www.endocrinologia.org.mx

PERMANYER

Check for updates

REVISTA MEXICANA DE ENDOCRINOLOGÍA, METABOLISMO & NUTRICIÓN

ARTÍCULO ESPECIAL

Hipertiroidismo en el embarazo. Documento de posición del Grupo de Trabajo de Tiroides de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología

Hyperthyroidism in pregnancy. Position statement of Thyroid Task Force of Mexican Society of Nutrition and Endocrinology

José R. Gómez-Cruz[1*], *Pedro Gómez-Romero*[2], *Antonio Segovia-Palomo*[3], *Linsdey Alamilla-Lugo*[4], *Claudia A. Aguilar-Serralde*[5], *Zinia F. Martínez-Mendoza*[6], *Coralys Abreu-Rosario*[7], *Irma Hernández-García*[8], *Alma Vergara-López*[9], *Sigfrido Miracle-López*[10], *Jorge A. Valdivia-López*[11], *Álex F. Hernández-Martínez*[12], *Ceres A. Ochoa-Sosa*[13], *Pedro Torres-Ambriz*[14], *Hebert Huerta-Martínez*[15], *Carlos J. Cisneros-Ocampo*[16] y *Mónica Macías-Ortega*[17]

[1]Jefatura de Enseñanza, Hospital Ángeles Xalapa, Veracruz, Ver.; [2]Departamento de Endocrinología, Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México; [3]Departamento de Endocrinología, Hospital General de México, Ciudad de México; [4]Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México; [5]Práctica privada, Hospital Ángeles-Clínica Londres, Ciudad de México; [6]Unidad Médica de Alta Especialidad No. 25, Centro Médico Nacional Noreste, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, N.L.; [7]Práctica privada, Toluca de Lerdo, Edo. Méx.; [8]Departamento de Endocrinología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México; [9]Clínica de Tiroides y Metabolismo Mineral, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México; [10]Investigación, Centro de Investigación en Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac México Norte, Ciudad de México; [11]Departamento de Medicina Interna, Centenario Hospital Miguel Hidalgo de Aguascalientes, Aguascalientes, Ags.; [12]Departamento de Endocrinología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México; [13]Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México; [14]Departamento de Educación e Investigación, Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México; [15]Endocrinología Pediátrica, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México; [16]Investigación en Salud y Endocrinología, Banco de México, Ciudad de México; [17]Departamento de Medicina Interna y Endocrinología, Hospital San Ángel Inn Universidad, Ciudad de México. México

***Correspondencia:**
José R. Gómez-Cruz
E-mail: robertiroid@yahoo.com

Fecha de recepción: 15-12-2025
Fecha de aceptación: 21-09-2026
DOI: 10.24875/RME.M26000046

Disponible en internet: 28-09-2026
Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2026;13(SUPL 2):1-26

2462-4144 / © 2026 Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

RESUMEN

El hipertiroidismo en el embarazo es una condición clínica caracterizada por un exceso de producción de hormonas tiroideas durante la gestación. Se acompaña de desenlaces desfavorables en la madre y en el producto. Su prevalencia varía entre el 0.4 y el 1.7% de los embarazos. La causa más frecuente es la enfermedad de Graves (EG), seguida de la tirotoxicosis transitoria del embarazo (TTE). Es muy importante su identificación y diagnóstico adecuados, ya que la EG amerita tratamiento médico, mientras que la TTE solo requiere vigilancia. El tratamiento de la EG en el embarazo es obligatorio e incluye fármacos de acción antitiroidea, cirugía o yodo estable. El yodo radiactivo está contraindicado. Una complicación grave es la tormenta tiroidea durante el embarazo, que amerita una intervención multidisciplinaria y cuidados intensivos para la madre y el producto. El presente documento de posición incluye criterios para establecer el diagnóstico, recomendaciones terapéuticas y puntos básicos para el seguimiento del hipertiroidismo durante el embarazo, así como los cuidados posnatales, con la finalidad de prevenir complicaciones tanto para la madre como para su hijo.

Palabras clave: Hipertiroidismo. Embarazo. Enfermedad de Graves. Tirotoxicosis. Fármacos antitiroideos. Complicaciones del embarazo.

ABSTRACT

Hyperthyroidism in pregnancy is a clinical condition characterized by excessive production of thyroid hormones, which is associated with adverse outcomes for both the mother and the fetus. Its prevalence ranges from 0.4 to 1.7%. The most common cause is Graves' disease (GD), followed by transient thyrotoxicosis of pregnancy (TTP). Accurate identification and diagnosis are crucial; GD requires medical treatment, while TTP requires only monitoring. Managing GD during pregnancy is essential and may involve antithyroid medications, surgery, or stable iodine. Radioactive iodine is contraindicated. A serious complication is thyroid storm during pregnancy, which demands immediate multidisciplinary intervention and intensive care for both the mother and the fetus. This position paper outlines current diagnostic criteria, therapeutic recommendations, and key principles for monitoring hyperthyroidism throughout pregnancy and postnatal care. The aim is to prevent maternal and fetal complications.

Keywords: Hyperthyroidism. Pregnancy. Graves disease. Thyrotoxicosis. Antithyroid agents. Pregnancy complications.

INTRODUCCIÓN

El hipertiroidismo en el embarazo (HiperTE) es una condición clínica caracterizada por una hiperfunción de la glándula tiroides, con un incremento en la síntesis y secreción de hormonas tiroideas, tetrayodotironina (T4) y triyodotironina (T3), que ocurre durante la gestación. Su prevalencia es relativamente baja (del 0.4 al 1.7% de los embarazos)[1,2]; sin embargo, su identificación, diagnóstico y tratamiento oportunos permiten prevenir y disminuir las complicaciones maternas, fetales y neonatales. El presente documento de posición sobre el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del hipertiroidismo durante el embarazo del Grupo de Trabajo de Tiroides (GTT) de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología tiene como objetivo establecer una postura que permita a médicos especialistas y de primer contacto brindar una atención sistematizada y estandarizada a las pacientes embarazadas con hipertiroidismo. Este documento no sustituye en modo alguno el juicio clínico que, en última instancia, dicta la conducta a seguir para cada paciente en particular.

Para la elaboración de este posicionamiento, el GTT realizó una revisión crítica, sistemática y exhaustiva de la literatura médica nacional e internacional, con la finalidad de responder 11 preguntas clínicas. Por medio de estas se describen los cambios fisiológicos que ocurren durante la gestación, la prevalencia de la enfermedad, cómo realizar tanto el diagnóstico como los diagnósticos diferenciales del HiperTE, las complicaciones asociadas a esta patología y las opciones de tratamiento, además de abordar el periodo posparto, los cuidados del neonato y un apartado

Tabla 1. Hipertiroidismo en el embarazo, preguntas clínicas

Número	Pregunta clínica
1	¿Cuáles son los cambios en la fisiología tiroidea que ocurren en el embarazo?
2	¿Qué es y cómo se diagnostica el hipertiroidismo durante el embarazo?
3	¿Cuál es la frecuencia del hipertiroidismo durante el embarazo y cuáles son sus causas?
4	¿Cómo diferenciar entre tirotoxicosis transitoria del embarazo e hipertiroidismo autoinmune (enfermedad de Graves)?
5	¿Cuáles son las complicaciones del hipertiroidismo durante el embarazo?
6	¿Se debe dar tratamiento a las pacientes con hipertiroidismo en el embarazo?
7	¿Cuál es el tratamiento del hipertiroidismo durante el embarazo?
8	¿En qué momento se deben medir los valores de anticuerpos contra receptor de TSH?
9	¿Cuáles son los cuidados posparto y durante la lactancia?
10	¿Qué abordaje y consideraciones debemos tener con el neonato?
11	¿Cómo diagnosticar y tratar una tormenta tiroidea durante el embarazo?

TSH: hormona estimulante de la tiroides, tirotropina.

sobre la tormenta tiroidea durante la gestación. Cada pregunta concluye con una serie de recomendaciones, consensuadas por los expertos del grupo, sobre los principios básicos que seguir en la atención del HiperTE.

MÉTODO

Se realizó una revisión narrativa de la literatura médica, con un enfoque de posicionamiento clínico. El GTT convocó a un panel de expertos mediante una invitación abierta a sus integrantes. Se integró un grupo encargado de redactar el documento, mientras que el resto de los miembros participó en su revisión crítica y en la retroalimentación continua. Mediante reuniones presenciales y virtuales, así como de discusiones sincrónicas y asincrónicas, se definieron 11 preguntas clínicas (Tabla 1), que guiaron la búsqueda y el análisis de la evidencia.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, Embase, LILACS, Cochrane, Medigraphic, desde su inicio hasta noviembre de 2025. Se utilizaron los siguientes términos en inglés: *hyperthyroidism, thyrotoxicosis, transient thyrotoxicosis, pregnant woman, gestation, pregnancy complications, maternal outcome, fetal outcome, neonatal outcome, maternal mortality, genetic malformations, methimazole embryopathy, methimazole, propylthiouracil, Mexican prevalence, potassium iodide, iodine, radioactive iodine, thyroid surgery, thyroidectomy, thyroid ultrasound* y *Doppler thyroid ultrasound*. En español se emplearon los términos: hipertiroidismo, tirotoxicosis transitoria, tirotoxicosis, embarazo, gestación, malformaciones congénitas, complicaciones gestacionales, desenlaces maternos, desenlaces fetales, mortalidad materna, mortalidad fetal, metimazol, propiltiouracilo, tiamazol, yodo estable, yodo radiactivo, ultrasonido tiroideo, ultrasonido Doppler, prevalencia, México, cirugía tiroidea y tiroidectomía.

La literatura seleccionada fue analizada por los miembros del panel; los posicionamientos se definieron y depuraron de manera iterativa hasta alcanzar un consenso absoluto. Todos los posicionamientos emanaron del consenso del grupo principal de redacción y se nutrieron del aporte de los miembros del grupo de trabajo. En algunos casos se realizaron ajustes en los posicionamientos y alcances de las recomendaciones con base en la opinión de los expertos, considerando factores como la experiencia clínica, el costo y la disponibilidad de pruebas diagnósticas y de tratamientos. Dado el número limitado de estudios específicos en población mexicana, se

otorgó mayor peso a la opinión experta del panel, con apoyo en la literatura como soporte teórico para el presente posicionamiento.

¿CUÁLES SON LOS CAMBIOS EN LA FISIOLOGÍA TIROIDEA QUE OCURREN DURANTE EL EMBARAZO?

El embarazo induce adaptaciones en la función tiroidea, esenciales para satisfacer las crecientes demandas metabólicas maternas y fetales. Estas modificaciones deben considerarse cuidadosamente al interpretar las pruebas de función tiroidea durante este periodo. Uno de los primeros cambios es el aumento progresivo de la gonadotropina coriónica humana (hCG). La hCG tiene una estructura similar a la hormona estimulante de tiroides (TSH), por lo que estimula transitoriamente el receptor de TSH, aumentando la producción y secreción de T4 y T3, lo que reduce las concentraciones de TSH. Este efecto es particularmente evidente en el 1.er trimestre, cuando los valores de hCG alcanzan su pico entre las semanas 10 y 12 de gestación[3]. Este fenómeno provoca una reducción transitoria de la TSH durante el embarazo, que puede situarse por debajo de los valores de referencia normales en hasta el 20% de las gestantes eutiroideas[4]. Este fenómeno es normal y fisiológico en mujeres eutiroideas; no implica enfermedad y suele resolverse entre las semanas 12 y 16 de gestación, cuando las concentraciones de hCG disminuyen.

Además, el aumento de estrógenos incrementa la sialilación hepática de la globulina fijadora de tiroxina (TBG), lo que duplica sus concentraciones séricas al disminuir su depuración. Esto exige una mayor producción de T4 y T3 para mantener concentraciones adecuadas de hormonas libres. Como consecuencia, los valores de T4 y T3 totales aumentan hasta en un 50%, estabilizándose alrededor de la semana 20 de la gestación[5]. Las concentraciones de hormonas libres, en cambio, pueden variar: algunos estudios muestran un leve ascenso inicial, seguido de un descenso progresivo, especialmente en el 3.er trimestre[3].

El volumen tiroideo también puede incrementarse hasta un 20% en mujeres con ingesta suficiente de yodo y hasta un 40% en zonas con deficiencia de yodo. Esta expansión refleja una mayor necesidad de yodo, resultado del incremento de la filtración glomerular, de la excreción urinaria y de la transferencia placentaria para el metabolismo fetal[6].

Finalmente, la placenta regula el metabolismo tiroideo por medio de la desyodasa de tipo 2 (D2) y de tipo 3 (D3). La D2 facilita la conversión de T4 en T3, hormona activa crucial para el desarrollo fetal, mientras que la D3 protege al feto de un exceso de hormonas inactivando la T4 y la T3[7].

Posición

Comprender los cambios fisiológicos que ocurren en las diferentes etapas del embarazo es fundamental para una evaluación, un diagnóstico y un tratamiento adecuados.

¿QUÉ ES Y CÓMO SE DIAGNOSTICA EL HIPERTIROIDISMO DURANTE EL EMBARAZO?

El hipertiroidismo es una condición caracterizada por un aumento de la función de la glándula tiroides. En el ámbito clínico, se presenta con tirotoxicosis, un síndrome clínico en el que coexisten hipermetabolismo e hiperactividad como resultado de la exposición a concentraciones elevadas de hormonas tiroideas y, en laboratorio, se observa una reducción de los valores de TSH, con o sin incremento de las concentraciones de hormonas tiroideas[8,9].

Los signos y síntomas de hipertiroidismo en el embarazo no difieren de los que se observan fuera de la condición gestacional, debe sospecharse en presencia de un estado hipermetabólico: palpitaciones, irritabilidad, temblor, hiperhidrosis, piel caliente, agresividad, pérdida de peso o ganancia ponderal menor a la esperada

Tabla 2. Rangos de referencia para TSH y T4L para cada trimestre de embarazo de las principales plataformas utilizadas para su medición

Variables		Abbott Architect	Beckman Access/Dxl	Roche Cobas/Elecsys	Siemens Advia Centaur
1.er trimestre	TSH (mUI/l)	0.09-3.46	0.06-3.32	0.12-4.10	0.06-3.67
1.er trimestre	T4L (ng/dl)	0.84-1.45	0.67-1.21	0.90-1.57	0.92-1.49
2.º trimestre	TSH (mUI/l)	0.32-3.31	0.32-3.31	0.11-4.26	0.47-4.46
2.º trimestre	T4L (ng/dl)	0.75-1.33	0.52-0.96	0.76-1.37	0.90-1.36
3.er trimestre	TSH (mUI/l)	0.38-4.34	0.34-5.02	0.50-4.71	0.60-4.60
	T4L (ng/dl)	0.68-1.15	0.46-0.90	0.67-1.18	0.74-1.28

T4L: tiroxina libre; TSH: hormona estimulante de tiroides.
Adaptada de Chan et al.[13]

para el embarazo (incremento de 1-2 kg en 1.er trimestre y posteriormente incremento de 0.5 kg/semana), es destacable que no hay un síntoma específico y que por condición gestacional los síntomas pueden no ser evidentes, algunos signos pueden ser más específicos, como la presencia de oftalmopatía, bocio y mixedema pretibial, característicos del bocio tóxico difuso[9].

El diagnóstico de hipertiroidismo se establece al documentar una disminución de los valores de TSH y una elevación de los valores de T4 libre (T4L) utilizando rangos de referencia específicos para mujeres embarazadas[9,10]. Ante la ausencia de datos en cada población y trimestre que permitan la estandarización de esos parámetros, la American Thyroid Association (ATA) recomienda que el intervalo de referencia para TSH debe ser ajustado, disminuyendo 0.4 mUI/l al límite inferior del indicado por el laboratorio, en ese sentido el umbral de TSH para el diagnóstico de hipertiroidismo sería < 0.1 mUI/l para la mayoría de los laboratorios[11], esto durante el 1.er trimestre; en el 2.º y 3.er trimestre los valores tienden a incrementarse, recomendándose emplear el límite inferior del ensayo empleado en su medición para la población en ausencia de embarazo.

El estándar para la medición de T4L es el empleo de cromatografía líquida o diálisis de equilibrio, metodologías costosas y no disponibles en todos los laboratorios. Su medición mediante inmunoensayos automatizados no está exenta de interferencia por el incremento en las concentraciones de TBG, traduciendo una disminución en los valores de T4L durante el 2.º y 3.er trimestre. No obstante de estas particularidades la mejor opción para el diagnóstico de hipertiroidismo clínico en una paciente embarazada es la presencia de T4L por arriba del límite superior del ensayo empleado en el contexto de una TSH suprimida[11].

Los valores de T4 total (T4T) aumentan progresivamente en un 5% por semana desde la semana 7 hasta la semana 16 de gestación, cuando se estabilizan. A partir de esta fecha, se debe ajustar el valor de referencia del ensayo para mujeres no embarazadas multiplicándolo por 1.5. Con este ajuste, es posible emplear el valor de T4T como complemento de los resultados de T4L.

La evidencia es escasa para recomendar el uso sistemático del ensayo de T3 libre (T3L); en el caso de la T3 total (T3T), al igual que en la T4T, se requiere ajustar el rango de referencia[12].

Es importante destacar que continúan los esfuerzos para contar con intervalos de referencia trimestrales para la población embarazada. Una guía reciente ha publicado valores para los ensayos más utilizados (Tabla 2)[13].

Para el diagnóstico etiológico, es necesario complementar los datos clínicos y bioquímicos previos con la medición de anticuerpos antirreceptor de TSH (TRAb), ya sean del tipo TBII (inmunoglobulina inhibidora de la unión al receptor de TSH)

Tabla 3. Prevalencia del hipertiroidismo durante el embarazo

Autor (referencia)	País	Año	Embarazos	Hipertiroidismo manifiesto	Hipertiroidismo subclínico	Total
González-Velázquez et al.[14]	México	2010-2011	9,000			0.1%
Wang et al.[15]	China	2012-2014	10,427	0.44%	0.73%	1.17%
Casey et al.[16]	EE.UU.	2000-2003	25,765		1.7%	
Sahu et al.[17]	India	2005-2008	633	0.8%	0.95%	1.3%

o TSI (inmunoglobulina estimulante de la tiroides). Su medición no solo aporta información etiológica, sino también pronóstica, como se mencionará más adelante. Ante una falta de certeza diagnóstica, el rastreo ecográfico en modo B o en Doppler puede aportar información sobre la presencia de bocio y el aumento del patrón vascular. Es importante señalar que su empleo no está recomendado en las guías publicadas. El uso de la gammagrafía está contraindicado durante el embarazo[12].

Posición

El diagnóstico de hipertiroidismo subclínico se establece con una TSH < 0.1 mUI/l y una T4L normal. Los resultados requieren confirmación y es importante realizar un diagnóstico diferencial entre la tirotoxicosis transitoria gestacional (TTE) y el bocio tóxico difuso.

El diagnóstico de hipertiroidismo clínico se establece con una TSH < 0.1 mUI/l y una T4L por encima del límite superior del ensayo utilizado. La primera causa es el bocio tóxico difuso; por lo tanto, es preciso medir las concentraciones de TRAb (TBII o TSI).

¿CUÁL ES LA FRECUENCIA DEL HIPERTIROIDISMO DURANTE EL EMBARAZO Y CUÁLES SON SUS CAUSAS?

La prevalencia del hipertiroidismo en el embarazo varía entre el 0.4 y el 1.7% (Tabla 3)[1,2,14-17].

En el contexto de México y de América Latina, los estudios son limitados. Un estudio sobre patología tiroidea en el embarazo en México encontró una prevalencia de hipertiroidismo de 1 caso por cada 1,000 pacientes[14].

La enfermedad de Graves (EG) es la causa más común de hipertiroidismo en el embarazo y representa el 85% de los casos. Es de origen autoinmune por efecto de los TRAb, lo que incrementa la síntesis y la secreción de hormonas tiroideas[1,14].

La TTE ocurre en entre el 1 y el 8% de los embarazos. Se debe a las concentraciones elevadas de la hCG, que es similar a la TSH y puede estimular el receptor de la TSH. Esto se traduce en un aumento de las concentraciones de hormonas tiroideas en sangre y constituye la causa más común de tirotoxicosis en el 1.er trimestre del embarazo, usualmente asociada a hiperémesis gravídica[18,19] (Tabla 4).

Otras causas menos comunes son el bocio multinodular tóxico y el adenoma tóxico[18,20].

También se han reportado casos de hipertiroidismo asociados a la enfermedad trofoblástica gestacional (ETG), que incluye embarazos molares o coriocarcinoma, en los que los valores de hCG son excepcionalmente altos[15,18].

En EE.UU., la prevalencia de mola hidatiforme es de 0.6-1/1,000 embarazos[21].

La prevalencia de hipertiroidismo por ETG en los reportes más recientes es del 2% en forma clínica y del 4 al 16% solo en forma bioquímica.

Posición

La frecuencia del hipertiroidismo durante el embarazo es baja.

Tabla 4. Causas y fisiopatología del hipertiroidismo en el embarazo

Causa	Fisiopatología
Enfermedad de Graves	Autoinmune con presencia de TRAb
Tirotoxicosis transitoria gestacional	Elevación de hCG en el 1.er trimestre
Nódulo tiroideo tóxico	Adenoma productor de hormonas tiroideas
Bocio multinodular tóxico	Adenomas productores de hormonas tiroideas
Enfermedad gestacional del trofoblasto: mola hidatiforme parcial premaligna, mola hidatiforme completa, mola invasiva maligna, coriocarcinoma, tumor trofoblástico del sitio placentario, tumor trofoblástico epitelioide	Tumor productor de gonadotropina coriónica humana: valores de subunidad beta > 50,000 mUI/ml en suero

hCG: gonadotropina coriónica humana; TRAb: anticuerpos antirreceptor de hormona estimulante de la tiroides.

La EG es la causa más frecuente, seguida por la TTE, sobre todo en el 1.er trimestre; otras causas menos frecuentes son la enfermedad nodular tóxica y la enfermedad trofoblástica.

¿CÓMO DIFERENCIAR ENTRE LA TIROTOXICOSIS TRANSITORIA DEL EMBARAZO Y EL HIPERTIROIDISMO AUTOINMUNE (ENFERMEDAD DE GRAVES)?

La tirotoxicosis es un estado clínico que resulta de la exposición de los tejidos a valores excesivamente altos de hormonas tiroideas[11,22], mientras que el hipertiroidismo es una forma de tirotoxicosis causada por la síntesis y secreción excesivas de hormonas tiroideas[11,22].

La tirotoxicosis es una condición de múltiples causas. Las dos causas más comunes de hipertiroidismo en el embarazo son la EG y la TTE. Ambas pueden presentarse con los signos y síntomas clásicos de la enfermedad tiroidea; sin embargo, existen diferencias que permiten establecer el diagnóstico con certeza[23].

Otras causas no autoinmunes de hipertiroidismo en el embarazo incluyen el bocio multinodular tóxico o adenoma tóxico, tiroiditis subaguda dolorosa, adenoma hipofisario secretor de TSH, *struma ovarii*, metástasis de carcinoma tiroideo funcional o mutaciones germinales del receptor de TSH. Identificar la causa del hipertiroidismo es importante[11].

La TTE se presenta en el 1-8% de los embarazos y suele autolimitarse. Es más frecuente en situaciones especiales que elevan las concentraciones de hCG, como el embarazo múltiple, la enfermedad trofoblástica (mola hidatiforme) y el coriocarcinoma[24].

Generalmente, en la TTE se observa ausencia de antecedentes familiares de enfermedad tiroidea y de signos de EG, como bocio u orbitopatía. La TTE se debe al efecto tirotrópico de la hCG sobre la glándula tiroidea, a la desregulación de la producción de hCG y a la hipersensibilidad del receptor de TSH a la hCG. Se observa una fuerte correlación positiva entre los valores séricos de T4L y de hCG durante el 1.er trimestre. Las concentraciones séricas de hCG aumentan poco después de la fecundación, alcanzan su punto máximo entre las semanas 10 y 12 de la gestación y disminuyen hacia la semana 20[25]. La concentración de hCG es el principal determinante de la TTE[26].

La hiperémesis gravídica se presenta en 0.3-1% de las embarazadas y es una complicación temprana del embarazo caracterizada por vómito persistente, pérdida de más del 5% del peso corporal, cetonuria, alteraciones electrolíticas y deshidratación. El 30-60% de las embarazadas con hiperémesis gravídica cursarán con TTE y el nivel de hCG se ha correlacionado positivamente con la gravedad del vómito y el grado de estimulación tiroidea[25]. Por el contrario, la multiparidad (> 2), el

embarazo de feto masculino y el índice de masa corporal materno elevado se asocian con una menor respuesta tiroidea ante la estimulación con hCG[26].

El hipertiroidismo por EG en el embarazo (EGE) ocurre secundario al incremento de la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas por la glándula tiroidea; está mediado por los TRAb y mejora conforme avanza el embarazo[6]. La EG se presenta en el 0.2 al 1.3% de las embarazadas, y la enfermedad *de novo* en el 0.05%[7,8]. El mecanismo subyacente al desarrollo de la EGE de nueva aparición durante el embarazo no está claro; sin embargo, muchos factores inmunológicos contribuyen a la autoinmunidad materna[25] (Tabla 5).

Generalmente, la EGE empeora levemente en el 1.er trimestre debido a la estimulación por hCG en las primeras semanas del embarazo y mejora en la segunda mitad del embarazo. Podemos distinguir la EGE de la TTE considerando algunos puntos clave, como se describe a continuación:

– En la TTE, los síntomas de tirotoxicosis inician en el 1.er trimestre del embarazo, cuando se observa un aumento marcado de los valores de T4 y T3 libres, y disminuyen a partir de la segunda mitad del embarazo. Los anticuerpos antitiroideos (ATD) son negativos y los valores de hCG son muy elevados. En la exploración física, se observa ausencia de bocio y de oftalmopatía. Habitualmente la persona embarazada está asintomática o refiere síntomas típicos del embarazo[24,25].

– En la EGE, la intensidad de las manifestaciones clínicas, la elevación de los valores de hormonas tiroideas y la supresión de TSH suelen ser mayores; los TRAb son positivos y, en general, la T3 suele estar más elevada que la T4[24].

El diagnóstico bioquímico del hipertiroidismo durante el embarazo se realizará cuando la T4L esté por encima del límite superior y el nivel de TSH sea bajo o nulo (TSH < 0.1 mUI/l) (Tabla 1)[22].

La importancia de identificar la causa del hipertiroidismo es esencial, ya que la EG en el embarazo se asocia a complicaciones materno-fetales, las mujeres que cursan con este diagnóstico necesitarán monitoreo y seguimiento durante todo el embarazo; en estos casos está indicado el tratamiento farmacológico (con fármacos ATD). En cambio, la mayoría de las mujeres con TTE cursarán asintomáticas, requerirán de un tratamiento sintomático y no tendrán repercusiones materno-fetales[24].

Dado que el gammagrama tiroideo está contraindicado durante el embarazo, se ha propuesto el ultrasonido tiroideo como una herramienta útil para el diagnóstico diferencial. Los parámetros evaluados son la ecogenicidad, el volumen tiroideo, la velocidad del flujo sanguíneo en las arterias tiroideas inferiores) y la vascularización; sin embargo, aún no es un método validado para su uso generalizado[27-29]. Los hallazgos que se pueden observar son los siguientes:

– TTE: en cuanto al flujo sanguíneo de la arteria tiroidea inferior, se observa un pico sistólico más bajo y una velocidad más baja al final de la diástole (velocidad telediastólica) en mujeres con TTE en comparación con las pacientes con EGE; sin embargo, estas velocidades son mayores que las observadas en sujetos eutiroideos sanos. El volumen y la vascularidad tiroideos no presentan alteraciones significativas en comparación con la EGE.

– EGE: respecto al flujo sanguíneo de la arteria tiroidea inferior, tanto el pico sistólico como la velocidad telediastólica son significativamente mayores que en TTE y en mujeres sanas no embarazadas. El volumen tiroideo está aumentado y la glándula tiroides se encuentra hipervascularizada. El aumento del flujo Doppler color de la tiroides en la EGE es una característica que la distingue de la TTE; sin embargo, las guías de la ATA no la recomiendan como prueba diagnóstica inicial. Se recomienda determinar los valores de TRAb por ser un método más sensible y específico[28,29]. La inmunosupresión fisiológica puede reducir las concentraciones de TRAb durante el embarazo, y estas suelen ser indetectables en pacientes con EGE *de novo* y en mujeres en remisión. En algunas mujeres, el diagnóstico diferencial

Tabla 5. Diferencias entre tirotoxicosis transitoria del embarazo y enfermedad de Graves

Característica	Tirotoxicosis transitoria del embarazo	Enfermedad de Graves en el embarazo
Causa	Las concentraciones elevadas de hCG (100,000-500,000 UI/l) estimulan al receptor de TSH en la glándula tiroides materna. TTE subclínica: nivel sérico de hCG 80,000-140,000 IU/l. TTE clínica: nivel sérico de hCG > 180,000 IU/l	Autoinmune
Inicio	Primer trimestre, puede iniciar a la semana 4-8 La hCG alcanza su punto máximo a la semana 7-11 del embarazo y disminuye a la semana 18-20 de gestación	Previa al embarazo o durante el embarazo. La EGE suele mejorar durante el 2.º y 3.er trimestre, y a menudo recae en el posparto debido al patrón de cambios en las concentraciones de TRAb que ocurren durante el embarazo y como resultado de la tolerancia inmunitaria que tiene lugar durante un embarazo normal
Duración	Corta, transitoria, generalmente autolimitada al 1.er trimestre a inicios del 2.º trimestre del embarazo (10-12 SDG)	Todo el embarazo y posparto
Datos clínicos	Generalmente asintomática a leve. Síntomas leves, como palpitaciones, temblor fino, pérdida de peso o falta de ganancia de peso. Algunas mujeres cursan con náuseas, vómitos, y en casos más graves con hiperemesis gravídica (náuseas y vómitos con pérdida de peso > 5% en la 4-9 SDG, deshidratación y cetonuria), podrían requerir hospitalización	Síntomas previos al embarazo o iniciales: temblor, taquicardia, diaforesis, intolerancia al calor, fatiga, pérdida de peso o falta de ganancia a pesar del incremento en la ingesta, insomnio. Signos: bocio difuso, orbitopatía
Pruebas diagnósticas	Ausencia de anticuerpos antitiroideos (p. ej., TRAb), TSH suprimida y valores ligeramente elevados de T4L y/o T3L, la T3 suele ser normal o ligeramente elevada. Relación T3/T4 disminuida. T3 baja en mujeres con hiperemesis	TSH baja o suprimida, T3 elevada, títulos altos de TRAb (> 5 UI/L o 3 veces el límite superior de la normalidad) en el 1.er trimestre. Relación T3/T4 elevada (≥ 20:1)
Ultrasonido Doppler tiroideo	Velocidad de flujo de la arteria tiroidea inferior bajo, glándula con vascularidad baja	Velocidad de flujo de la arteria tiroidea inferior alta, glándula con vascularidad alta
Efectos adversos en el embarazo	No	Sí. Maternos y fetales: tirotoxicosis fetal o neonatal
Pronóstico	Bueno	Se requiere tratamiento para prevenir complicaciones maternas y fetales. Pobre control de la tirotoxicosis se asocia a aborto, hipertensión del embarazo, parto pretérmino, bajo peso al nacer, RCIU, muerte, tormenta tiroidea e insuficiencia cardiaca congestiva materna
Tratamiento	De soporte y sintomático Antieméticos, hidratación Corrección de desequilibrio hidroelectrolítico Uso transitorio: betabloqueador en caso de taquicardia y tirotoxicosis Los fármacos antitiroideos no están indicados	Fármacos antitiroideos (tionamidas) Sintomático: betabloqueadores. Uso con precaución por periodos cortos

hCG: Hormona gonadotropina coriónica humana; TSH: hormona estimulante de tiroides; EG: enfermedad de graves; TRAb: anticuerpos antirreceptor de TSH; T3: triyodotironina; T4: tiroxina; T4L: tiroxina libre; T3L: triyodotironina libre; SDG: semanas de gestación. RCIU: restricción del crecimiento intrauterino.
Adaptada de Alexander et al.[11], Moleti et al.[23], Chan et al.[24], Iijima et al.[25], Zuhur et al.[28], Kumar et al.[29] y Petca et al.[30]

puede resultar difícil de establecer; las pruebas diagnósticas pueden repetirse durante el seguimiento, ya que algunas con TRAb negativo en el 1.er trimestre desarrollan TRAb positivo en el 2.º o 3.er trimestre del embarazo[25].

Factores de riesgo para EG en mujeres embarazadas:

– Historia familiar de enfermedad tiroidea autoinmune, bocio, enfermedad autoinmune, radiación cervical, disfunción tiroidea posparto, tratamiento previo para hipertiroidismo: ATD, cirugía o radioyodo[30] (Tabla 5).

El tratamiento de la TTE depende de la gravedad de los síntomas. En caso de hiperemesis gravídica, se indica el uso de antieméticos y de hidratación oral y/o intravenosa. No se indica el uso de fármacos ATD; la T4 vuelve a rango normal en las semanas 14-18 del embarazo. La ATA recomienda el uso de betabloqueadores en el tratamiento sintomático del hipertiroidismo, a dosis bajas y por el menor tiempo posible, para evitar restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), bradicardia fetal e hipoglucemia neonatal (propranolol 10-40 mg cada 6-8 horas o metoprolol 100 mg cada 24 horas, por 4 a 6 semanas) (European Thyroid Association [ETA] 2018)[11,23,24,26,30].

El tratamiento de la EGE incluye antitiroideos (ATD) del tipo tionamidas, como el propiltiouracilo (PTU), en el 1.er trimestre del embarazo y tiamazol (también llamado metimazol [MMI]), en el 2.º y 3.er trimestre del embarazo[11]. El uso de betabloqueadores como el propranolol debe ser en la menor dosis posible (10-40 mg cada 6-8 horas) y durante el menor tiempo posible (habitualmente entre 2-6 semanas) para evitar el riesgo de complicaciones como RCIU, bradicardia fetal e hipoglucemia neonatal.

El pronóstico del TTE suele ser bueno. La EGE requiere seguimiento, monitoreo fetal y tratamiento farmacológico para prevenir las complicaciones maternas y fetales[11,25].

Posición

En mujeres embarazadas con tirotoxicosis, se recomienda realizar una evaluación clínica y bioquímica para diferenciar entre TTE y EGE, con el objetivo de orientar el tratamiento y prevenir complicaciones maternas y fetales.

La TTE se presenta en el 1.er trimestre del embarazo como consecuencia del aumento fisiológico de la hCG. Se caracteriza por ser leve, con ausencia de orbitopatía y bocio, TRAb negativo y resolución espontánea a finales del 1.er trimestre. El tratamiento es sintomático.

La EGE puede cursar con tirotoxicosis leve a grave, asociada a bocio, orbitopatía tiroidea y positividad de TRAb. Requiere tratamiento con fármacos ATD.

La EGE se asocia con un mayor riesgo de tirotoxicosis fetal o neonatal, por lo que requiere tratamiento con fármacos ATD. En contraste, la TTE es una condición leve, autolimitada al final del 1.er trimestre y no mediada por autoinmunidad, por lo que el tratamiento ATD no ofrece beneficio y podría aumentar el riesgo de daño fetal.

El ultrasonido Doppler tiroideo puede considerarse una herramienta complementaria en el abordaje diagnóstico.

El gammagrama tiroideo está contraindicado durante el embarazo.

¿CUÁLES SON LAS COMPLICACIONES DEL HIPERTIROIDISMO DURANTE EL EMBARAZO?

Para explicar mejor las posibles complicaciones en un embarazo con hipertiroidismo, es importante distinguir entre hipertiroidismo clínico y subclínico. Se considera hipertiroidismo clínico o franco cuando en el perfil tiroideo se observa supresión de la TSH y elevación de la T4L, mientras que se denomina hipertiroidismo subclínico a la supresión de la TSH con concentraciones de T4L dentro de los rangos de normalidad[5].

El hipertiroidismo clínico o franco en el embarazo (HiperTCE) se asocia con un aumento del riesgo de desenlaces desfavorables tanto para la madre como para el producto[5,31]. Las madres con hipertiroidismo tienen un incremento del 20% en el riesgo de presentar trastornos hipertensivos del embarazo como hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia e incluso eclampsia[30,32-34]. En el estudio realizado por Männistö et al. se reportó un *odds ratio* (OR) para preeclampsia de 1.78 (intervalo de confianza del 99% [IC 99%]: 1.08-2.94) y de 3.64 (IC 99%: 1.82-7.29) para el desarrollo de preeclampsia superpuesta a hipertensión pregestacional en madres con hipertiroidismo, en comparación con las madres eutiroideas[34].

El HiperTCE también se asoció a un mayor riesgo de cursar con trastornos de coagulación como trombosis venosa profunda (OR ajustada [aOR]: 2.87; IC 95%: 1.07-7.68, p = 0.036) y tromboembolia venosa (aOR: 2.89; IC 95%: 1.29-6.47; p = 0.01)[3,7] y un incremento en la admisión materna a unidad de cuidados intensivos (UCI) (OR: 3.70; IC 95%: 1.16-11.80)[34]. Por otro lado, no se ha observado un aumento en el diagnóstico de diabetes gestacional[32,34].

La evolución del embarazo puede verse complicada por el riesgo de RCIU, rotura prematura de membranas (OR: 1.32; IC 95%: 1.01-1.73; p = 0.044), parto pretérmino (OR: 1.29; IC 95%: 1.13-1.46; p < 0.001), desprendimiento prematuro de placenta (OR: 1.30; IC 95%: 0.97-1.73; p = 0.074) o presencia de placenta previa (OR: 1.53; IC 95%: 1.08-2.15; p = 0.016)[5,30,32,36] aunque no todos los estudios han coincidido en demostrar estas asociaciones[34].

En el producto se incrementa el riesgo de peso bajo para la edad gestacional (OR: 1.69; IC 95%: 1.44-1.98; p < 0.001) y de muerte fetal intrauterina (OR: 1.65; IC 95%: 1.11-2.45; p = 0.013) en comparación con los hijos de madres eutiroideas[32]. El riesgo de parto pretérmino aumenta en 0.8 veces (OR: 1.81; IC 99%: 1.32-2.49) y el de amenaza de parto pretérmino, en 1.1 veces (OR: 2.13; IC 99%: 1.18-3.85)[34]. Los cuadros de síndrome de dificultad respiratoria (riesgo relativo [RR]: 1.4; IC 95%: 0.7-2.8), bajo Apgar (RR: 1.8; IC 95%: 0.9-3.5), hipoglucemia neonatal (RR: 1.5; IC 95%: 0.5-4.3) y muerte perinatal (RR: 1.0; IC 95%: 0.2-4.9) no fueron significativos[35]. En cuanto a la resolución del embarazo, no se asoció con un aumento en la práctica de cesáreas[32,34].

Debido al aumento de las concentraciones de hormonas tiroideas durante el embarazo y a su paso desde la circulación materna a la fetal, puede desencadenarse un hipotiroidismo central por la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides del producto. En hijos de madres con EG, la presencia de TRAb puede llevar a un hipertiroidismo neonatal (que se abordará a detalle más adelante) o a un hipotiroidismo neonatal, ya sea por el uso de ATD o por los anticuerpos de la madre que bloquean el receptor de TSH[36,37].

Se han buscado otras alteraciones a largo plazo, con especial atención a la presencia de trastornos del neurodesarrollo. Ge et al. realizaron un metaanálisis en el que se observó un incremento del riesgo de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) (OR: 1.18; IC 95%: 1.04-1.34) y de epilepsia (OR: 1.19; IC 95%: 1.08-1.31). No se encontró asociación con un incremento en la presencia de trastorno del espectro autista, esquizofrenia o parálisis cerebral[38].

En contraparte, el hipertiroidismo subclínico en el embarazo no ha demostrado ocasionar incremento en el riesgo de los trastornos hipertensivos del embarazo, parto pretérmino, parto, diabetes gestacional, hemorragia obstétrica, desprendimiento de placenta, placenta previa, síndrome de dificultad respiratoria, bajo Apgar, hiperbilirrubinemia, dificultad respiratoria, sepsis, hipoglucemia, hipotermia, hemorragia intracraneal o intraventricular, enterocolitis necrotizante, admisión a UCI neonatales (UCIN), macrosomía, producto grande para la edad gestacional, pérdida del embarazo, rotura prematura de membranas, parto prematuro, RCIU, bajo peso al nacer, mala presentación fetal o malestar fetal[16,39-41].

Posición

El hipertiroidismo clínico durante el embarazo se asocia a complicaciones maternas como trastornos hipertensivos del embarazo, trombosis venosa profunda y tromboembolia venosa, *abruptio placentae*, placenta previa.

El hipertiroidismo clínico durante el embarazo se asocia con complicaciones fetales y neonatales, como aborto, RCIU, rotura prematura de membranas y parto pretérmino.

El hipertiroidismo clínico durante el embarazo se asocia con complicaciones neonatales, como ingreso a la UCIN, síndrome de dificultad respiratoria, bajo Apgar, bajo peso para la edad gestacional, muerte perinatal, hipotiroidismo central, hipotiroidismo o hipertiroidismo neonatal.

A largo plazo, se encontró una asociación con el desarrollo de TDAH.

El hipertiroidismo subclínico no se asoció con un mayor riesgo de complicaciones maternas, fetales o neonatales durante el embarazo.

¿SE DEBE DAR TRATAMIENTO A LAS PACIENTES CON HIPERTIROIDISMO DURANTE EL EMBARAZO?

El hipertiroidismo durante el embarazo, en la mayoría de los casos secundario a EG, constituye una condición de alto riesgo tanto para la madre como para el feto. La evidencia clínica demostró que el hipertiroidismo no tratado se asocia con complicaciones obstétricas y neonatales significativas, por lo que el tratamiento es indispensable.

Las guías internacionales (ATA 2017, ETA 2018) coinciden en que el tratamiento del hipertiroidismo manifiesto durante el embarazo es obligatorio[11,27].

En un estudio que revisó la evolución histórica del hipertiroidismo sin tratamiento adecuado, en comparación con los resultados actuales tras el tratamiento con fármacos ATD, la mortalidad perinatal en embarazos con EG alcanzaba entre el 20 y el 45% en épocas previas al uso de ATD. Tras la introducción del tratamiento, este riesgo cayó drásticamente. En una cohorte de 180 embarazos con hipertiroidismo manifiesto, la tasa de mortalidad perinatal descendió al 1.7%. Otras complicaciones, como la preeclampsia, tienen un riesgo cinco veces mayor en las pacientes no controladas, un riesgo de bajo peso al nacer nueve veces mayor y un riesgo de parto pretérmino 16.5 veces mayor que en las controladas[31].

El tratamiento con ATD demostró reducir significativamente las complicaciones relacionadas con el hipertiroidismo durante el embarazo[42]. Se analizaron 36 embarazos en mujeres con hipertiroidismo y se reportó que la mayoría de las que recibieron ATD tuvieron embarazos normales; en contraste, las diagnosticadas y tratadas durante la gestación presentaron una mayor tasa de abortos (3.4%) y de partos pretérminos con muerte neonatal (3.4%). En mujeres tratadas al menos 6 meses antes de la concepción, el control de la función tiroidea fue óptimo en el 88% de los casos, frente a solo 60-70% en las diagnosticadas *de novo* durante el embarazo[42].

Aunque los ATD atraviesan la placenta y se han relacionado con defectos congénitos, estos son infrecuentes. En la serie de Gheorghiu (2021), la tasa de malformaciones fue del 4% (1/25 neonatos), correspondiente a una comunicación interauricular. Metaanálisis recientes también sugieren que el riesgo de malformaciones mayores con MMI o PTU es bajo y que el beneficio de prevenir complicaciones graves del hipertiroidismo supera los posibles efectos adversos[43].

El hipertiroidismo subclínico en el embarazo es más frecuente que el hipertiroidismo manifiesto[17]. De acuerdo con los resultados de un metaanálisis que investigó la asociación entre el hipertiroidismo subclínico y desenlaces adversos en la mujer embarazada, comparada con controles eutiroideos, no se encontró asociación con desenlaces adversos maternos, tales como hipertensión, parto prematuro y pérdida del embarazo, ni con desenlaces neonatales

desfavorables, como macrosomía o peso bajo para la edad gestacional. Por lo anterior, en esta forma de hipertiroidismo leve solo se recomienda la vigilancia y la abstención del uso de ATD en este grupo de pacientes[40,44].

Posición

Las mujeres con hipertiroidismo franco y embarazo deben recibir tratamiento con ATD buscando lograr un control tiroideo óptimo para disminuir el riesgo de desenlaces desfavorables maternos y fetales.

En las mujeres con hipertiroidismo subclínico durante el embarazo, se recomienda la vigilancia y la abstención del uso de ATD, ya que no se ha demostrado una disminución de los desenlaces maternos y fetales adversos.

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL HIPERTIROIDISMO DURANTE EL EMBARAZO?

Drogas de acción antitiroidea: tiamazol (metimazol) y propiltiouracilo

Los fármacos ATD constituyen el tratamiento de elección en mujeres embarazadas con hipertiroidismo secundario a EG. Las guías clínicas internacionales recomiendan el uso de PTU durante el 1.er trimestre y el cambio posterior a MMI al inicio del 2.º trimestre, una estrategia dirigida a disminuir tanto el riesgo teratogénico asociado al MMI como el potencial hepatotóxico del PTU[44,45].

El riesgo teratogénico asociado al MMI se ha documentado en estudios observacionales realizados en Japón, Dinamarca y Corea, en los que se reportó una incidencia de malformaciones congénitas de entre el 4 y 9% en fetos expuestos al fármaco. Entre las alteraciones descritas destacan la *aplasia cutis*, la atresia o atrofia de coanas, la atresia esofágica, la onfalocele y las anomalías del conducto onfalomesentérico. Por su parte, el PTU no está exento de potencial teratógeno; en las mismas cohortes se describió un riesgo estimado del 1.9 al 8.3%, asociado principalmente a defectos de cara y cuello y a alteraciones cardiovasculares, incluyendo defectos septales y estenosis pulmonar[46,47].

Adicionalmente, el PTU se ha asociado con hepatotoxicidad grave, rara pero potencialmente fatal. La hepatitis fulminante inducida por PTU presenta una prevalencia estimada del 0.1 al 0.5% y una mortalidad del 25 al 50%. También se han reportado casos de hepatitis neonatal en hijos de madres tratadas con este fármaco. Debido a ello, su uso debe restringirse al 1.er trimestre del embarazo o a pacientes con alergia o intolerancia al MMI. La dosis inicial de PTU oscila entre 50 y 300 mg/día, dividida en tres tomas[46,47].

La combinación secuencial de ambos fármacos durante un mismo embarazo se asoció con un incremento en la frecuencia de malformaciones del sistema urinario[45]. Sin embargo, los análisis de cohortes no han demostrado diferencias concluyentes en el riesgo global de malformaciones congénitas entre PTU y MMI. En una cohorte danesa de 817,093 embarazos, con 564 exposiciones a fármacos ATD, el riesgo de malformaciones fue del 8% para PTU y del 9% para MMI[48].

Hacia 2009 se documentó con mayor claridad el potencial hepatotóxico del PTU, estimándose una incidencia de hepatotoxicidad grave de 1 por cada 2,000 niños y de 1 por cada 10,000 adultos expuestos[48]. A partir de ello, diversos grupos de expertos recomendaron utilizar PTU únicamente durante el 1.er trimestre y cambiar posteriormente a MMI para el resto de la gestación, con el objetivo de minimizar los riesgos asociados a ambos medicamentos[11,45,49].

No existe consenso sobre una dosis completamente segura de ATD durante el embarazo. En general, existe una escasa correlación entre la dosis utilizada y el riesgo de defectos congénitos; sin embargo, se acepta ampliamente que debe emplearse la dosis mínima necesaria para alcanzar las metas hormonales establecidas. El periodo de mayor susceptibilidad teratogénica

corresponde a las semanas 6 a 10 de gestación, por lo que durante esta etapa debe procurarse la exposición fetal a la menor dosis posible de ATD[45].

En México, el PTU no está disponible en gran parte del territorio nacional, por lo que el MMI se utiliza con precaución, incluso durante el 1.er trimestre. Esta recomendación está formulada por los autores del presente texto, basada en su experiencia con el uso del MMI durante el 1.er trimestre del embarazo. En este contexto, se recomienda individualizar la indicación del tratamiento ATD con base en la gravedad del hipertiroidismo, la actividad actual de la enfermedad, la duración y la dosis previas de tratamiento, los valores recientes de hormonas tiroideas y los títulos de TRAb. Posteriormente, debe emplearse la dosis mínima eficaz de MMI para mantener los valores totales de T4 y T3 en el límite superior normal o ligeramente por encima de este. A estas dosis, el riesgo potencial de teratogenicidad parece ser menor que el asociado a un hipertiroidismo materno insuficientemente tratado[46,47].

El propranolol puede utilizarse transitoriamente para el control de síntomas adrenérgicos graves mientras se alcanza el control bioquímico del hipertiroidismo. Su uso prolongado, particularmente al final de la gestación, se ha asociado con RCIU, bradicardia fetal e hipoglucemia neonatal[6,44].

El manejo del hipertiroidismo autoinmune durante el embarazo debe realizarse en centros especializados con experiencia en endocrinología y medicina materno-fetal, ya que el hipertiroidismo no tratado o inadecuadamente controlado incrementa significativamente el riesgo de complicaciones maternas y fetales.

Escenarios clínicos

Escenario 1. Mujer tratada con antitiroideos que se embaraza durante el tratamiento

En pacientes eutiroideas con dosis bajas de MMI (5-10 mg/día) debe intentarse la suspensión del tratamiento, con vigilancia estrecha de la función tiroidea para mantener las hormonas tiroideas en límites superiores normales.

Si no es posible suspender el tratamiento, las guías internacionales recomiendan cambiar temporalmente al PTU durante el 1.er trimestre y reiniciar el MMI al inicio del 2.º trimestre. No obstante, en México, donde el PTU tiene disponibilidad limitada, puede continuarse con MMI a la dosis mínima necesaria para mantener T3T y T4T en límites superiores normales o ligeramente elevados durante el 1.er trimestre. Posteriormente, en el 2.º y el 3.er trimestre, el ajuste terapéutico debe orientarse a mantener las hormonas tiroideas aproximadamente 1.5 veces por encima del límite superior normal en mujeres no embarazadas.

En mujeres con hipertiroidismo de difícil control que desean un embarazo, debe considerarse un tratamiento definitivo antes de la concepción. La tiroidectomía total constituye la primera opción terapéutica, ya que permite reducir el tiempo de espera para el embarazo. El tratamiento con yodo radiactivo obliga a diferir la concepción al menos 6 meses y no garantiza la reducción rápida de los anticuerpos TRAb, los cuales pueden afectar al feto aun cuando la madre se encuentre eutiroidea[22,46-51].

Escenario 2. Mujer diagnosticada con hipertiroidismo durante el embarazo

Ante el diagnóstico de hipertiroidismo durante la gestación, es indispensable descartar inicialmente la tirotoxicosis gestacional secundaria a la elevación de la gonadotropina coriónica humana[44].

Una vez confirmada la EG, las guías internacionales recomiendan PTU durante el 1.er trimestre; sin embargo, en México se emplea predominantemente MMI, con la dosis mínima necesaria para mantener T4T y T3T ligeramente por encima del límite superior normal. En este contexto, la TSH no constituye un parámetro útil para el ajuste terapéutico.

Tabla 6. Tratamiento farmacológico recomendado por trimestre de embarazo

Primer trimestre	PTU de acuerdo con guías internacionales. En México, tiamazol por disponibilidad limitada de PTU	Utilizar la dosis mínima necesaria para mantener T3 y T4 totales ligeramente por arriba del límite superior normal para mujeres no embarazadas o en límites superiores normales
Segundo y tercer trimestre	Tiamazol	Mantener T3 y T4 totales aproximadamente 1.5 veces por arriba del límite superior normal. La T4L debe permanecer ligeramente por arriba del rango de referencia para mujeres no embarazadas

PTU: propiltiouracilo; T3: triyodotironina; T4: tiroxina; T4L: tiroxina libre.

La dosis inicial de MMI suele variar entre 5 y 15 mg/día, según la gravedad bioquímica del hipertiroidismo. A partir del 2.º trimestre, las metas terapéuticas consisten en mantener las hormonas tiroideas aproximadamente 1.5 veces por encima del límite superior normal en mujeres no embarazadas[44].

Si no se logra un control adecuado con tratamiento médico o se presentan efectos adversos graves por los ATD, debe considerarse la tiroidectomía total durante el 2.º trimestre[46].

En la preparación preoperatoria pueden utilizarse la solución saturada de yoduro de potasio (SSKI), una gota tres veces al día durante los 10 días previos a la cirugía, así como betabloqueadores como propranolol o metoprolol; el atenolol no se recomienda por su asociación con RCIU[22,44].

Escenario 3. Mujer con antecedente de hipertiroidismo previamente tratado

En pacientes previamente tratadas con ATD o yodo radiactivo que inician el embarazo eutiroideas, con o sin levotiroxina, puede presentarse recurrencia del hipertiroidismo, aunque es poco frecuente. En tales casos, el abordaje terapéutico corresponde al descrito en el escenario 2.

Se recomienda la vigilancia mensual de la función tiroidea durante toda la gestación. El principal riesgo en estas pacientes es el desarrollo de tirotoxicosis posparto secundaria a tiroiditis destructiva o reactivación autoinmune[46].

En mujeres previamente tratadas con yodo radiactivo, debe realizarse seguimiento periódico de TRAb, aun cuando permanezcan eutiroideas[44,45]. En caso de hipotiroidismo pregestacional, debe mantenerse el tratamiento sustitutivo con levotiroxina (Tabla 6).

OTROS FÁRMACOS

Ningún otro medicamento ha demostrado seguridad suficiente durante el embarazo. La solución de lugol y la SSKI no logran un control sostenido del hipertiroidismo grave; sin embargo, son útiles en la preparación preoperatoria durante el 2.º trimestre o en casos de tormenta tiroidea[44].

La colestiramina, el litio y el perclorato no se recomiendan debido a la falta de evidencia suficiente sobre su eficacia y seguridad durante la gestación[6,22].

Posición

Los fármacos ATD constituyen el tratamiento de elección para el hipertiroidismo por EG durante el embarazo.

Las guías internacionales recomiendan PTU durante el 1.er trimestre y un cambio posterior a MMI; sin embargo, en México el PTU presenta disponibilidad limitada, por lo que el GTT recomienda utilizar MMI a la dosis mínima eficaz durante este periodo.

Durante el 1.er trimestre, las metas terapéuticas consisten en mantener los valores de T4T y

T3T ligeramente por encima del límite superior normal o dentro de los límites normales.

En el 2.º y el 3.er trimestre, el MMI es seguro y debe ajustarse para mantener el T4T aproximadamente 1.5 veces por encima del límite superior normal.

CIRUGÍA

El hipertiroidismo en mujeres embarazadas representa un desafío terapéutico importante, tanto por los riesgos que la enfermedad conlleva para la madre como por las potenciales repercusiones fetales. La EG es el tipo predominante de hipertiroidismo manifiesto en mujeres en edad reproductiva y, por lo tanto, también el principal tipo de hipertiroidismo manifiesto durante el embarazo. Sin embargo, otros tipos de tirotoxicosis pueden presentarse al inicio del embarazo y deben distinguirse del hipertiroidismo de la EG[52].

De las tres opciones terapéuticas ampliamente reconocidas para el tratamiento del hipertiroidismo (radioyodo, fármacos ATD y cirugía), la única generalmente considerada segura durante el embarazo es la terapia con fármacos ATD. No obstante, existen escenarios clínicos específicos en los que se indica la intervención quirúrgica, en particular la tiroidectomía, como alternativa terapéutica viable.

Los fármacos ATD, principalmente los derivados de las tionamidas, como el MMI y la PTU, constituyen el pilar del tratamiento médico del hipertiroidismo durante la gestación, especialmente en casos de EG. La terapia con radioyodo está contraindicada en mujeres embarazadas debido a su potencial teratógeno y al riesgo de ablación tiroidea fetal[11]. Por otro lado, si bien la tiroidectomía es una opción factible, se reserva para situaciones específicas en las que el uso seguro o eficaz de los ATD resulta imposible.

Según la revisión Cochrane realizada por Earl et al.[53], la tiroidectomía subtotal puede considerarse durante el embarazo en los casos en que se presenten reacciones adversas graves a los ATD, cuando se requiera un control sostenido con dosis elevadas de estos medicamentos, o si existe una falta significativa de apego por parte de la paciente. Esta intervención se plantea también cuando los ATD resultan ineficaces, incluso a dosis altas (p. ej., más de 40-60 mg diarios de MMI o más de 800-1,200 mg diarios de PTU), o cuando existe un bocio de gran tamaño con síntomas compresivos[11,54].

La ATA recomienda que si la cirugía se considera necesaria, el 2.º trimestre del embarazo es el momento óptimo para realizarla. Esta recomendación se basa en la evidencia de que el riesgo de aborto espontáneo es mayor durante el 1.er trimestre y que la probabilidad de parto prematuro y de complicaciones anestésicas aumenta en el 3.er trimestre. El 2.º trimestre proporciona una ventana más segura para la intervención quirúrgica, aunque no está exento de riesgo; se ha reportado una tasa de parto prematuro del 4.5 al 5.5% tras la cirugía tiroidea durante este periodo[46].

La preparación preoperatoria incluye el uso de betabloqueadores y solución de yoduro de potasio a corto plazo (50-100 mg/día), con el fin de controlar los síntomas y reducir la vascularización tiroidea, lo que minimiza el sangrado durante la cirugía[11]. La tiroidectomía total o subtotal también puede estar indicada en mujeres con bocios grandes (≥ 80 g), nódulos tiroideos mayores de 4 cm, síntomas compresivos, baja captación de radioyodo o coexistencia con hiperparatiroidismo quirúrgicamente tratable.

Un aspecto importante que considerar en el contexto quirúrgico es la concentración de TRAb. Concentraciones séricas elevadas de TRAb, especialmente superiores a tres veces el límite superior del rango de referencia, constituyen un factor de riesgo para el hipertiroidismo fetal, incluso tras la tiroidectomía materna. Esto se debe a que dichos anticuerpos pueden atravesar la placenta y seguir estimulando la glándula tiroidea fetal, aunque la madre ya no presente enfermedad activa. Por lo tanto, tras la cirugía se requiere un programa de vigilancia fetal estrecha, que incluye

ecografía fetal y, en algunos casos, tratamiento intrauterino del hipertiroidismo fetal[11].

Posición

La cirugía nunca es la primera opción de tratamiento. Hay que considerar la tiroidectomía como una opción terapéutica en las siguientes condiciones: alergia no controlable al MMI, agranulocitosis, requerimiento de altas dosis (más de 40 a 60 mg de MMI por día o más de 800 a 1,200 mg de PTU por día), pobre adherencia al tratamiento o presencia de un gran bocio que cause síntomas compresivos.

Realizar la intervención quirúrgica preferentemente durante el 2.º trimestre del embarazo, dado que este periodo se asocia con menor riesgo materno-fetal, y realizarla por un cirujano con alto volumen de tiroidectomías.

Asegurar una preparación médica adecuada antes de la cirugía, incluyendo el control del estado tiroideo y el uso de betabloqueadores cuando estén indicados.

Establecer un seguimiento materno-fetal estrecho en el periodo postoperatorio para detectar y manejar oportunamente cualquier complicación y asegurar los mejores resultados clínicos tanto para la madre como para su hijo.

YODO ESTABLE, YODO RADIACTIVO Y BETABLOQUEADORES EN EL TRATAMIENTO DURANTE EL EMBARAZO

El yodo radiactivo ^{131}I está contraindicado durante el embarazo debido al riesgo de hipotiroidismo fetal, agenesia tiroidea y otras alteraciones genéticas[2,55]. La exposición fetal al yodo radiactivo puede provocar un hipotiroidismo grave e irreversible en el producto, alterar su desarrollo y su capacidad mental, y retrasar la edad ósea y el desarrollo de diversos tejidos si no se identifica y se corrige de manera temprana[56]. La formación tiroidea inicia en la 3.^{era} semana de gestación, adquiere la capacidad de captar yodo y producir hormonas tiroideas en las semanas 10 a 12, aunque la producción de hormonas tiroideas no es suficiente hasta las semanas 18 a 20 de la gestación. Este periodo es particularmente sensible a la exposición al yodo radiactivo[56,57]. Si la exposición al ^{131}I ocurre en los primeros 20 días de la concepción, el daño celular causado por la radiación provoca la muerte y la expulsión del embrión[58]. Si la radiación ocurre durante las semanas 3 a 7 (en el periodo de organogénesis), puede ocasionar microcefalia, defectos oculares, esqueléticos, deformidades genitales y paladar hendido[59]. Por otro lado, cualquier exposición intrauterina a la radiación ionizante aumenta el riesgo de desarrollar neoplasias varios años después de la exposición[60]. Por todo ello, no se debe administrar ^{131}I como tratamiento del hipertiroidismo durante el embarazo; más aún, en mujeres en edad fértil se debe descartar embarazo antes de administrar cualquier tratamiento con ^{131}I.

El yodo estable puede ser una alternativa terapéutica para el hipertiroidismo durante el embarazo, particularmente cuando los fármacos ATD o la cirugía están contraindicados o no se toleran. El país que más experiencia tiene en el empleo de yodo estable como tratamiento de hipertiroidismo en el embarazo es Japón[46]. Un trabajo realizado en 35 mujeres con EG a las que se administró de 6 a 40 mg de yodo estable logró un adecuado control del hipertiroidismo materno, ningún producto tuvo valores disminuidos de T4L, solo uno presentó hipotiroidismo subclínico[61]. Por otro lado, un análisis retrospectivo de 283 mujeres a las que se les administró yoduro de potasio (10 a 30 mg al día) demostró una menor tasa de pérdidas fetales y de malformaciones congénitas comparadas con 1,333 que recibieron MMI con un adecuado control de hipertiroidismo materno[62]. Si se decide utilizar yodo estable, se debe vigilar de cerca la función tiroidea materna y la del neonato. Los estudios sobre el empleo del yodo como tratamiento del hipertiroidismo en el embarazo son limitados y no se han validado en otros países más que en Japón; por tal motivo,

su uso debe limitarse a casos en que existan contraindicaciones o intolerancia a los fármacos de acción antitiroidea o a la cirugía.

Los betabloqueadores se utilizan para controlar los síntomas adrenérgicos, como taquicardia, palpitaciones y temblor, que se presentan en el hipertiroidismo durante el embarazo mientras las drogas de acción tiroidea hacen efecto. La ATA recomienda el uso de propranolol de 10 a 40 mg cada 6 a 8 horas o de metoprolol de 100 mg una vez al día durante 4 a 6 semanas para aliviar los síntomas en pacientes embarazadas con tirotoxicosis[11,46]. A menos que sea absolutamente necesario, no se recomienda el uso prolongado de betabloqueadores durante el embarazo debido a su asociación con el RCIU, la bradicardia fetal y la hipoglucemia neonatal[63].

Posición

El yodo radiactivo está contraindicado en el tratamiento del hipertiroidismo durante el embarazo.

El yodo estable es una alternativa para el tratamiento del hipertiroidismo durante el embarazo, siempre que existan contraindicaciones o intolerancia a los fármacos ATD o a la cirugía.

Los betabloqueadores se utilizan durante periodos cortos (4 a 6 semanas) para controlar los síntomas adrenérgicos del hipertiroidismo en el embarazo, mientras las drogas de acción antitiroidea hacen efecto.

¿EN QUÉ MOMENTO SE DEBEN MEDIR LAS CONCENTRACIONES DE ANTICUERPOS CONTRA EL RECEPTOR DE TSH?

Los TRAb pueden ser estimulantes (TSAb), neutros o bloqueadores. Los TSAb contra el receptor de TSH son el rasgo patogénico característico de la EG, con una sensibilidad del 97% y una especificidad del 99%. Estos anticuerpos cruzan la placenta, se unen al receptor de TSH fetal y alteran la función tiroidea fetal. Por lo tanto, los valores de TRAb son importantes para evaluar el riesgo de hipertiroidismo fetal y neonatal[64].

Los TRAb pueden medirse mediante un ensayo de receptores o mediante un bioensayo. Los ensayos de receptor no distinguen entre anticuerpos estimulantes, neutros o bloqueadores, y no se ha establecido una correlación entre el nivel de anticuerpos y la gravedad clínica o bioquímica de la enfermedad. En cambio, los bioensayos permiten medir la actividad funcional de los anticuerpos y distinguir entre sus diferentes clases, lo que proporciona información clínicamente útil[65].

En pacientes con EG activa, un nivel positivo de TRAb, medido con cualquier ensayo, indica la presencia de TSAb. En pacientes tratados con tionamidas, yodo radiactivo o cirugía, los anticuerpos detectados pueden ser estimulantes, neutros o bloqueadores. En estos casos, un bioensayo proporciona información sobre la funcionalidad de los anticuerpos y, en el contexto del embarazo, sobre su efecto en el feto[66].

Los TRAb tienden a disminuir a partir de la semana 20 del embarazo debido a sus efectos inmunosupresores y con frecuencia se vuelven indetectables hacia el final de la gestación. Sin embargo, si los anticuerpos permanecen elevados por tres o más veces el límite superior de la normalidad en la segunda mitad del embarazo, existe un mayor riesgo de hipertiroidismo fetal y neonatal, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 43%[67].

Se deben medir los TRAb en pacientes con hipertiroidismo activo para distinguir la EG de TTE y como ayuda para la titulación de la dosis de tionamidas. También deben medirse en pacientes con hipertiroidismo en remisión que han sido tratadas con tionamidas, cirugía o yodo radiactivo, considerando que el proceso autoinmune puede persistir y que tienen un mayor riesgo de desarrollar hipertiroidismo fetal o neonatal[11].

Los TRAb deben medirse al inicio del embarazo y, si son positivos, se debe realizar monitorización fetal y repetir la medición entre las semanas

18 y 22 y de nuevo entre las semanas 30 y 34. Si los TRAb son ≥ 5 UI/ml o exceden el límite superior de la normalidad en más de tres veces, debe intensificarse el monitoreo fetal y, si hay elementos confirmatorios de hipertiroidismo fetal, iniciar tratamiento con tionamidas. El ensayo utilizado debe proporcionar información sobre si los TRAb detectados son bloqueadores, ya que en algunos casos la remisión del hipertiroidismo en el embarazo se debe a este tipo de anticuerpos, que podrían causar hipotiroidismo fetal[68].

Posición

Se deben medir los TRAb al inicio del embarazo en pacientes con hipertiroidismo activo que hayan dado a luz en el pasado a un neonato hipertiroideo, y en aquellas que hayan sido tratadas con tionamidas (los TRAb positivos son un factor pronóstico de recaída), cirugía o yodo radiactivo[69]. Si son positivos, la medición debe repetirse entre las semanas 18 y 22 y, si siguen siendo positivos, repetirla entre las semanas 30 y 34.

Si los TRAb son ≥ 5 UI/ml o equivalentes a tres veces el límite superior de la normalidad, debe intensificarse el monitoreo fetal para detectar hipertiroidismo.

¿CUÁLES SON LOS CUIDADOS POSPARTO Y DURANTE LA LACTANCIA?

Dosis de drogas antitiroideas y cuándo retirarlas

El periodo posparto es una etapa muy especial, pues pueden observarse cambios importantes en la función tiroidea. Debido a que durante el embarazo hay una disminución de la respuesta inmunitaria para proteger del rechazo al nuevo ser, en las pacientes embarazadas con hipertiroidismo generalmente se observa una disminución del exceso en la producción de hormonas tiroideas, lo cual puede permitir reducir las dosis de las drogas de acción antitiroidea, sin embargo después del parto se reactivan los procesos autoinmunes en la madre[70] y puede reaparecer o agravarse el hipertiroidismo. Por eso se le debe practicar perfil tiroideo 4 a 6 semanas después del parto y evaluarla estrechamente durante los primeros meses posparto para ajustar las dosis del tratamiento. La utilización de MMI o PTU (en México no contamos con este último), así como de betabloqueadores como el propranolol, puede realizarse de acuerdo con la gravedad y la evolución del padecimiento para disminuir las manifestaciones del hipertiroidismo.

Tanto el MMI como el PTU se excretan en la leche materna. La concentración de ATD en la leche es proporcional a la de la sangre materna, pero en cantidades mucho menores. En un estudio reciente se observó que 8 horas después de la administración de 40 mg de MMI, la cantidad total excretada fue de 70 mcg (0.175%). Con PTU se demostró una excreción del 0.025% de la concentración plasmática[71]. La cantidad es muy pequeña y no repercute en la función tiroidea del lactante ni en su desarrollo intelectual, sobre todo si para el tratamiento del hipertiroidismo de la madre se administran las dosis mínimas necesarias para mantenerla eutiroidea; evitar administrar dosis superiores a 20 mg diarios de MMI o 300 mg al día de PTU[71]. Se recomiendan dosis más pequeñas, no más de 20 mg de MMI o 450 mg de PTU[11,72,73].

No es necesario suspender los ATD durante la lactancia, a menos que haya una exacerbación intensa del hipertiroidismo y se deba iniciar tratamiento definitivo con ^{131}I o cirugía; en estos casos, se debe suspender la lactancia transitoriamente o de manera definitiva.

Recaídas

Durante el posparto puede presentarse hipotiroidismo por tiroiditis posparto o por tiroiditis de Hashimoto, ambas provocadas por alteraciones inmunitarias[74]. En pacientes con antecedente de patología tiroidea deben practicarse pruebas de función tiroidea cada 4 a 6 semanas después del

parto y dar seguimiento durante al menos un año para observar la evolución de la enfermedad y administrar el tratamiento necesario, ya sea con fármacos ATD o con levotiroxina en caso de hipotiroidismo.

La recurrencia del hipertiroidismo por EG en mujeres embarazadas eutiroideas es variable según se continúe o no el tratamiento posparto con ATD. Se han observado recaídas del 70.8% en las pacientes en quienes se interrumpe el tratamiento, frente al 29% en las que continúan con el tratamiento ATD a un año de seguimiento[75].

No es necesario retirar las drogas de acción antitiroidea al terminar el embarazo, pero deberá mantenerse la menor dosis posible y puede permitirse la lactancia materna.

Tiroiditis posparto e hipotiroidismo definitivo

La tiroiditis posparto o linfocítica es de origen autoinmune. Se presenta en los primeros 12 meses posteriores al parto o a una pérdida fetal. Su frecuencia es del 5 al 8% de los embarazos. Se debe a la destrucción parcial de la glándula tiroides mediada por anticuerpos antitiroperoxidasa (AcTPO). Si antes del embarazo hay AcTPO positivos, la frecuencia es del 30 al 50% en el 1.er trimestre del embarazo[76].

La destrucción de los folículos produce la liberación de hormonas tiroideas y la aparición de tirotoxicosis, con signos clínicos de hipertiroidismo. Al ceder la inflamación, la tiroides se recupera y la paciente cursa asintomática en eutiroidismo. Puede permanecer así por un tiempo o bien evolucionar a hipotiroidismo transitorio o definitivo[76]. La destrucción folicular lleva al hipotiroidismo transitorio; al remitir la inflamación, hasta el 80% de las pacientes vuelve al eutiroidismo.

Datos de laboratorio: según la fase del padecimiento, serán los resultados. Al principio, se elevan T3 y T4; la TSH se encuentra suprimida. Al evolucionar hacia hipotiroidismo, los valores se invierten, aunque la TSH puede tardar más en recuperarse. Dado que se trata de un proceso inflamatorio, aumentan la proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación globular.

Tratamiento: en la fase aguda puede requerir esteroide y betabloqueador para aliviar el dolor y la taquicardia. Las drogas de acción antitiroidea no tienen utilidad en esta entidad, por lo que es indispensable realizar el diagnóstico diferencial con la EG. Hasta el 30% de las pacientes con tiroiditis posparto desarrollará hipotiroidismo definitivo y deberán ser tratadas con levotiroxina. Los datos clínicos y la presencia de TRAb son clave para diagnosticar EG y, en su caso, para indicar el tratamiento adecuado. Deberá darse seguimiento clínico y bioquímico durante al menos un año; solo así se podrá determinar si el hipotiroidismo será permanente o no[76].

Posición

La dosis de drogas antitiroideas durante la lactancia debe ser la más baja posible, pero suficiente para mantener el eutiroidismo; las dosis máximas de MMI son de 20 mg/día y de PTU, de 300 a 450 mg en 24 horas. Aun cuando el MMI y el PTU se excretan en la leche, la lactancia no debe suspenderse, porque no se daña la tiroides del lactante ni se producen repercusiones en su desarrollo intelectual.

En las recaídas o en la persistencia del hipertiroidismo posparto deben realizarse perfiles tiroideos y revisiones clínicas cada 6 a 12 semanas para mantener a la madre lactante en eutiroidismo.

En la tiroiditis posparto es indispensable realizar el diagnóstico diferencial con EG para indicar el tratamiento adecuado. Debe darse seguimiento clínico y bioquímico durante al menos un año para determinar el estado de la función tiroidea a lo largo de todo este periodo.

¿QUÉ ABORDAJE Y CONSIDERACIONES DEBEMOS TENER EN CUENTA EN EL NEONATO?

El hipertiroidismo neonatal autoinmune o Graves neonatal (GN) es un trastorno raro, grave y transitorio que ocurre en el 1-2% de los recién nacidos

(RN) de madres con EG, lo que confiere una morbilidad del 27% y una mortalidad del 1.2%[34,77].

El GN implica la transferencia placentaria de TRAb de la madre al feto. A las 20 semanas de gestación (SDG), cuando el receptor de la TSH fetal es funcional, se estimula por los TRAb, lo que induce tirotoxicosis *in utero*, que puede ser transitoria en la mayoría de los casos o persistir hasta el cuarto mes de vida[77].

La disfunción tiroidea en el neonato se presenta en el 15%, ya sea por paso de TRAb, lo que induce hipertiroidismo en el 2.º trimestre, o por hipotiroidismo debido a los efectos del tratamiento materno con ATD en el 3.er trimestre[77].

La medición de los valores séricos de TRAb maternos entre las 20 y 24 SDG permite identificar a aquellos neonatos con mayor riesgo de GN si estos se encuentran > 5.0 UI/l (sensibilidad 100%, especificidad 43%; área bajo la curva 0.89; IC 95%: 0.71-0.96)[11,54,67].

El retraso del crecimiento intrauterino y la microcefalia pueden ser complicaciones prenatales. En el periodo neonatal, el GN se manifiesta con taquicardia, pobre ganancia ponderal, irritabilidad, bocio, exoftalmos y/o retracción palpebral, fontanela anterior pequeña, arritmias, hepatomegalia y/o esplenomegalia, edad ósea adelantada e insuficiencia cardiaca; siendo esta última una comorbilidad grave en estos pacientes[78]. Por ello, un buen control durante el embarazo es esencial para evitar la mortalidad prematura y las secuelas neurológicas a largo plazo en el producto.

El manejo del binomio requiere un equipo multidisciplinario que incluye neonatólogos, obstetras materno-fetales, endocrinólogos pediatras y de adultos, así como radiólogos pediatras.

Posición

Se recomienda medir en la madre con EG los TRAb entre las 20 y 24 SDG, debido a que las concentraciones séricas de TRAb > 5.0 UI/l en el 2.º trimestre son un factor de riesgo para GN[11,54,67]. Aquellos hijos de madre con EG en los que los TRAb se encontraron < 5 UI/l en el 2.º trimestre pueden darse de alta, sin ameritar seguimiento[79].

Realizar, una vez al mes a partir de las 20 SDG, un ultrasonido fetal de alta resolución[80]. El aumento de la vascularidad en la periferia de la glándula fetal se ha asociado con hipotiroidismo, mientras que un aumento difuso de la vascularidad se relaciona con hipertiroidismo[81].

Se puede evaluar la madurez esquelética determinando la presencia o ausencia de un núcleo de osificación distal del fémur a las 32 SDG; su aparición prematura está asociada al hipertiroidismo fetal y al retraso por hipotiroidismo[82].

Si los TRAb en sangre del cordón umbilical son > 5 UI/l, se recomienda ingresar al paciente en la UCIN.

Debe iniciarse tratamiento cuando en el RN la T4L sea > 3.10 ng/dl (40 pmol/l), con MMI a 0.5-1 mg/kg/día en 1-2 dosis, así como propranolol a 2 mg/kg/día en 2 dosis, durante 1-2 semanas. El yoduro de potasio (lugol) puede usarse en pacientes gravemente sintomáticos ingresados en UCIN junto con esteroides[78].

Durante el tratamiento, realizar controles de hormonas tiroideas cada 2 días; después, semanalmente hasta estabilizarse y, finalmente, cada 2 semanas. Tras 1-3 meses, al detectarse indetectables los TRAb en el suero neonatal, debe suspenderse el tratamiento[78].

La leche materna es segura en RN de madres con EG que reciben tratamiento con ATD (MMI hasta 20 mg/día)[83,84].

¿Cómo diagnosticar y tratar una tormenta tiroidea durante el embarazo?

La tormenta tiroidea es una urgencia endocrinológica poco común pero potencialmente letal, caracterizada por una exacerbación súbita de la tirotoxicosis. Durante el embarazo, su aparición incrementa significativamente el riesgo de complicaciones materno-fetales graves. Su

incidencia es muy baja, estimada en aproximadamente tres casos por millón de embarazos, pero con tasas de mortalidad intrahospitalaria de hasta el 11%[85,86].

Al igual que en mujeres no embarazadas, el cuadro puede ser precipitado por infecciones, procedimientos quirúrgicos, traumatismos, quemaduras, episodios de hipoglucemia o cetoacidosis diabética, así como por la exposición a ciertos fármacos o tóxicos (amiodarona, agentes quimioterapéuticos, sobredosis de aspirina, compuestos organofosforados o medios de contraste yodados). En el contexto obstétrico, condiciones como anemia grave, preeclampsia, placenta previa, parto inducido o cesárea e infecciones como la corioamnionitis también pueden actuar como desencadenantes[86-91].

El diagnóstico es clínico, apoyado en escalas como la de Burch-Wartofsky y en los criterios de la Asociación Tiroidea Japonesa[87]. Se utilizan pruebas hormonales (T3, T4, TSH), anticuerpos tiroideos y ecografía Doppler. Las manifestaciones típicas incluyen hipertermia (> 38.5 °C), taquicardia (> 140 lpm), alteraciones neuropsiquiátricas (psicosis, convulsiones), síntomas gastrointestinales intensos e insuficiencia cardiaca (Anexos 1 y 2).

Al aplicar las escalas antes mencionadas en pacientes embarazadas, debe considerarse que diversos cambios fisiológicos propios de la gestación pueden modificar los signos vitales basales y, potencialmente, sobreestimar la puntuación clínica. Durante el embarazo normal existe un incremento fisiológico de la frecuencia cardiaca materna (habitualmente 10-20 lpm respecto al estado pregestacional), asociado al aumento del volumen plasmático, del gasto cardiaco y de la estimulación simpática relativa. Asimismo, puede observarse una ligera elevación de la temperatura corporal basal secundaria al efecto termogénico de la progesterona, especialmente en el 1.er trimestre. Por otra parte, la presión arterial sistémica suele disminuir durante el 2.º trimestre debido a la reducción de la resistencia vascular sistémica, para retornar progresivamente a valores pregestacionales en el 3.er trimestre. En consecuencia, la interpretación de los componentes cardiovasculares y termorreguladores de la escala debe contextualizarse en relación con los cambios fisiológicos gestacionales, priorizando la presencia de manifestaciones desproporcionadas para la edad gestacional, deterioro hemodinámico, arritmias, insuficiencia cardiaca, alteración neurológica o evidencia de descompensación sistémica. Actualmente, dado que la escala de Burch-Wartofsky no ha sido validada específicamente en población embarazada, su utilidad diagnóstica debe integrarse con el juicio clínico especializado.

Dentro del diagnóstico diferencial en la etapa posparto, se deben considerar distintos elementos clínico-bioquímicos que permiten determinar si se trata de una EG o de una tiroiditis posparto (Tabla 7).

La tormenta tiroidea durante el embarazo conlleva un alto riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva, arritmias, edema pulmonar, disfunción hepática y renal, y complicaciones neurológicas como encefalopatía y coma. A nivel obstétrico, se relaciona con parto pretérmino, RCIU, preeclampsia, desprendimiento placentario y muerte fetal. La gravedad del cuadro depende del retraso en el diagnóstico y en el tratamiento[92].

El tratamiento requiere manejo[46] en la UCI, con monitoreo materno-fetal y un enfoque multidisciplinario. Dentro de los principales criterios de ingreso a UCI se encuentran:

– Puntaje Burch-Wartofsky ≥ 45.

– En el caso de la clasificación japonesa, toda paciente clasificada como TS1 debe ingresar a la UCI, independientemente del embarazo, mientras que TS2 debe considerarse de alto riesgo y manejarse en UCI o intermedios, aun con estabilidad inicial.

– Alteración del estado de consciencia.

– Taquicardia persistente > 130-140 lpm.

– Insuficiencia cardiaca, edema agudo pulmonar o choque.

– Hipotensión o necesidad de vasopresores.

Tabla 7. Diagnóstico diferencial posparto enfermedad de Graves vs. tiroiditis posparto

	Enfermedad de Graves	Tiroiditis posparto
Inicio	6-12 meses postparto	1-6 meses postparto
TRAb, TSI	Positivo	Negativo
Síntomas de tirotoxicosis	Puede ser grave	Típicamente leve
Duración de la fase tirotóxica	> 3 meses	< 3 meses
Datos clínicos de enfermedad de Graves	Puede estar presente	Ausente
Relación T3T/T4T	> 20	< 20 (en 80% de los casos)
Flujo sanguíneo en ultrasonido Doppler	Elevado	Bajo
Captación de yodo radioactivo	Elevado	Bajo

TSI: inmunoglobulina estimulante de tiroides; rTSH: receptor de hormona estimulante de tiroides; T3T: triyodotironina total; T4T: tiroxina total.
Adaptada de Peng et al.[74]

– Insuficiencia hepática, renal o multiorgánica.

– Necesidad de ventilación mecánica o monitoreo hemodinámico invasivo

En el manejo se emplean:

– Betabloqueadores (como esmolol o propranolol) para el control hemodinámico.

– Tionamidas, especialmente PTU en el 1.er trimestre y MMI en el 2.º, para inhibir la síntesis hormonal.

– Soluciones de yodo, administradas tras las tionamidas, para inhibir la liberación hormonal.

  • Glucocorticoides (hidrocortisona) para corregir la insuficiencia suprarrenal y reducir la conversión de T4 a T3. En casos graves, se recurre a colestiramina, a plasmaféresis o a tiroidectomía de emergencia.

– La intervención precoz en la UCI fue clave para mejorar el pronóstico, pero aun así persistió un riesgo considerable de morbilidad materna y fetal[11,93,94]. En toda mujer embarazada con sospecha clínica de tormenta tiroidea debe emplearse una escala clínica estandarizada como apoyo diagnóstico, sin retrasar el inicio del tratamiento. La escala más validada es la de Burch-Wartofsky; no obstante, también puede utilizarse la escala propuesta por la Asociación Tiroidea de Japón, lo que permite estratificar la gravedad y justificar el ingreso a la UCI. La escala no sustituye el juicio clínico ni debe retrasar el tratamiento, especialmente durante el embarazo, en el que la progresión puede ser rápida (Anexos 1 y 2).

– El sistema japonés de clasificación (TS1-TS2) es particularmente útil para decidir el ingreso a la UCI, ya que identifica de forma temprana la disfunción orgánica asociada a una mayor mortalidad materna y fetal.

– El yodo inorgánico (lugol o solución yodada) debe utilizarse únicamente después del inicio de las tionamidas, como parte del bloqueo secuencial de la síntesis y la liberación hormonales. Se recomienda usar 1 hora después de la primera dosis de tionamida y usar por un periodo corto de 24 a 72 horas, idealmente ≤ 5 días. Se debe evitar el tratamiento prolongado debido al riesgo de bocio o de hipotiroidismo fetal. Se recomienda el uso de 8-10 gotas por vía oral o por sonda nasogástrica cada 6-8 horas, con una dosis diaria aproximada de 100-200 mg de yodo/día (Anexo 3).

– La cirugía tiroidea en el contexto de la tormenta tiroidea durante el embarazo debe considerarse una estrategia de rescate, reservada para casos refractarios o con contraindicación absoluta al tratamiento médico. El momento ideal de intervención es el 2.º trimestre, siempre que la situación clínica lo permita. Dentro de las principales indicaciones de manejo quirúrgico se encuentran:

– Tormenta tiroidea refractaria a manejo médico óptimo.
– Intolerancia grave o contraindicación a tionamidas.
– Falta de control tiroideo con riesgo vital persistente.
– Necesidad urgente de control definitivo de la fuente hormonal.

Posición

– Detección temprana y control del hipertiroidismo en mujeres embarazadas con antecedentes o factores de riesgo.
– Monitoreo clínico y hormonal estricto durante el embarazo, especialmente en el 1.er trimestre.
– Abordaje multidisciplinario inmediato y escalonado ante la sospecha de tormenta tiroidea, con ingreso a la UCI. Debe apoyarse en escalas clínicas validadas y en el uso racional de terapias farmacológicas y quirúrgicas, priorizando siempre la seguridad materna y fetal.
– Evitar el uso de fármacos contraindicados durante la gestación y ajustar los tratamientos según el trimestre y el estado fetal.

CONCLUSIÓN

El hipertiroidismo en el embarazo es una entidad poco frecuente, pero conlleva consecuencias graves tanto para la madre como para el producto. Su identificación adecuada es fundamental para realizar una intervención y un seguimiento que mejoren el pronóstico materno y fetal. El presente documento de posición incluye, de manera puntual, los criterios para establecer el diagnóstico, los puntos básicos del seguimiento y las recomendaciones terapéuticas que seguir durante el embarazo y en el periodo posnatal. El posicionamiento se sustenta principalmente en información internacional, lo que abre la posibilidad de desarrollar diversas líneas de investigación que permitan obtener datos locales y evaluar las recomendaciones en el contexto nacional y latinoamericano.

AGRADECIMIENTOS

Mta. Silvia Isolda Ramírez Pitta, por sus valiosas aportaciones a la redacción y revisión de este manuscrito.

FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales, historias clínicas ni muestras biológicas humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó algún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

MATERIAL SUPLEMENTARIO

El material suplementario está disponible en DOI: 10.24875/RME.M26000046. El material suplementario es proporcionado por el autor de correspondencia y se publica *online* para beneficio del lector. El contenido del material suplementario es responsabilidad exclusiva de los autores.

REFERENCIAS

1. Stagnaro-Green A. Overt hyperthyroidism and hypothyroidism during pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 2011;54:478-87.
2. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding? J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:203-7.
3. Cignini P, Cafà EV, Giorlandino C, Capriglione S, Spata A, Dugo N. Thyroid physiology and common diseases in pregnancy: review of literature. J Prenat Med. 2012;6:64-71.
4. Moleti M, Trimarchi F, Vermiglio F. Thyroid physiology in pregnancy. Endocr Pract. 2014;20:589-96.
5. Puthiyachirakal MA, Hopkins M, AlNatsheh T, Das A. Overview of thyroid disorders in pregnancy. Matern Health Neonatol Perinatol. 2025;11:9.
6. Lee SY, Pearce EN. Assessment and treatment of thyroid disorders in pregnancy and the postpartum period. Nat Rev Endocrinol. 2022;18:158-71.
7. Chan S, Kachilele S, Hobbs E, Bulmer JN, Boelaert K, McCabe CJ, et al. Placental iodothyronine deiodinase expression in normal and growth-restricted human pregnancies. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:4488-95.
8. Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ, Rosen CJ. Williams textbook of endocrinology 14th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.
9. Maganha CA, Mattar R, Mesa Júnior CO, Marui S, Solha STG, Teixeira PFDS, et al. Screening, diagnosis and management of hyperthyroidism in pregnancy. Rev Bras Ginecol Obstet. 2022;44:806-18.
10. Korevaar TIM, Pearce EN. Thyroid disorders during preconception, pregnancy, and the postpartum period. En: Braverman LE, Cooper DS, Kopp PA, editores. Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text. 11th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2021. pp. 922-940.
11. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. Thyroid. 2017;27:315-89.
12. Illouz F, Luton D, Polak M, Besançon A, Bournaud C. Graves' disease and pregnancy. Ann Endocrinol (Paris). 2018;79:636-46.
13. Chan SY, Marsh MS, Gilbert J, Boelaert K, Evans C, Dhillon-Smith R; Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Management of Thyroid Disorders in Pregnancy: Green-top Guideline No. 76. BJOG. 2025;132:e130-e161.
14. González-Velázquez A, Ávalos-Guerrero Á, Ramírez-Montiel ML, Rosales-Lucio J, Pichardo-Cuevas M, Contreras-Carreto NA. Incidencia de patología tiroidea durante el embarazo. Médica Sur. 2013;20:11-6.
15. Wang Y, Sun XL, Wang CL, Zhang HY. Influence of screening and intervention of hyperthyroidism on pregnancy outcome. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2017;21:1932-7.
16. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. Obstet Gynecol. 2006;107(2 Pt 1):337-341.
17. Sahu MT, Das V, Mittal S, Agarwal A, Sahu M. Overt and subclinical thyroid dysfunction among Indian pregnant women and its effect on maternal and fetal outcome. Arch Gynecol Obstet. 2010;281(2):215-20.
18. Wen BH, Teng WP, Shan ZY, Li YB, Li J, Gao B, et al. [A clinical study on gestational transient thyrotoxicosis]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2008;47: 1003-7.
19. Lazarus JH, Kaklamanou M. Significance of low thyroid-stimulating hormone in pregnancy. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2007;14(5):389-92.
20. Düğeroğlu H, Özgenoğlu M. Thyroid function among women with gestational trophoblastic diseases: a cross-sectional study. Sao Paulo Med J. 2019;137:278-83.
21. Pereira JV, Lim T. Hyperthyroidism in gestational trophoblastic disease: a literature review. Thyroid Res. 2021;14(1):1. doi:10.1186/s13044-021-00092-3
22. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee C. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologist. Endocr Pract. 2011;17:456-520.
23. Moleti M, Di Mauro M, Sturniolo G, Russo M, Vermiglio F. Hyperthyroidism in the pregnant woman: maternal and fetal aspects. J Clin Transl Endocrinol. 2019;16:100190.
24. Chan SY, Marsh MS, Gilbert J, Boelaert K, Evans C, Dhillon-Smith R. Management of thyroid disorders in pregnancy. Int J Obstet Gynaecol. 2025;76:1-32.
25. Iijima S. Pitfalls in the assessment of gestational transient thyrotoxicosis. Ginecol Endocrinol. 2020;36:662-7.
26. Korevaar TI, Rijke YB, Chaker L, Medici M, Jaddoe V, Steegers E, et al. Stimulation of thyroid function by hCG during pregnancy: a risk factor for thyroid disease as a mechanism for known risk factors. Thyroid. 2017;27:440-50.
27. Kahalya GJ, Bartalenab L, Hegedüsc L, Leenhardtd L, Poppee K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. Eur Thyroid J. 2018;7:167-86.
28. Zuhur SS, Özel A, Velet S, Bugdaci MS, Cil E, Altuntas Y. Is the measurement of inferior thyroid artery blood flow velocity by color-flow Doppler ultrasonography useful for differential diagnosis between gestational transient thyrotoxicosis and Graves' disease? A prospective study. Clinics. 2012;67:125-9.
29. Kumar H, Verma V, Meena M, Modi. Evaluation of thyrotoxicosis during pregnancy with color flow Doppler sonography. Int J Gynaecol Obstet. 2008;102:152-5.
30. Petca A, Dimecea DA, Dumitrascu MC, Sandru F, Mehedintu C, Petca RC. Management of hyperthyroidism during pregnancy: a systematic literature review. J Clin Med. 2023;12:1811.
31. Nguyen CT, Sasso EB, Barton L, Mestman JH. Graves' hyperthyroidism in pregnancy: a clinical review. Clin Diabetes Endocrinol. 2018;4:4.
32. Hizkiyahu R, Badeghiesh A, Baghlaf H, Dahan MH. Associations between hyperthyroidism and adverse obstetric and neonatal outcomes: a study of a population database including almost 17,000 women with hyperthyroidism. Clin Endocrinol (Oxf). 2022;97:347-54.
33. Toloza FJK, Derakhshan A, Männistö T, Bliddal S, Popova PV, Carty DM, et al. Association between maternal thyroid function and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia: a systematic review and individual-participant data meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022;10:243-52.
34. Männistö T, Mendola P, Grewal J, Xie Y, Chen Z, Laughon SK. Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:2725-33.
35. Vamja R, Yogesh M, Patel M, Vala V, Ramachandran A, Surati B, et al. Impact of maternal thyroid dysfunction on fetal and maternal outcomes in pregnancy: a prospective cohort study. Clin Diabetes Endocrinol. 2024;10:50.
36. Geng X, Chen Y, Li S, Wang W, Wu W, Sun C, et al. Systematic review and meta-analysis on the influence of thyroid dysfunction in early pregnancy on pregnancy outcomes under ultrasound guidance. Ann Palliat Med. 2022;11:1001-16.
37. Sakornyutthadej N, Mahachoklertwattana P, Poomthavorn P. Thyroid function and long-term outcomes of children born to mothers with Graves' disease: a 20-year review. J Paediatr Child Health. 2023;59:526-32.
38. Tzoraki M, Karampas G, Sarantaki A, Lykeridou A, Kanaka-Gantenbein C, Metallinou D. The impact of maternal Graves' disease on neonatal thyroid function: a systematic review. Cureus. 2024;16(12):e75041.
39. Ge GM, Leung MTY, Man KKC, Leung WC, Ip P, Li GHY, et al. Maternal thyroid dysfunction during pregnancy and the risk of adverse outcomes in the offspring: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(12):dgaa555.
40. Nazarpour S, Amiri M, Bidhendi Yarandi R, Azizi F, Ramezani Tehrani F. Maternal subclinical hyperthyroidism and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Int J Endocrinol Metab. 2022;20(3):e120949.
41. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Amiri M, Rahmati M, Azizi F. Maternal subclinical hyperthyroidism and adverse pregnancy outcomes considering the iodine status: Tehran thyroid and pregnancy study. J Trace Elem Med Biol. 2022;74:127063.

42. Gheorghiu ML, Bors RG, Gheorghisan-Galateanu AA, Pop AL, Cretoiu D, Varlas VN. Hyperthyroidism in pregnancy: the delicate balance between too much or too little antithyroid drug. J Clin Med. 2021;10:3742.
43. Seo GH, Kim TH, Chung JH. Antithyroid drugs and congenital malformations: a nationwide Korean cohort study. Ann Intern Med. 2018;168:405-13.
44. The Consortium on Thyroid and Pregnancy Study Group on Preterm Birth. Association of maternal thyroid function with risk of preterm birth. JAMA. 2019;322:632-41.
45. Andersen SL, Knosgaard L. Management of thyrotoxicosis during pregnancy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2020;34:101414.
46. Ross D, Burch HB, Cooper D, Geenlee C, Laurberg P, Maia AL, et al. American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid. 2016;26: 1343-421.
47. Tonacchera M, Chiovato L, Bartalena L, Cavaliere AF, Vitti P. Treatment of Graves' hyperthyroidism with thionamides: a position paper on indications and safety in pregnancy. J Clin Endocrinol Invest. 2020;43:257-65.
48. Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: a Danish nationwide study. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(11):4373-81.
49. Liu Y, Li Q, Xu Y, Chen Yixin, Men Y. Comparison of the safety between propylthiouracil and methimazole with hyperthyroidism in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2023;18:1-13.
50. Miao Y, Xu Y, Tang P, Wang A, Zhang Y, Zhou Y, Liu W. Efficacy of propylthiouracil in the treatment of pregnancy with hyperthyroidism and its effect on pregnancy outcomes: a meta-analysis. PLoS One. 2022;17:e02655085.
51. Puthiyachirakai MA, Hopkins M, AlNatsheh T, Das A. Overview of thyroid disorders in pregnancy. Matern Health Neonatol Perinatol. 2025;11:1-9.
52. Andersen SL, Laurberg P. Managing hyperthyroidism in pregnancy: current perspectives. Int J Womens Health. 2016;19;8:497-504.
53. Earl R, Crowther CA, Middleton P. Interventions for hyperthyroidism pre-pregnancy and during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(11):CD008633.
54. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:2543-65.
55. Stoffer SS, Hamburger JI. Inadvertent 131I therapy for hyperthyroidism in the first trimester of pregnancy. J Nucl Med. 1976;17:146-9.
56. Iijima S. Effects of fetal involvement of inadvertent radioactive iodine therapy for the treatment of thyroid diseases during an unsuspected pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2021;259:53-9.
57. Hyer S, Pratt B, Newbold K, Hamer C. Outcome of pregnancy after exposure to radioiodine in utero. Endocr Pract. 2011 Jan 17:1-10. doi: 10.4158/EP10237.RA. Online ahead of print.
58. International Commission on Radiological Protection. Radiation effects in the embryo and fetus. ICRP Publication 103. Ann ICRP. 2007;37:57.
59. Mayr NA, Wen BC, Saw CB. Radiation therapy during pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am. 1998;25:301-21.
60. Buls N, Covens P, Nieboer K, van Schuerbeek P, Devacht P, Eloot L, et al. Dealing with pregnancy in radiology: a thin line between science, social and regulatory aspects. JBR-BTR. 2009;92:271-9.
61. Momotani N, Hisaoka T, Noh J, Ishikawa N, Ito K. Effects of iodine on thyroid status of fetus versus mother in treatment of Graves' disease complicated by pregnancy. J Clin Endocrinol Metab. 1992;75:738-44.
62. Yoshihara A, Noh JY, Watanabe N, Mukasa K, Ohye H, Suzuki M, et al. Substituting potassium iodide for methimazole as treatment for Graves' disease during the first trimester may reduce the incidence of congenital anomalies: a retrospective study at a single medical institution in Japan. Thyroid. 2015;25:1155-61.
63. de Bruin R, van Dalen SL, Franx SJ, Ramaswamy VV, Simons SHP, Flint RB, et al. The risk for neonatal hypoglycemia and bradycardia after beta-blocker use during pregnancy or lactation: a systematic review and meta-analysis. Int J Environ Res Public Health. 2022;19:9616.
64. Barbesino G, Tomer Y. Clinical review: clinical utility of TSH receptor antibodies. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:2247-55.
65. Giuliani C, Saji M, Bucci I, Napolitano G. Bioassays for TSH receptor autoantibodies, from FRTL-5 cells to TSH receptor-LH/CG receptor chimeras: the contribution of Leonard D. Kohn. Front Endocrinol (Lausanne). 2016;7:103.
66. Diana T, Krause J, Olivo PD, König J, Kanitz M, Decallonne B, et al. Prevalence and clinical relevance of thyroid stimulating hormone receptor-blocking antibodies in autoimmune thyroid disease. Clin Exp Immunol. 2017;189:304-9.
67. Abeillon-du Payrat J, Chikh K, Bossard N, Bretones P, Gaucherand P, Claris O, et al. Predictive value of maternal second-generation thyroid-binding inhibitory immunoglobulin assay for neonatal autoimmune hyperthyroidism. Eur J Endocrinol. 2014;171:451-60.
68. Yang Y, Chen H. Clinical application of thyrotropin receptor antibodies. Hormone Metabolism Research. 2025;57:79-87.
69. Hesarghatta Shyamasunder A, Abraham P. Measuring TSH receptor antibody to influence treatment choices in Graves' disease. Clin Endocrinol. 2017;86:652-7.
70. Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. Am J Reprod Immunol. 2010;63:425-33.
71. Karras S, Krassas GE. Breastfeeding and antithyroid drugs: a view from within. Eur Thyroid J. 2012;1:30-3.
72. Dumitrascu MC, Nenciu A, Florica S, Nenciu CG, Petca A, Petca R, et al. Hyperthyroidism management during pregnancy and lactation (Review). Exp Ther Med. 2021;22:960.
73. Azizi F, Khoshniat M, Bahrainian M, Hedayati M. Thyroid function and intellectual development of infants nursed by mothers taking methimazole. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:3233-8.
74. Peng CC, Pearce EN. An update on thyroid disorders in the postpartum period. J Endocrinol Invest. 2022;45:1497-506.
75. Nakagawa Y, Mori K, Hoshikawa S, Yamamoto M, Ito S, Yoshida K. Postpartum recurrence of Graves' hyperthyroidism can be prevented by the continuation of antithyroid drugs during pregnancy. Clin Endocrinol (Oxf). 2002;57:467-71.
76. Naji Rad S, Deluxe L. Postpartum thyroiditis. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 2 oct 2025]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557646/
77. Srinivasan S, Misra M. Hyperthyroidism in children. Pediatr Rev. 2015;36: 239-48.
78. Léger J. Management of fetal and neonatal Graves' disease. Horm Res Paediatr. 2017;87:1-6.
79. van der Kaay DC, Wasserman JD, Palmert MR. Management of neonates born to mothers with Graves' disease. Pediatrics. 2016;137(4):e20151878.
80. Illouz F, Luton D, Polak M, Besançon A, Bournaud C. Graves' disease and pregnancy. Ann Endocrinol (Paris). 2018;79(6):636-46.
81. Luton D, Le Gac I, Vuillard E, Castanet M, Guibourdenche J, Noel M, et al. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:6093-8.
82. Polak M, Le Gac I, Vuillard E, Guibourdenche J, Leger J, Toubert ME, et al. Fetal and neonatal thyroid function in relation to maternal Graves' disease. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2004;18:289-302.
83. Cooper DS. Antithyroid drugs. N Engl J Med. 2005;352:905-17.
84. Hudzik B, Zubelewicz-Szkodzinska B. Antithyroid drugs during breastfeeding. Clin Endocrinol (Oxf). 2016;85:827-30.
85. Galindo RJ, Hurtado CR, Pasquel FJ, García Tome R, Peng K, Umpierrez GE. National trends in incidence, mortality, and clinical outcomes of patients hospitalized for thyrotoxicosis with and without thyroid storm in the United States, 2004-2013. Thyroid. 2019;29:36-43.
86. Ono Y, Ono S, Yasunaga H, Matsui H, Fushim K, Tanaka Y. Factors associated with mortality of thyroid storm: analysis using a national inpatient database in Japan. Medicine (Baltimore). 2016;95:e2848.
87. Yuan YD, Seak Cj, Lin Lj. Thyroid storm precipitated by organophosphate intoxication. Am J Emerg Med. 2007;25:861.e1-3.
88. Saroyo Y, Harzif AK, Anisa BM, Charilda FE. Thyroid storm in the second stage of labour: a case report. BMJ Case Rep. 2021;14:e243159.
89. Sugiyama Y, Tanaka R, Yoshiyama Y, Ichino T, Hishinuma N, Shimizu S, et al. A case of sudden-onset thyroid storm just before cesarean section manifesting congestive heart failure and pulmonary edema. JA Clinical Reports. 2017;3:20.
90. Burch H, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. Endocrinol Metab Clin North Am. 1993;22:263-77.
91. Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, Tsuboi K, et al. 2016 Guidelines for the management of thyroid storm from The Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society (First edition). Endocr J. 2016;63:1025-64.
92. Tina Ngan T, Faden M, El-Messidi A, Brown R. Maternal and obstetric outcomes among women with thyroid storm in pregnancy: a population-based study of 4.2 million births. Am J Obstet Gynecol. 2017;216(1 Suppl):S460-1.
93. Thyroid Disease in Pregnancy. ACOG Practice Bulletin, Number 223. Obstet Gynecol. 2020;135:e261-74.
94. Obeid M, Kazi M. Plasmapheresis as a treatment of thyrotoxicosis in pregnancy: case report. J Clin Transl Endocrinol Case Rep. 2022;24:100110.