<sup>17</sup> evaluó

el desarrollo mental (DM) y psicomotor (DPM) en niños de madres hipotiroideas, y halló una diferencia en la escala de 10 puntos en DM y 8 en DPM en el primer año, y 8 de DM y 10 de DPM en el segundo año. No halló diferencias en los niños de las hipotiroideas adecuadamente tratadas. Más recientemente, Libbe Kooistra<sup>18</sup> evaluó neonatos de 3 semanas nacidos de madres con valores de T4I debajo del percentilo 10 en la 12ª semana de embarazo. Les realizó un test que medía motricidad, orientación, capacidad de adaptación, reflejos y estabilidad autonómica. Halló que la T4I baja en la semana 12 de embarazo tiene un efecto negativo en el desarrollo cerebral fetal. Los

valores de T4I y TSH en el embarazo más avanzado no son predictores de alteración en este test.

### Conclusiones

En la actualidad nadie duda de la importancia de un adecuado tratamiento de la paciente hipotiroidea, en especial durante el embarazo y, particularmente, en etapas iniciales.

Se ha demostrado que para evitar secuelas neonatales y complicaciones obstétricas importa, no sólo la severidad del hipotiroidismo, sino el momento del inicio del tratamiento.

Sería ideal que la paciente hipotiroidea programe su embarazo y que sea adecuadamente sustituida antes de la concepción, con un estricto control durante la gestación.

Se debe tener especial atención en las pacientes eutiroides con AIT, dado que es probable que durante el curso del embarazo se eleven los valores de TSH y ameriten tratamiento.

Si bien no hay consenso para el screening universal de toda paciente embarazada hay grupos que postulan que debería realizarse un estudio funcional tiroideo de rutina durante el primer trimestre de embarazo para pesquisar hipotiroidismo subclínico.

El diagnóstico precoz y su adecuado tratamiento evitarán complicaciones durante el embarazo y, lo que es más grave aún, daños muchas veces irreversibles en el desarrollo neurológico fetal.

### Bibliografía

1. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Feb;87(2):489-99
2. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341(8):549-5
3. Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3975-87
4. Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol* 2004;151Suppl 3:U25-37

5. Perez-López F. Iodine and thyroid hormones during pregnancy and postpartum. *Gynecol Endocrinol* 2007;23(7):414-28
6. Glinioer D. Potential consequences of maternal hypothyroidism on the offspring: Evidence and implications. *Horm Res* 2001;55:109-14
7. Bernal J, Pekonen F. Ontogenesis of the nuclear 3,5, 3'- triiodothyronine receptor in the human fetal brain. *Endocrinology* 1984;114:677-9
8. Ferreira B, Bernal J, Goodyer CG, Branchard CL. Estimation of nuclear thyroid hormone receptor saturation in human fetal brain and lung during early gestation. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:853-6
9. Contempré B, Janiaux E, Calvo R, Jurkovic D, Campbell S, de Escobar GM. Detections of thyroids hormones in human embryonic cavities during the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1719-22
10. Rosillo I. Función tiroidea en el embarazo. *Archivos de medicina*. 2006 Vol 2 N° 2
11. Wolfberg AJ, Lee-Parriz A, Peller AJ, Lieberman ES. Obstetric and neonatal outcomes associated with maternal hypothyroid disease. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;17(1):35-8
12. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002;12(1):63-7
13. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(7): 2587- 91
14. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Eur J Endocrinol* 2004;150:751-5
15. Gärtner R, Gasnier BC, Dietrich JW, Krebs B, Angstwurm MW. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(4):1687-91
16. Vermiglio F, Lo Presti VP, Moleti M, Sidoti M, Tortorella G, Scaffidi G, Castagna MG, Mattina F, Violi MA, Crisà A, Artemisia A, Trimarchi F. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offsprings of mothers exposed to mild- moderate deficiency disorder in developed countries. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:6054-60
17. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulmsa T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3 years follow-up study. *Clin Endocrinol* 2003;59:282-8
18. Kooistra L, Crawford S, van Baar AL, Brouwers EP, Pop VJ. Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. *Pediatrics* 2006;117:161-7.