

El comité editorial encargará al especialista la realización de una publicación original sobre un tema determinado. La revisión tiene como finalidad examinar la bibliografía publicada y situarla en cierta perspectiva. El artículo sintetizará los resultados y conclusiones de las publicaciones sobre el tópico encargado.

Mantendrá el siguiente ordenamiento: título de la revisión, autor/es (Apellido y nombre, lugar de trabajo, dirección de correo electrónico del contacto), resumen (en castellano y en inglés) y palabras claves.

Las citas bibliográficas deben presentar la estructura detallada previamente en trabajos originales, y numeradas según aparición en el texto. Las tablas, cuadros y figuras deberán llevar el epígrafe correspondiente y deberán ir adecuadamente referenciados en el texto; si es necesario, el autor especificará en que parte del texto deben ir intercalados.

En todos los casos, el envío de trabajos, comentarios y publicaciones deberá hacerse por correo electrónico a la dirección de la secretaria de SAMeR: info@samer.org.ar

## Actualización sobre enfermedades tiroideas en mujeres con abortos recurrentes

Mariana López, Constanza Branzini, Ismael De Baisi, Stella Maris Lancuba

CIMER: Centro de Investigaciones en Medicina Reproductiva

Reproducción 2014;30:72-79

### Resumen

*El presente artículo revisa los conceptos actuales del aborto recurrente en relación a las diferentes patologías de la glándula tiroides. Las diversas alteraciones tiroideas son prevalentes en la mujer en edad reproductiva y pueden causar esterilidad así como pérdidas reproductivas. Su diagnóstico y tratamiento es complejo, particularmente en enfermedad subclínica y requiere manejo interdisciplinario. Es primordial el diagnóstico preciso y tratamiento adecuado previo a la búsqueda de embarazo para evitar las complicaciones materno-fetales.*

**Palabras claves.** Aborto recurrente, tiroides.

### Update on thyroid disease in women with recurrent miscarriage

#### Summary

*This review describes the currents concepts of recurrent miscarriage in relation to the different thyroid*

*gland illnesses. Various thyroid disorders are prevalent in woman during reproductive age and may be able to alter their fertility and produce reproductive loss. Diagnosis and treatment of thyroid disorders are difficult particularly in subclinical disease, and interdisciplinary areas are required to accurate diagnosis and treatment before seeking pregnancy to prevent maternal-fetal complications.*

**Key words.** Recurrent miscarriage, thyroid.

### Introducción y definiciones

La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió al aborto como la pérdida de un feto o embrión que pesa menos de 500 gr, correspondiendo a 20 semanas de gestación. Clásicamente, el punto de corte para definir aborto recurrente es tres o más abortos espontáneos. Sin embargo, varios investigadores proponen que con dos abortos consecutivos o más de dos alternos se considere abortadora habitual y amerita un estudio más exhaustivo.<sup>1</sup> La pérdida precoz del embarazo es la complicación más frecuente de la gestación y ocurre en casi el 75% de las mujeres que intentan quedar embarazadas.<sup>2</sup> La mayoría de estas pérdidas no se diagnostican ya que se dan antes o durante el siguiente período menstrual.<sup>3</sup> Esto significa que habitualmente solo alrededor de 1/3 de

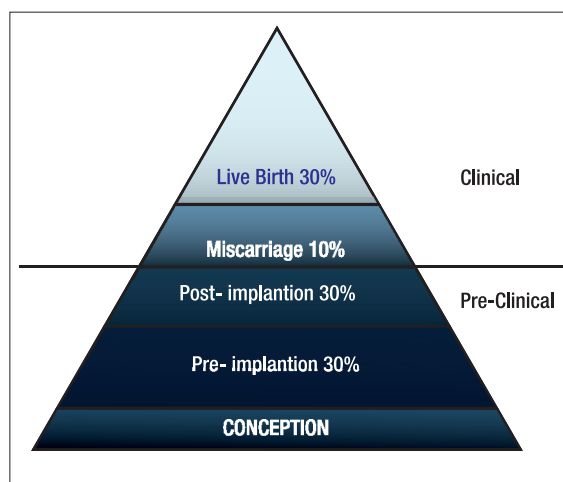
---

**Correspondencia:** Mariana López  
Av Forest 1166, CABA, Argentina  
Tel. / Fax: (54- 11) 4551-4318  
E-mail: macelopez@gmail.com / cimer@cimer.com

las concepciones llegan a un recién nacido vivo. (Figura 1).

Si consideramos los embarazos reconocidos clínicamente (por ecografía o confirmación histológica de gesta), la prevalencia de aborto es de alrededor del 15%, con una gran discrepancia de acuerdo a la edad materna, siendo 10% en mujeres de 20 años y un 51% en mayores de 40 años.<sup>4</sup> La pérdida esporádica de embarazo podría asociarse a un fenómeno “fisiológico” que impide concepciones afectadas por graves malformaciones estructurales o aberraciones cromosómicas incompatibles con la vida: aneuploidías, generalmente trisomías o monosomías.<sup>5</sup> Se demostró que el 75% de los fetos abortados tienen un cariotipo anormal.<sup>6</sup>

**Figura 1.** El iceberg representa la evolución espontánea de las gestas. Se estima que el 70% de las concepciones se pierden; la mayoría de ellas ocurren antes de la implantación. Larsen y col BMC Medicine 2013;11:154.



El 80% al 90% de las mujeres con un solo aborto espontáneo tendrán un embarazo normal en la siguiente oportunidad y es en ese contexto que no está indicado realizar estudios específicos.<sup>7</sup> La probabilidad de tener un embarazo exitoso es mayor si la mujer tiene el antecedente de hijos vivos previos y si es menor de 35 años de edad.<sup>8</sup>

### Aborto recurente

Con respecto a abortos recurrentes, si se consideran los que han tenido diagnóstico clínico,

la prevalencia es de 0,8% - 1,4%.<sup>8</sup> La Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) estima que menos de un 5% de las mujeres tendrán 2 abortos y solo un 1% 3 o más.<sup>9</sup>

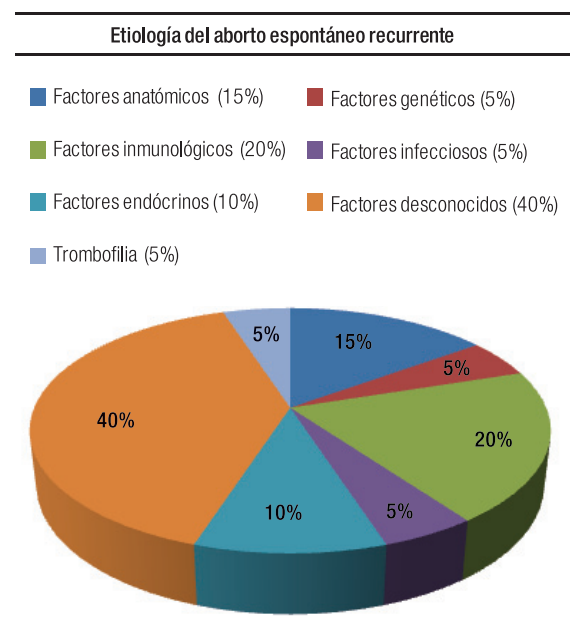
En aproximadamente el 60% de las parejas con aborto habitual es posible diagnosticar la causa de los mismos, hecho de vital importancia *para intentar una terapia destinada a corregir la situación*.<sup>9</sup>

Cuando no se encuentra una causa, la eficacia de los tratamientos empíricos es cuestionable; y frecuentemente, lo que puede ofrecer el profesional es apoyo emocional y asesoramiento acerca de futuros embarazos.

### Etiología de los abortos

Las causas de *aborto habitual* incluyen: factores de implantación, genéticos (embrionarios y parentales), autoinmunes, endocrino-metabólicos, infecciosos, trombofilias, aloinmunes, alteraciones espermáticas, estilo de vida (tóxicos-disruptores endocrinos), incompetencia ístmico-cervical y defectos anatómicos uterinos (Tabla 1 y Figura 2).<sup>10</sup>

**Figura 2.** Velkeniers B, y col. Pregnancy outcome in women with subclinical hypothyroidism undergoing assisted reproduction technologies: systematic review and meta-analysis of RCTs. Human Reproduction Update 2013.



**Figura 1.** Factores asociados a pérdidas reproductivas, su etiología y futuras investigaciones.

| Factores asociados a pérdidas reproductivas | Documentación de la causalidad | Tratamiento, documentación                                                                       | Investigación futura                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anormalidades cromosómicas parentales       | Fuerte                         | PGD; débil                                                                                       | Identificación de portadores de alto riesgo a través de la historia clínica; RTC de PGD/no PGD                                                                   |
| Anticuerpos                                 | Moderado                       | Prednisona, Iglv: débil                                                                          | RTCs de prednisona y/o Iglv                                                                                                                                      |
| Disfunción de NK                            | Débil a moderado               | Prednisona, Iglv: débil                                                                          | Desarrollo de métodos estandarizados para la medición de cel. NK en el endometrio y establecer valores normales de NK en sangre y endometrio durante el embarazo |
| Expresión anormal de HLA-G                  | Débil a moderado               | Prednisona, Iglv: débil                                                                          | Desarrollo de métodos estandarizados para la medición de HLA-G soluble y de membrana                                                                             |
| Trombofilia hereditaria                     | Moderado                       | Heparina; LDA: débil                                                                             | RCTs de heparina y LDA                                                                                                                                           |
| Trombofilia adquirida                       | Fuerte                         | Heparina; LDA: moderado                                                                          | RCTs extensos de heparina y LDA                                                                                                                                  |
| Autoinmunidad tiroidea                      | Fuerte                         | Levotiroxina: débil                                                                              | RCTs de levotiroxina                                                                                                                                             |
| PCOS                                        | Débil                          | Pérdida de peso                                                                                  | Estudios de cohorte de tasas de aborto seguidos luego de la pérdida de peso vs no pérdida de peso                                                                |
| Fragmentación de ADN                        | Moderado                       | Separación espermática: no                                                                       | Identificar los estudios específicos. Establecer métodos eficientes de selección espermática                                                                     |
| Alteración del endometrio                   | Mecanismo propuesto            | Porrección de selección de fenotipo decidual por moduladores hormonales, incluyendo progesterona | Intervención de estudios usando tratamientos hormonales en la fase lútea temprana                                                                                |
| Malformaciones uterinas                     | Débil a moderado               | Tratamiento quirúrgico                                                                           | RCTs de tratamientos quirúrgicos                                                                                                                                 |
| Polimorfismos del gen hCG                   | Débil a moderado               | Suplementación de hCG: débil                                                                     | RCTs de suplementación de hCG                                                                                                                                    |
| Consumo de alcohol                          | Moderado                       | Cesación del consumo de alcohol                                                                  | No disponible                                                                                                                                                    |
| Obesidad                                    | Débil a moderado               | Pérdida de peso: débil                                                                           | Estudios de cohorte de tasas de aborto seguido de la pérdida de peso vs no pérdida de peso                                                                       |

hCG gonadotropina coriónica humana, HLA antígeno leucocitario humano, Iglv inmunoglobulina intravenosa, LDA dosis bajas de aspirina, NK natural killer, PCOS síndrome de ovario poliquístico. PGD diagnóstico genético preimplantacional, RCTs ensayo controlado aleatorio.

## Factores endocrinos

En el campo de la endocrinología el comportamiento de las hormonas relacionadas con la reproducción siempre ha tenido gran importancia y sus alteraciones afectan tanto la posibilidad de lograr la gesta (esterilidad) como la evolución del embarazo.

- Trastornos tiroideos: hipotiroidismo, hipertiroidismo, autoinmunidad (AIT).
- Diabetes, insulinoresistencia, obesidad.
- Síndromes hiperandrogénicos: Síndrome de ovarios poliquísticos, hiperplasia adrenal congénita.
- Hiperprolactinemia.
- Fase lútea inadecuada.
- Celiaquía (malnutrición), Déficit de vitamina D.
- Baja reserva ovárica.

## Trastornos tiroideos relacionados con la reproducción

### Patología tiroidea

La disfunción y la autoinmunidad tiroidea (AIT) son comunes en las mujeres en edad reproductiva. Ambas interfieren en la fisiología de la reproducción y se asocian con resultados adversos a lo largo del embarazo.

Para cubrir las necesidades fisiológicas durante la gesta normal, la tiroides debe incrementar su producción hormonal alrededor de un 30 - 40% y esto suele no cumplirse adecuadamente en aquellas mujeres con autoinmunidad tiroidea previa a la gesta.<sup>11</sup>

En áreas con suficiencia yódica, la prevalencia de hipotiroidismo manifiesto varía entre 1,5% a 2%. Sin embargo, la forma subclínica es mucho

más frecuente y oscila en las distintas series entre 4,3% y 9,5%. La amplia variación en la frecuencia de hipotiroidismo subclínico publicada puede atribuirse, en parte, a los distintos niveles de corte (umbrales) de TSH empleados para su definición, que varían entre 2,5 mUI/L hasta 7,0 mUI/L.<sup>12</sup>

La prevalencia de AIT pura es de aproximadamente 10% en la población general.

A pesar de su elevada frecuencia, no hay evidencia suficiente para recomendar la pesquisa universal de la función tiroidea antes del embarazo en mujeres sanas.<sup>13</sup>

Se recomienda realizar la misma en los casos enumerados en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Glinoe D et al. *Thyroid Regulation and Dysfunction in the Pregnant Patient*

**Casos en los que se recomienda realizar estudios de la función tiroidea**

|                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------|
| Mujeres de más de 30 años                                                  |
| Mujeres con bocio                                                          |
| Antecedentes familiares de hipotiroidismo                                  |
| Mujeres con AIT positiva                                                   |
| Clínica compatible con hipotiroidismo                                      |
| Presencia de enfermedades autoinmunes asociadas                            |
| Esterilidad                                                                |
| Antecedente de abortos, partos prematuros o tiroiditis postparto           |
| Antecedente de irradiación en cuello o cirugía tiroidea                    |
| Mujeres de zonas deficientes de yodo                                       |
| Tratamiento con drogas que alteran la función tiroidea: litio o amiodarona |

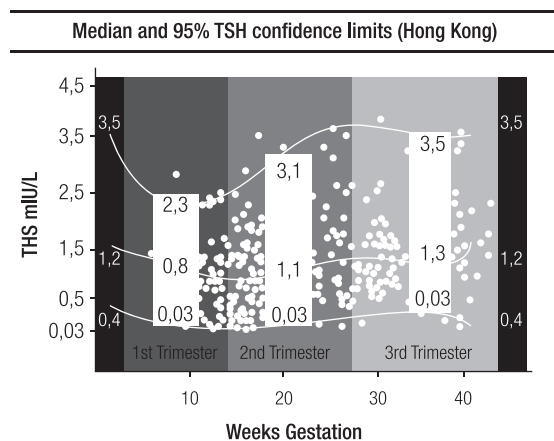
La medición de TSH y T4 es un buen indicador del status tiroideo. Algunos autores sugieren además dosar simultáneamente anticuerpos anti-tiroideos: ATPO o ATG.

Debemos recordar que la TSH disminuye durante el embarazo (en particular, en el primer trimestre). Esto se debe a que la gonadotropina coriónica humana (hCG) y la TSH poseen idénticas cadenas alfa y cadenas beta específicas, pero similares por lo tanto ante su aumento durante la gesta la hCG reacciona de manera cruzada con el receptor de TSH<sup>14-15</sup> (Figura 3).

En las guías de la *Endocrine Society* (2007) se recomienda el uso de valores normales de TSH estandarizados por trimestre.

- 1er trimestre: 0,1 a 2,5 mUI/L.
- 2do trimestre: 0,2 a 3,0 mUI/L.
- 3er trimestre: 0,3 a 3,0 mUI/L.

**Figura 3.** TSH normal en una población China en 343 mujeres sanas embarazadas. La mediana, percentilo 2,5 y 97,5 de TSH para cada trimestre, se muestran en la figura. Panesar y col, *Ann Clin Biochem* 2001;38:329.



### Hipotiroidismo previo al embarazo

El mayor requerimiento de levotiroxina ocurre entre las 4 a 6 semanas de embarazo, se incrementa hacia la semana 16 a 20 de gestación y posteriormente suele mantenerse estable hasta el parto.

Dos estudios identificaron la necesidad de aumentar rápidamente la concentración de LT4 en las semanas 4 - 6 del embarazo en aquellas mujeres que venían en tratamiento por hipotiroidismo. Este requerimiento fue más precoz y la dosis mayor en los embarazos logrados por tratamientos de reproducción asistida.<sup>16-17</sup> Esto último se explica fisiopatológicamente porque la hiperestimulación ovárica eleva de manera pronunciada el estradiol plasmático. El aumento estrogénico afecta el eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo, la distribución y la cinética de la levotiroxina en plasma especialmente en mujeres con ATPO positivos.<sup>18-19</sup>

El incremento del requerimiento de LT4 depende de la etiología del hipotiroidismo y de los niveles de TSH previos al embarazo. Se requiere más dosis frente a antecedentes de tiroidectomía, atiroxis (ausencia de glándula tiroidea) o hipotiroidismo post-dosis de radioyodo. Idealmente hay que optimizar el estado tiroideo previo a la concepción con valores de TSH < 2,5 mUI/L y realizar el ajuste de la medicación ni bien se confirma el embarazo.<sup>20</sup>

En 2010, Negro y col estudiaron a más de 4.000 mujeres con autoinmunidad tiroidea nega-

tiva y valores de TSH entre 2,5 y 5 mUI/L. Estas embarazadas presentaron una prevalencia de pérdida de embarazo significativamente mayor que las pacientes con valores de TSH < 2,5 mUI/L (6,1% contra 3,6%;  $p = 0,006$ ). No hubo diferencia en la tasa de partos prematuros entre los dos grupos. El mismo autor demuestra que un nivel de TSH > a 2,5 mUI/l en el primer trimestre de gesta, casi duplica el riesgo de aborto independientemente de la autoinmunidad tiroidea.

Al evaluar a embarazadas con hipotiroidismo grave (TSH > 20 mUI/L) se detectó que los niveles persistentemente elevados de TSH se correlacionaron con mayor incidencia de abortos y partos prematuros ( $p = 0,053$ ). El seguimiento y el tratamiento intensivo mejoran las complicaciones durante el embarazo, incluso cuando no se alcanzan los niveles de TSH óptimos. (Tabla 3).<sup>21</sup>

Otros autores como Van den Boogaard han detectado mayor frecuencia de aborto, pre-eclampsia y mortalidad perinatal incluso en las pacientes con hipotiroidismo subclínico: TSH elevada con T4 y T3 normales.<sup>13</sup>

**Tabla 3.** Negro R, y col. *J Clin Endocrinol Metab* 2010.

| Complicaciones del hipotiroidismo durante la gesta |                                 |
|----------------------------------------------------|---------------------------------|
| Fetales                                            | Maternas                        |
| Aborto – Muerte fetal y perinatal                  | Hipertensión gestacional        |
| Parto prematuro – Bajo peso al nacer               | Desprendimiento de placenta     |
| Alteraciones en el neurodesarrollo                 | Preeclampsia                    |
| Restricción del crecimiento intrauterino           | Anemia                          |
| Distrés respiratorio                               | Mayor hemorragia en el posparto |
| Mayor ingreso neonatal a cuidados intensivos       |                                 |

### Autoinmunidad tiroidea (AIT) y embarazo

Los anticuerpos antitiroideos se encuentran presentes en el 5% a 20% de las mujeres en edad fértil. La repercusión obstétrica de la AIT está asociada con mayor índice de abortos, abortos recurrentes, partos prematuros y tiroiditis postparto.<sup>22</sup>

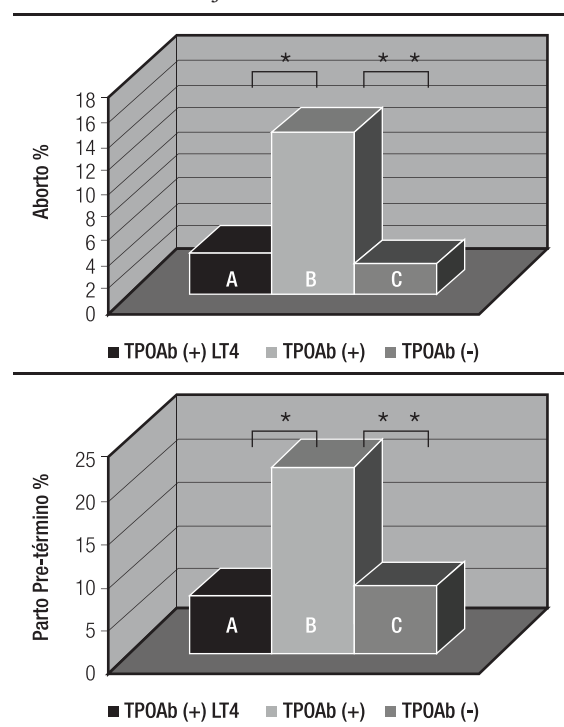
Dendrinis y col comprobaron que hay una mayor frecuencia de AIT en mujeres con aborto recurrente, comparadas con un grupo control (37% vs 13%  $p < 0,05$ ).<sup>23</sup>

Para explicar la relación entre AIT y abortos se plantean distintas hipótesis:<sup>23</sup>

- La presencia de AIT podría asociarse con un mínimo grado de hipofunción tiroidea subyacente, con dificultad de la glándula tiroides para adaptarse a las demandas elevadas del embarazo.
- Los ATPO serían marcadores de afección autoinmune generalizada contra la unidad fetoplacentaria y a su vez se asocian a otras alteraciones inmunológicas como la presencia de anticuerpos anticardiolipina.
- Dado que la zona pelúcida y el tejido tiroideo comparten antígenos similares, ésta podría ser blanco de los anticuerpos antitiroideos.
- Las mujeres infértiles con AIT son en general de mayor edad y esto por sí mismo es un factor de riesgo independiente para las complicaciones obstétricas, entre ellas los abortos.

Negro en el año 2006 publica un trabajo sobre el uso de levotiroxina en mujeres embarazadas eutiroideas con ATPO positivos. En él demuestra que este grupo de mujeres tiene más complicaciones obstétricas que los controles. Las divide en mitades: al grupo A le da tratamiento con levotiroxina y al B no; las pacientes del grupo C son controles ya que tienen función tiroidea normal y ATPO negativos (Figura 4).<sup>24</sup>

**Figura 4.** Negro R. Efecto obstétrico del tratamiento con levotiroxina en mujeres embarazadas con enfermedad tiroidea autoinmune. *JCEM* 2006.





Los abortos y partos prematuros son más frecuentes en el grupo B (ATPO+ sin tratamiento) y los del grupo A (ATPO+ con tratamiento) son similares al C (controles). Se recomienda tratar con levotiroxina a las mujeres ATPO + con TSH mayor a 2 mUI/L.

La adecuada función tiroidea materna es importante a lo largo de todo el embarazo, pero es el primer trimestre la etapa más crítica, cuando se produce el desarrollo fetal y el feto aún no sintetiza adecuadamente hormona tiroidea propia.<sup>13</sup>

Si bien se halla probada la asociación entre AIT y riesgo de aborto, las evidencias actuales no permiten concluir en cuanto a la utilidad de tratamiento con LT4 en todas las pacientes con anticuerpos positivos y eutiroidismo; deberá ser el médico tratante quien lo defina en cada caso particular. Otras opciones terapéuticas propuestas constituyen prednisona, inmunización con linfocitos alogénicos, infusión endovenosa de inmunoglobulinas o factor de necrosis tumoral, pero los trabajos que se han publicado son con casuísticas muy pequeñas y no se trata de estudios randomizados ni doble ciego con lo que en la actualidad no constituyen una opción válida en la práctica diaria.<sup>25, 26</sup>

Es necesario el seguimiento luego del parto por la posibilidad de desarrollar tiroiditis posparto sobre todo en aquellas pacientes que persisten con altos títulos de ATPO durante el embarazo.

### **Iododeficiencia durante el embarazo**

La tiroides se autoregula, vale decir que tiene la capacidad de modular su función y proliferación celular. La autoregulación está en relación con la mayor o menor concentración de iodo intraglandular. En condiciones fisiológicas el iodo es el factor limitante de la biosíntesis hormonal. La adaptación fisiológica que la tiroides debe realizar durante la gesta no puede hacerse correctamente cuando la mujer tiene déficit de iodo.<sup>27</sup> A nivel poblacional se puede controlar si la ingesta de iodo es suficiente evaluando la ioduria en orina de 24 hs que debe ser 150 - 250 gr/l. El iodo necesario para sintetizar hormonas tiroideas proviene en su mayoría de la dieta, solo una pequeña parte se obtiene de la deiodinación plasmática de T4 a T3.

En aquellas mujeres con déficit de Iodo previo al embarazo o restricción de su ingesta durante el mismo, cuando fisiológicamente hay un mayor

requerimiento de éste para aumentar la síntesis de T3 y T4, trae aparejado una alteración en estas hormonas con hipotiroxinemia.<sup>28</sup>

En Bélgica, luego de los estudios de iododeficiencia realizados por el Dr Glinoe, la mayoría de las mujeres embarazadas reciben complejos vitamínicos con 100 - 125 gr de iodo como suplemento.<sup>29, 30</sup> El déficit en la ingesta de iodo durante el embarazo se considera significativo cuando es menor a 100gr/día.

*Recomendación:* Se sugiere que durante el embarazo y la lactancia la ingesta de iodo alcance los 200 - 300 gr/día ya sea con la dieta o asociada a complejos vitamínicos que lo contengan.<sup>31</sup>

### **Hipertiroidismo**

Se denomina de esta manera al cuadro dado por el exceso de hormonas tiroideas. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: palpitaciones, aumento de la frecuencia evacuatoria, intolerancia al calor, pérdida de peso con apetito conservado, insomnio, sudoración excesiva y astenia.<sup>32</sup>

Las causas (descartado el hipertiroidismo facticio) son enfermedad de Graves-Basedow (autoinmune), nódulo caliente, bocio multinodular hiperfuncionante y tiroiditis subaguda.

La etiología más común de hipertiroidismo es la enfermedad de Graves-Basedow cuyas manifestaciones clínicas son debidas a la presencia de un anticuerpo contra el receptor de TSH (TRAB), y se caracteriza por presentar además de las manifestaciones ya descritas del hipertiroidismo, bocio, oftalmopatía, dermopatía pretibial y acropaquia.<sup>33</sup> Es responsable de aproximadamente el 70% de los casos de tirotoxicosis en áreas con ingesta adecuada de iodo y predomina en mujeres entre los 20 y 50 años de edad.

En cuanto a su tratamiento, existen 3 modalidades: tratamiento médico con metimazol o propiltiouracilo, iodo 131 o cirugía. La decisión de cuál de ellos elegir se realiza evaluando las características clínico-bioquímicas de cada paciente y no serán discutidas en esta revisión, pero cabe aclarar que si se optara como tratamiento definitivo el iodo radiactivo, dados los efectos nocivos de la radiación sobre el feto, se recomendará a la paciente evitar quedar embarazada hasta que haya pasado entre 6 meses y un año del tratamiento con el radionucleido.

El riesgo de complicaciones materno-fetales está directamente relacionado con la severidad del hipertiroidismo y el tiempo de evolución, con franca disminución de las mismas si el hipertiroidismo está controlado.<sup>34</sup> Las alteraciones descriptas son:

- *Para el feto:* aborto, malformaciones fetales, bajo peso para la edad gestacional.
- *Para la madre:* *abruptio placentae*, parto de pre-término, preeclampsia, insuficiencia cardíaca y tormenta tiroidea.<sup>35, 36</sup>

Si el hipertiroidismo es diagnosticado previo al embarazo, idealmente debemos primero resolverlo y luego autorizar buscar la gesta; si el hipertiroidismo se diagnostica durante el embarazo, hay contraindicación absoluta para el uso de Iodo radiactivo y la cirugía será necesaria en muy pocas ocasiones: solo si el tratamiento médico no logra controlar el hipertiroidismo y están en riesgo madre y feto.<sup>37-38</sup>

El tratamiento será entonces con inhibidores de la síntesis de hormonas tiroideas: metimazol o propitioracilo (PTU). Si bien muchos autores prefieren el PTU (fármaco que no se comercializa en Argentina), hay otros trabajos que no muestran menor respuesta ni mayores efectos adversos al utilizar metimazol.

Ambos atraviesan la placenta y pueden afectar la función tiroidea fetal. Las pacientes deben ser controladas mensualmente durante la gesta con el objetivo de lograr hormonas tiroideas en el límite superior del valor normal usando la menor dosis posible de metimazol. Como efecto adverso infrecuente de estos fármacos, se ha descripto aplasia cutis congénita, atresia de coanas y atresia esofágica en los niños cuyas madres recibieron dosis elevadas de metimazol.<sup>39-42</sup>

Las mujeres que se encuentran eutiroides sin tratamiento o bajo adecuado reemplazo con levotiroxina pero que tienen el antecedente de haber sido tratadas con fármacos antitiroideos, iodo o cirugía por enfermedad de Graves, pueden tener los anticuerpos (TRAB) elevados y dado que los mismos atraviesan placenta, si su efecto es estimulante, pueden generar hipertiroidismo fetal aun cuando la madre no tenga alterada su función tiroidea. Debemos titular los TRAB en el primer y tercer trimestre de gesta, y si están elevados, controlar tanto al feto como al recién nacido. Menos

frecuentemente los TRAB tienen efecto inhibitor y generan hipotiroidismo fetal.<sup>43-45</sup>

## Conclusiones

Como se ha descripto previamente, las enfermedades de la glándula tiroides son diversas y se presentan de manera frecuente en la mujer en edad reproductiva. Las mismas pueden tanto dificultar la posibilidad de lograr la gesta como alterar la evolución de la misma. Su diagnóstico es complejo y requerirá de la fluida comunicación y coordinación entre el ginecólogo y el endocrinólogo. Serán entonces los especialistas a cargo de estas pacientes quienes definirán cuáles estudios realizar y qué conducta terapéutica tomar en cada caso particular.

## Referencias

1. Coulam CB. Epidemiology of recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 1991;26:23-27.
2. Boklage CE. Survival probability of human conceptions from fertilization to term. *Int J Fertil* 1990;35:189-194.
3. Wilcox AJ, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med*. 1988;319:189-194.
4. Larsen E. New insights into mechanisms behind miscarriage. *BMC Medicine* 2013;11:154.
5. Boue J. Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions. *Teratology* 1975;12:11-26.
6. Philipp T, Philipp K, Reiner A, Beer F, Kalousek DK. Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies. *Hum Reprod* 2003;18:1724-1732.
7. Warburton, y col. Spontaneous human abortions. *Am J Human Genet*, 1964.
8. Carp HJA. Epidemiology of recurrent pregnancy loss. London, UK: Informa Healthcare; 2007.
9. ASRM. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Noviembre 2012;98.
10. Poland, y col. Incidence of early loss of pregnancy. *Am J Obstet & Gynecol*, 1977.
11. De Groot L, Abalovich M, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:2543-2565.
12. Poppe K, et al. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Endocrinology and Metabolism* 2008;8:394-405.
13. Van den Boogaard E, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update*.2011;17:605-619.

14. Glinier D, et al. Thyroid Regulation and Dysfunction in the Pregnant Patient. Chapter 14. Panesar et al, *Ann Clin Biochem* 2001;38:329.
15. Davis LB, et al. The effect of infertility medication on thyroid function in hypothyroid women who conceive. *Thyroid* 2007;17:773-777.
16. Alexander EK, et al. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004;351:241-249.
17. Muller AF, et al. Decrease of free thyroxine levels after controlled ovarian hyperstimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:545-548.
18. Poppe K, et al. Impact of ovarian hyperstimulation on thyroid function in women with and without thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3808-3812.
19. Velkeniers B, et al. Pregnancy outcome in women with subclinical hypothyroidism undergoing assisted reproduction technologies: systematic review and meta-analysis of RCTs. *Human Reproduction Update* 2013;19(3):251-258.
20. Negro R, et al. Pregnancy Loss Rate in Thyroid Antibody Negative Women with TSH Levels between 2.5 and 5.0 in the First Trimester of Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):E44-E48.
21. Glinier D, et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussion. *JCEM*:1991;73:421-427.
22. Dendrinis S. Thyroid autoimmunity in patients with recurrent spontaneous miscarriages. *Gynecol endocrinol*: 2000;14:270-274.
23. Negro R. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effect on obstetrical complications. *JCEM* 2006;91:2587-2591.
24. Porter TF. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 2, CD000112.
25. Ata B, et al. A systematic review of intravenous immunoglobulin for treatment of unexplained recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2011;95:1080-1085.
26. Delange F, Lecomte P. Iodine supplementation – Benefits outweigh risks. *Drug Safety* 2000;2:89.
27. De Benoist B, Delange F, Glinier D, et al Recommendations for the prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than two years old. *Public Health Nutrition*, 2006.
28. Glinier D, et al: Acute increase in goiter size during a normal pregnancy. *Thyroid* 13:881, 2003.
29. Antonangeli L, et al. Comparison of two different doses of iodide in the prevention of gestational goiter in marginal iodine deficiency: a longitudinal study. *Europ J Endocrinol* 147:29, 2002.
30. Ivanova RB, et al. Evaluation of the thyroid status of pregnant women under supplementation with iodized salt. *J Endocrinol Invest* 25. (suppl. to N 7):91, 2002.
31. Abraham P, y col. A systematic review of drug therapy for Graves'Hyperthyroidism. *European J of Endocrinology* 2005;153(4):489-498.
32. Stagnaro-Green A, Abalovich M, American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011;21(10):1081-1125.
33. Smith C, Thomsett, Choong C, et al. Congenital thyrotoxicosis in premature infants. *Clin Endocrinol* 54:371, 2001.
34. LeBeau SO, Mandel SJ: Thyroid disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 35:117, 2006.
35. Phoojaroenchanachai M, et al. Effect of maternal hyperthyroidism during late pregnancy on the risk of neonatal low birth weight. *Clin Endocrinol* 54:365, 2000.
36. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Practice & Research in Clinical Endocrinology and Metabolism: The Thyroid and Pregnancy* (Editor: Glinier D) 18:267, 2004
37. Davis LE, Lucas MJ, Hankins GD, et al. Thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 160:63, 1989.
38. Frieden IJ: Aplasia cutis congenita: a clinical review and proposal for classification. *Acta Dermatol* 14:646, 1986.
39. Johnsson E, Larsson G, Ljunggren M. Severe malformations in infant born to hyperthyroid woman on methimazole. *Lancet* 350:1520, 1997.
40. Bournaud C, Orgiazzi J. Embryopathies et anti-thyroïdiens. *Ann Endocrinol (Paris)* 64:366, 2003.
41. Di Gianantonio E, Schaefer C, Mastroiacovo P, et al. Adverse effects of prenatal methimazole exposure. *Teratology* 64:262, 2000.
42. Phoojaroenchanachai M, et al. Effect of maternal hyperthyroidism during late pregnancy on the risk of neonatal low birth weight. *Clin Endocrinol* 54:365, 2001.
43. Momotani N, Noh JY, Ishikawa N, Ito K. Effects of propylthiouracil (PTU) and methimazole (MMI) on fetal thyroid status in mothers with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3633, 1997.
44. Luton D, Le Gac I, Vuillard E, et al. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 90:6093, 2005.