
ENFERMEDAD DE GRAVES DURANTE EL EMBARAZO: TRATAMIENTO

Nidia Romero, Christian Oscar Vallena, María Daniela Nissen
Prof. Dr. Miguel Ramos

OBJETIVOS

El objetivo de nuestro trabajo es investigar y analizar las terapias más apropiadas y menos perjudiciales de la enfermedad de Graves Basedow en mujeres embarazadas.

FUENTES DE INFORMACION

Se seleccionaron artículos mediante la búsqueda en la base de datos del MEDLINE (2000-2003) y de LILACS (2000-2003)

Las palabras claves utilizadas para la búsqueda fueron:

Enfermedad de Graves, Embarazo y Tratamiento

También artículos adicionales de los libros de textos como Principios de Medicina Interna de Harrison.

INTRODUCCION

La enfermedad de Graves es un desorden autoinmune caracterizado por hipertiroidismo, bocio difuso, oftalmopatía y, raramente, dermatopatía. La investigación de la hormona estimulante de tiroides (TSH) ha facilitado diagnóstico de esta condición. Aunque todos los tratamientos disponibles normalizan con eficacia la función de la tiroides, cada uno se asocia a efectos secundarios potencialmente serios. En la decisión del tratamiento, el médico no debe solamente estar enterado de los riesgos y de las ventajas inmediatas de la terapia sino debe también considerar acercamientos para preservar lo mejor posible la salud metabólica a largo plazo del paciente. (1)

El hipertiroidismo durante el embarazo es mucho menos común que hipotiroidismo. Se ha estimado indirectamente que 1-2 en 1000 embarazos es complicado aproximadamente por el hipertiroidismo. Las causas del hipertiroidismo incluyen algunas evidentes en la población en general, así como otras que ocurren solamente durante embarazo. La causa principal del hipertiroidismo en mujeres de la edad de la maternidad es enfermedad de Graves (2), y en embarazo Ocurriendo en mas del 85% de los casos (12)

La susceptibilidad a la enfermedad de Graves es determinada por una mezcla de los factores genéticos, ambientales, y endógenos, que son responsables de la aparición del auto reactividad de las células de T y de B al receptor del tirotrófina. (3)

Los mecanismos implicados son desconocidos. Así, los factores genéticos hacen solamente una contribución moderada a la sus-

ceptibilidad, no se sabe que ningún gen cause la enfermedad o sea necesario para su desarrollo. Entre los factores endógenos, el principal factor de riesgo para la enfermedad de Graves es el sexo femenino como resultante de la modulación de la respuesta autoinmune en relación con los estrógenos (3")

Función tiroidea materna durante la gestación: la gestación produce cambios hormonales complejos y aumento de las demandas metabólicas; igualmente, durante el embarazo se altera la producción, circulación y distribución de las hormonas tiroideas; así por ejemplo, las alteraciones que ocurren durante el primer trimestre, sirven para garantizar un aporte adecuado de hormona tiroidea para el desarrollo fetal, antes de que madure su propio tiroides Un agrandamiento leve de la tiroides puede ocurrir como resultado de hiperplasia glandular y aumento de la vascularización.(12)

La depuración renal del yodo aumenta precozmente en el embarazo, sumado al aumento de la filtración glomerular y a la hemodilución, podrían producir una deficiencia del mineral, si no fuera compensado por el crecimiento glandular tanto metabólica como estructuralmente (12).

Las mujeres con el hipertiroidismo de Graves deben evitar el embarazo hasta que su hipertiroidismo se trate adecuadamente (3,7), se recomienda obtener el estado eutiroides antes de la concepción y evitar el embarazo en los 6 meses posteriores al tratamiento con l-131 (12). Los pacientes que siguen siendo tiorotóxicos durante embarazo están en el riesgo creciente de complicaciones, particularmente aborto y muerte materno fetal (3,7)

La enfermedad de Graves en situaciones clínicas del embarazo es importante considerar tres cuestiones:

- mujeres con la enfermedad de los seplucros activos diagnosticadas antes de embarazo que están recibiendo el tratamiento de las drogas antitiroideas (ATD);
- mujeres que están en remisión o consideradas curadas después del tratamiento anterior; y finalmente,
- las mujeres en quienes el diagnóstico de la enfermedad de Graves no se ha establecido antes del inicio del embarazo, pero en quienes están presentes anticuerpos del receptor de TSH.(2)

Un concepto importante es que el resultado materno y fetal está relacionado directamente con el control adecuado del hipertiroidismo. (2)

Las complicaciones materno-fetales aumentan significativamente en las mujeres que permanecen hipertiroides en la segunda mitad de la gestación (12) (ver tabla 2)

Varios informes han identificado consecuencias obstétricas importantes tales como preeclampsia, malformaciones fetales, parto prematuro y bajo peso infantil al momento del nacimiento cuando la tirotoxicosis sigue siendo incontrolada (2).

Las investigaciones deben incluir la medida de los niveles de la hormona de tiroides libre en suero [tiroxina libre (T4) y el triiodotironina libre (T3)] más bien que los niveles totales T4 y T3, porque los niveles totales T4 y T3 se pueden elevar en embarazos eutiroideos debido a la presencia de niveles crecientes de la globulina transportadora de tiroxina (TBG) (7)

Los anticuerpos contra el receptor de TSH (TSHRAb) han sido asociados históricamente a la enfermedad de Graves, con la capacidad de activar o bloquear las funciones del receptor de TSH. Se encuentran TSHRAb en el 70% a 100% de las pacientes con enfermedad de graves. (12) Las indicaciones para solicitar los TSHRAb durante la gestación, con el fin de pronosticar la posibilidad de disfunción tiroidea fetal o neonatal, son:

- Hipertiroidismo fetal o neonatal en gestaciones anteriores
- Enfermedad de Graves activa con terapia antitiroidea
- Estado eutiroideo, después de ablación o remisión, si hay:
 - ✓ Taquicardia fetal
 - ✓ Retardo de crecimiento intrauterino (RCIU)
 - ✓ Bocio fetal diagnosticado por ultrasonido (12)

DESARROLLO TRATAMIENTO

Es un tema controvertido. (4)

Es recomendable que el manejo lo haga un equipo interdisciplinario conformado por obstetra, endocrinólogo, perinatólogo, neonatólogo y anestesiólogo. El objetivo terapéutico consiste en normalizar el estado metabólico en el menor tiempo posible, prevenir las complicaciones maternas y evitar el hipo y el hipertiroidismo neonatal (12)

Las terapias principales para pacientes en esta condición son el tratamiento médico (fármacos antitiroideos), y quirúrgico. (5) (ver tabla 4)

En cada caso clínico la decisión terapéutica se basa en un interrogatorio médico minu-

cioso, en los antecedentes obstétricos, en los signos observados al examen físico y en la adecuada interpretación de las pruebas de laboratorio. (12)

TRATAMIENTO MEDICO FARMACOS ANTITIROIDEOS

Cuando el hipertiroidismo de la Enfermedad De Graves ocurre o se repite durante embarazo, una droga antitiroidea se debe dar en la dosis más baja necesaria para mantener la concentración del tiroxina libre en el suero de la mujer o en la parte superior de la gama de referencia normal o apenas sobre este rango. (3) Los antitiroideos implican menor riesgo para la paciente y para el curso del embarazo. Además, atraviesan la barrera placentaria y teóricamente evitan el hipertiroidismo fetal y neonatal El principal inconveniente del tratamiento antitiroideo es la posibilidad de inducción hipotiroidismo fetal, por la transferencia transplacentaria de las drogas antitiroideas y el riesgo de tirotoxicosis fetal por la transferencia transplacentaria de anticuerpos estimulante de tiroides (4,6)).

Para las pacientes en quienes el diagnóstico se hace correctamente temprano en embarazo y el tratamiento se comienza puntualmente, el pronóstico para la madre y el hijo es excelente.

El hipertiroidismo se trata generalmente durante el embarazo con una droga del antitiroidea, (7)

Las drogas antitiroideas son Carbimazol (CMI), metimazol (MTZ) su metabolito activo y el propiltiouracilo (PTU), todas inhiben la peroxidasa de la tiroides y así la síntesis de las hormonas de tiroides. El propiltiouracilo también bloquea el deiodinación extratiroidea de T4 a T3, que puede conducir a una reducción inicial más rápida de las concentraciones de T3 del suero y posiblemente a una resolución más rápida de los síntomas del hipertiroidismo, con respecto a las otras drogas. (3) PTU es más soluble en agua y por lo tanto se transfiere menos de la circulación materna a la fetal así como a la leche materna (2). El riesgo teóricamente más bajo de la transferencia transplacentaria del propiltiouracilo es como resultado de niveles más altos de la droga unida a proteínas en suero (3). La vida media del PTU es de más o menos una hora por lo que debe administrarse cada 8 hora (12) en cambio el MTZ tiene 1 vida media mayor (6-8 HS) (12) que permite una dosificación una vez al día lo cual puede mejorar la aceptación al tratamiento. (5)

Pautas totales del tratamiento de la enfermedad de Graves durante el embarazo:

- Supervise el pulso, el aumento del peso, el tamaño de la tiroides, T4 libre y el T3 y TSH en los intervalos mensuales.
- Utilice las dosis más bajas del ATD que mantendrán a paciente en un suave estado de hipertiroidismo pero no más arriba que el ~300 mg PTU (o MMI de 20 mg.)
- Comuníquese regularmente con el obstetra, especialmente con respecto al pulso y al crecimiento fetal.
- No procure normalizar las concentraciones de TSH. en suero TSH en suero entre 0,1 y 0,4 mU/L es generalmente apropiado, pero niveles más bajos son aceptables si el paciente se encuentra clínicamente aceptable.
- PTU se prefiere generalmente al MTZ, pero ambos tipos de ATD pueden ser utilizados.
- Mientras que incluso tan poco como el 100-.200mg de PTU/día puede afectar la función fetal de la tiroides, dosis de hasta 300mg se ha utilizado PTU (MTZ ~20 mg). No utilice los yoduros durante embarazo excepto para preparar a paciente para la cirugía. (2)

PTU ha sido históricamente la forma de elección en el tratamiento de mujeres embarazadas y lactando por su limitado paso a través de la placenta y a la leche materna. (5). Las madres que están tomando dosis bajas de cualquier droga antitiroidea pueden amamantar con seguridad, solamente el estado de la tiroides del bebé debe ser evaluado periódicamente. (3)

Inducir hipotiroidismo fetal es el principal peligro del tratamiento antitiroideo. (4) esto se debe evitar ciertamente en vista de las consecuencias deletéreas potenciales en el desarrollo neuro-psico intelectual y puede ser evitada en la práctica manteniendo niveles maternos de la hormona tiroides la parte superior del rango normal.

La respuesta clínica a las dos drogas es similar y el tratamiento sólo requiere pocas semanas (dos- seis) para lograr la normalización de las pruebas de función tiroidea. El aumento de peso y la disminución en la frecuencia del pulso, son excelentes signos de buena respuesta. (12)

El tratamiento de la enfermedad de Graves con tionamidas se administra durante 6 a 18 meses, con el fin de disminuir las recaídas; la no reducción de la tiroides y de los títulos de TSHRAb durante la terapia predice un alto grado de persistencia o recurrencia de la enfermedad. (12)

Los efectos secundarios de las drogas del antitiroidea se demuestran en la tabla3. Los efectos secundarios de menor importancia

ocurren en el hasta 13% de pacientes usando las drogas antitiroideas y se resuelven al suspender el agente.

La sensibilidad cruzada entre drogas antitiroideas puede ocurrir hasta en 50% de los casos, (1) está asociada a una frecuencia creciente de anomalías congénitas.

La administración de carbimazol o metimazol durante el embarazo ha estado relacionada con un aumento en la incidencia de aplasia cutis congénita (ausencia de las estructuras de la piel y de accesorios, generalmente sobre el cuero cabelludo) y casos raros de embriopatía severa. (2,8) Los defectos de la pared abdominal secundarios a la exposición in útero del carbimazol o metimazol parecen ser raros. Una evaluación objetiva de las causas reveló que hay una posible relación entre la exposición in útero del carbimazol con la gastrosquisis. Es importante enfatizar la posibilidad del riesgo de defectos de la pared abdominal en recién nacidos de madres que toman carbimazol o metimazol (8)

La complicación más seria del tratamiento con las drogas antitiroideas es la agranulocitosis, con una frecuencia probable de menos de 3 casos por 10.000/ año pacientes, (3) la sintomatología es aguda e incluye fiebre, dolor de garganta, malestar general y gingivitis(12) la agranulocitosis no fue observada en los pacientes que tomaban 30 mg de metimazol o menos diarios, (1) la agranulocitosis potencialmente fatal (cuenta absoluta del neutrófilos < 0.25 10⁹/L) ocurre en el 0.2%-0.5% de los pacientes. Un estudio no reveló ninguna relación con la duración del tratamiento, edad del paciente o la re-exposición. La supervisión de leucocitos no es práctica de rutina generalmente. En caso de que ocurran los efectos secundarios el paciente debe suprimir la droga inmediatamente y es conveniente realizar un examen de sangre completo (1).

El tratamiento de la agranulocitosis consiste en la discontinuación de la droga, la hospitalización para supervisar, y el tratamiento con un antibiótico del amplio-espectro. (3)

Los efectos hepatotóxicos (necrosis hepática aguda o hepatitis colestásica), pueden continuar a pesar de la suspensión de droga y ser fatales (3) la hepatitis y la vasculitis también ocurren más comúnmente con propiltiouracilo. (1) En abril 2001 se publicó el caso de una paciente embarazada con la enfermedad de Graves complicada con neutropenia inducido por tionamida en el primer trimestre, la mujer de 31-años recibía la droga para el tratamiento de la enfermedad de Graves. Su terapia de droga fue discontinuada y su neutropenia fue resuelta incompletamente. (9)

La administración combinada del ATD y DE TIROXINA para mantener eutiroidismo en

el feto debe ser evitada puesto que el paso transplacentario de ATDs es alto, mientras que es insignificante el paso para las hormonas de tiroides. Toda las drogas ATDs cruzan la placenta y pueden, por lo tanto, afectar la función fetal de la tiroides (2) La T3 y la T4 atraviesan la placenta humana desde la madre al feto de forma muy lenta, por lo que la administración simultánea de hormona tiroidea y anti-tiroideos a la madre no protege al feto del hipotiroidismo. (4)

Los BETA BLOQUEANTES se utilizan para aliviar los síntomas del hipertiroidismo (taquicardias, temblor, ansiedad, intolerancia al calor). (1). No se debe administrar propranolol como tratamiento coadyuvante de anti-tiroideos durante el embarazo debido a informes sobre retraso de crecimiento fetal y depresión respiratoria neonatal con este fármaco. (4)

Según algunos autores utilizan como tratamiento único o como preparación para la tiroidectomía subtotal y no se recomienda el tratamiento a largo plazo (12)

Los YODUROS están contraindicados durante el embarazo debido a que producen bocio fetal e hipotiroidismo, pero la administración por períodos cortos en preparación para la cirugía o el tratamiento de la crisis tiroidea, no es peligrosa para el feto (12)

El tratamiento con YODO - 131: está contraindicada durante la gestación, especialmente después de la semana 12, cuando la tiroides fetal ya puede concentrar yodo. La administración inadvertida durante el primer trimestre se relaciona con malformaciones congénitas e hipotiroidismo congénito; luego de la duodécima semana, producirá hipotiroidismo fetal (12)

El hipertiroidismo debido a la enfermedad de Graves tiende generalmente a mejorar progresivamente durante el curso de la gestación. Varias razones pueden ayudar a explicar esta mejora espontáneamente:

- inmunosupresión parcial característica del embarazo con una disminución significativa de los títulos TSHR-TSHR-Ab;
- elevación marcada de niveles del suero TBG, que tiende a reducir las fracciones libres T4 y T3;
- pérdidas obligatorias del yodo específicas al embarazo que puede constituir, paradójicamente, una ventaja para las pacientes embarazadas con la enfermedad de Graves; y finalmente,
- la sugerencia que el equilibrio entre las actividades de bloqueo y las que estimulan al anticuerpo de TSH-receptor se puede modificar en favor de autoanticuerpo que bloquea.(2)

La remisión espontánea del hipertiroidismo, permite que la terapia con las drogas del anti-tiroideas pueda ser suspendida (3)

TRATAMIENTO QUIRURGICO

Algunos autores creen que la cirugía, (tiroidectomía) es de segunda línea en el tratamiento de los pacientes con la enfermedad de Graves (10)

La cirugía puede ser particularmente provechosa cuando es esencial un control rápido del hipertiroidismo (11), además, proporciona el tejido para el examen histológico (10)

Las pacientes que requieren dosis iguales o superiores a 300mg/día durante el primer trimestre posiblemente deban tratarse con tiroidectomía subtotal en el segundo trimestre pero, en ningún caso en el primer o tercer trimestre (4), ya que en estos, según la historia natural de la enfermedad, ocurre una tendencia a la exacerbación del proceso (2)

Las indicaciones para la cirugía son:

- requisitos para altas dosis de PTU (>300mg) o de MTZ (>20mg) con control inadecuado del hipertiroidismo clínico;
- pobre conformidad con el hipertiroidismo clínico resultante;
- aspectos relacionados con el hipotiroidismo fetal (edad, bradicardia crecimiento retardado de los huesos) en las dosis del ATD requeridas para el control de la enfermedad en la madre(2)

Los pacientes deben ser hechos eutiroideos antes de tiroidectomía. La operación es técnicamente más difícil debido a la vascularización de la glándula de tiroides, esta diferencia es pequeña, y las tarifas de la complicación son bajas. Algunos autores recomiendan la operación de Hartley-Dunhill (tiroidectomía total en un lado y tiroidectomía subtotal en el otro lado, dejando cerca de 4 a 5 g del tejido fino de la tiroides) para la mayoría de los pacientes (10)

Además de las complicaciones usuales asociadas a cualquier cirugía, otros riesgos específicos de esta cirugía incluyen daño al nervio laríngeo, hipoparatiroidismo, e hipotiroidismo. (5)

CONCLUSION

El embarazo tiene efectos profundos sobre la función de la glándula tiroides con importantes consecuencias para la salud y el desarrollo fetal y neonatal. De ahí la importancia de la elección del tratamiento apropiado, en el momento adecuado y en concordancia con las características de la enfermedad en cada paciente. Como se dijo antes, el pronóstico materno-fetal es excelente cuando el diagnóstico

y el tratamiento se establecen en las primeras semanas de la gestación.

A pesar de la experiencia todavía existen controversias en cuanto a la selección entre varios fármacos. Algunos autores encuentran ventajas en las propiedades farmacocinéticas de PTU (menor transferencia a la circulación fetal y a la leche) pero en muchos países se utiliza MMI y CMI durante el embarazo, de manera común, por lo que cada profesional de acuerdo a su experiencia y a su criterio elegirá entre estos fármacos. Con respecto al hipotiroidismo fetal la mayoría de los estudios indican que no hay diferencias entre ambas.

Los bloqueadores beta-adrenérgicos y los Yoduros solo se aconsejan en periodos cortos, previos a la cirugía y solos de no existir otra opción.

Tratamientos con I-131 contraindicado durante el embarazo.

En el caso de la cirugía es una buena opción terapéutica, en caso de fracaso al tratamiento médico o mala respuesta que requieren altas dosis de ATD y en quienes es necesario una mejoría rápida de los síntomas.

El manejo de la enfermedad de Graves en una mujer embarazada sigue siendo un desafío para la endocrinología. Ninguna de las opciones de tratamiento se puede considerar ideales.

Tabla 1
Permeabilidad Placentaria

Sustancia	PERMEABILIDAD
Yoduro	++++
TRH	+++
Antitiroideos	+++
Anticuerpos de síntesis	+++
T4	+
T3	0
TSH	0

Tabla 2
Posibles complicaciones del hipertiroidismo no controlado en la madre y el feto

MATERNAS	FETALES
HIE	Hipertiroidismo fetal
Parto Prematuro	Hipertiroidismo neonatal
Infección	Rciu
Anemia	Muerte al nacer
ICC	Prematurez
Aborto	Morbilidad neonatal
Tormenta tiroidea	
DPP	

Tabla 3
Drogas antitiroideas

Características	PTU	MST
Vida ½	75 min	4-6 hs
Efecto sobre la 5' Deiodinasa	bloquea	no bloquea
Efectividad (dosis equivalente)	++	+++
Tiempo para alcanzar eutiroidismo	meses	semanas
Efectos secundarios		
Agranulocitosis	idiosincrático	dosis dependiente
Hepatitis	rara	extremadamente raro
Vasculitis	rara	extremadamente raro

BIBLIOGRAFIA

- Ginsberg J. Diagnosis and management of Graves. CMAJ 2003, vol168 (supl 5):175-185
- Gliouer D. Management of hypo- and hyperthyroidism during pregnancy. Growth Hormone & Research.2003 vol.13(supl 1):45-46
- Weetman AP. Graves' Disease. The New England Journal of Medicine, 2000 Vol.343:1236-1248;
- Harrison. Principios de medicina interna. Editorial Interamericana 1998,14ªed. Vol. II:2033-2034
- Streetman DD, Khanderia U. Diagnosis and Treatment of Graves Disease. The Annals of Pharmacotherapy. 2003.vol 37(supl 7): 1100-1109.
- Nachum Z, Rakover Y, Weiner E, Shalev E. Enfermedad de Graves en embarazo: evaluación anticipada de un protocolo de tratamiento invasor selectivo. J Obstet Gynecol; 2003 189(1):159-65.
- Atkins P, Cohen SB, Phillips BJ. Terapia de droga para el hipertiroidismo en embarazo: ediciones de seguridad para la madre y el feto. Droga Saf. 2000 23(3):229-44.
- Guignon AM, Michel P, Mallaret, Jouk PS. Carbimazole-Related Gastroschisis The Annals of Pharmacotherapy. 2003. Vol. 37 (supl 6):829-831.
- Davison S, Lennard JWT, Davison J, Kendall TP, Perros, Management of a pregnant patient with Graves' disease complicated by thionamide-induced neutropenia in the first trimester. Clinical Endocrinology. 2001 Vol 54 (supl 4):559
- Alsanea O, Clark OH. Treatment of Graves' disease: the advantages of surgery; Endocrinol Metab Clin North Am. 2000.Vol 29(2):321-37
- Thompson GB. Gerencia quirúrgica en la enfermedad de Graves. 2002 Panminerva Med.44(4):287-93
- Ochoa OR. Hipertiroidismo durante el embarazo: enfoque y manejo. Rev. Colomb. Obstetricia y Ginecología 001;52839:259-272