Caso clínico
Ginecol Obstet Mex 2023; 91 (12): 908-913.

https://doi.org/10.24245/gom.v91i12.9018

Hipertiroidismo en una embarazada, posterior a una infección por SARS-CoV-2. Reporte de caso

Pregnant hyperthyroidism, after SARS-CoV-2 infection. Case report.

Nazly Julieth Vernaza León,[1] Isabela Vargas Victoria,[1] Alin Abreu Lomba,[2] Milton César Gómez Gómez[3]

Resumen

ANTECEDENTES: El hipertiroidismo, en concurrencia con el embarazo, tiene una incidencia variable en los distintos trimestres de la gestación y puerperio. Predomina en el primer trimestre y a los 7 a 9 meses posparto. Se relaciona, principalmente, con enfermedad de Graves e hiperémesis gravídica por las concentraciones de gonadotropina coriónica humana. A partir del surgimiento de la infección por SARS-CoV-2 se documentó la asociación entre ambas enfermedades.

CASO CLÍNICO: Paciente de 27 años, primigesta, con antecedente familiar materno de hipotiroidismo, con reporte de TSH pregestacional normal (2.3 mUI/mL). Al cabo de cuatro semanas de embarazo tuvo una infección no complicada por SARS-CoV-2, con prueba diagnóstica positiva de PCR. El diagnóstico y el tratamiento farmacológico fueron oportunos y se logró el estado eutiroideo que permitió suspender la medicación y mantener asintomática a la paciente desde el punto de vista endocrino. A las 36 semanas de embarazo se le diagnosticó preeclampsia severa, por lo que se decidió finalizar el embarazo mediante cesárea, con recién nacido masculino de 2550 g y 47 cm, sin complicaciones. En el seguimiento posparto la función tiroidea permaneció eutiroidea.

CONCLUSIONES: En la paciente del caso fue aparente la relación entre la COVID-19 en el embarazo y el hipertiroidismo. El caso es de interés clínico porque permite analizar otros factores causales de la enfermedad tiroidea en el embarazo.

PALABRAS CLAVES: Infección por SARS-CoV-2; hipertiroidismo; enfermedades tiroideas; embarazo; puerperio; posparto; enfermedad de Graves; hiperémesis gravídica; gonadotropina coriónica humana.

Abstract

BACKGROUND: Hyperthyroidism associated with pregnancy has a variable incidence in different trimesters of pregnancy and puerperium. It predominates in the first trimester and at 7 to 9 months postpartum. It is mainly associated with Graves' disease and hyperemesis gravidarum due to human chorionic gonadotropin concentrations. Since the emergence of SARS-CoV-2 infection, the association between the two diseases has been documented.

CLINICAL CASE: 27-year-old primigravida with a maternal family history of hypothyroidism and a reported normal pregestational TSH (2.3 mIU/mL). Four weeks into her pregnancy, she had an uncomplicated SARS-CoV-2 infection with a positive diagnostic PCR test. Diagnosis and pharmacologic treatment were timely, and euthyroid status was achieved, allowing discontinuation of the medication and keeping the patient asymptomatic from an endocrine standpoint. At 36 weeks' gestation, she was diagnosed with severe pre-eclampsia, and it was decided to terminate the pregnancy by cesarean section, with a male newborn weighing 2550 g and 47 cm without complications. At postpartum follow-up, thyroid function remained euthyroid.

[1] Residente de Ginecología y Obstetricia.
[2] Endocrinóloga, docente de posgrado, Departamento de Endocrinología.
[3] Ginecoobstetra, coordinador del posgrado en Ginecología y Obstetricia. Universidad Libre Seccional Cali, Departamento de Ginecología y Obstetricia, Clínica Imbanaco, Cali, Colombia.

ORCID
https://orcid.org/0000-0002-5575-3419
https://orcid.org/0000-0003-4327-3001
http://orcid.org/0000-0002-7377-4969
https://orcid.org/0000-0001-6406-7229

Recibido: julio 2023

Aceptado: septiembre 2023

Correspondencia
Nazly Julieth Vernaza León
nazlyj-vernazal@unilibre.edu.co

Este artículo debe citarse como: Vernaza-León NJ, Vargas-Victoria I, Abreu-Lomba A, Gómez-Gómez MC. Hipertiroidismo en una embarazada, posterior a una infección por SARS-CoV-2. Reporte de caso. Ginecol Obstet Mex 2023; 91 (12): 908-913.

CONCLUSIONS: In the case patient, the association between COVID-19 in pregnancy and hyperthyroidism was evident. The case is of clinical interest because it allows the analysis of other causal factors of thyroid disease in pregnancy.

KEYWORDS: SARS-CoV-2 infection; Hyperthyroidism; Thyroid diseases; Pregnancy; Puerperium; Postpartum; Graves disease; Hyperemesis gravidarum; Human Chorionic Gonadotropin.

ANTECEDENTES

La tirotoxicosis clínica complica del 0.1 al 0.4% de los embarazos.[1] Esta afección se asocia con complicaciones maternas y fetales relacionadas con: pérdida gestacional, restricción del crecimiento intrauterino, desprendimiento prematuro de placenta, trabajo de parto pretérmino, prematurez, bajo peso al nacer, muerte fetal, hipertiroidismo fetal-neonatal, hipertensión en la madre e insuficiencia cardiaca congestiva, entre otras.[2,3] A partir de la declaración de la pandemia de SARS-CoV-2 de 2020 se ha acumulado evidencia científica del comportamiento del virus y su interacción molecular con distintos mecanismos de regulación inmunitaria y de enzimas del huésped que definen su espectro de manifestaciones clínicas. El órgano más afectado ha sido el pulmón, y su expresión el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 o SARS-CoV-2, que sobre todo causa neumonía intersticial y síndrome de dificultad respiratoria aguda, además de inducir una inflamación sistémica grave que conduce a disfunción multiorgánica e, incluso, la muerte en sujetos con factores de alto riesgo.[4] Este virus utiliza la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) para ingresar e invadir la vía respiratoria y generar una respuesta inmunitaria e inflamatoria excesiva debida a la tormenta de citocinas, que es la que explica las diferentes manifestaciones clínicas.[5] Puesto que los receptores de ECA-2 también pueden expresarse en las células tiroideas foliculares, ello los convierte en un objeto potencial para la entrada del SARS CoV-2.[6] Hay informes que revelan que la infección por este virus podría desempeñar un papel como impulsor de la autoinmunidad latente o de nueva aparición de enfermedades autoinmunitarias con un alto riesgo de tirotoxicosis debido a la activación sistémica inmunitaria y desequilibrio entre las respuestas inmunológicas de Th1 y Th2.[7] Quizá una respuesta inmunitaria predominante, mediada por Th1, sea la que desencadene vías apoptósicas en las células foliculares tiroideas, lo que podría resultar en la destrucción de las células tiroideas. También es posible que la actividad inmunitaria, mediada por Th2, active los linfocitos B específicos de antígeno para producir anticuerpos antirreceptores de hormona estimulante de la tiroides y proliferación de células tiroideas e hiperactividad de la glándula tiroides, con manifestación posterior del hipertiroidismo.[7]

Hace poco se publicaron los reportes de casos de hipertiroidismo posCovid-19 en población general y la propuesta de sus mecanismos fisiopatológicos.[8,9] Hasta la fecha no se conocen reportes que documenten el hipertiroidismo posCovid-19 en el primer trimestre del embarazo.

Enseguida se reporta un caso de hipertiroidismo clínico temprano en una paciente embarazada con antecedente de infección por SARS-CoV-2.

CASO CLÍNICO

Paciente de 27 años, primigesta, con antecedente familiar materno de hipotiroidismo, con reporte de TSH pregestacional normal (2.3 mUI/mL). Al cabo de cuatro semanas de embarazo tuvo una infección no complicada por SARS-CoV-2, con prueba diagnóstica positiva de reacción en cadena de la polimerasa. Hacia las ocho semanas de gestación manifestó un cuadro clínico con: temblor, diaforesis, palpitaciones, dolor en la región anterior del cuello, hiperdefecación, ansiedad, síntomas de depresión y pérdida de peso. En el examen físico se identificaron: taquicardia, exoftalmos bilateral leve, palpación de bocio y temblor fino. Se sospechó un estado hipertiroideo. Las pruebas de función tiroidea reportaron: evidencia de hormona estimulante de la tiroides (TSH) suprimida: 0.004 mUI/mL (valor de referencia del laboratorio: 0.27 a 4.2 mUI/mL), tiroxina libre (T4L) elevada: 2.53 ng/dL (valores de referencia: 0.93 a 1.7 ng/dL), anticuerpos antitiroglobulina de 80 UI/mL (3.0 a 4.11 UI/mL) , anticuerpos antiperoxidasa 279 UI/mL (5.0-34.0 UI/mL) y anticuerpos antirreceptor de TSH 4.0 UI/mL (0.3-4.0 UI/L). La ecografía tiroidea reportó: bocio difuso y aumento de la vascularidad al Doppler color, sin gammagrafía tiroidea, en virtud de la condición de embarazada. Con base en lo anterior el cuadro clínico se encontró compatible con hipertiroidismo gestacional. Se le indicaron 50 mg de propiltiouracilo (PTU) por vía oral cada 8 horas. En el seguimiento clínico a las siguientes dos semanas de iniciado el tratamiento, la paciente declaró disminución de los síntomas tiroideos y del perfil tiroideo **(Cuadro 1).** A lo largo de ocho semanas continuas la paciente evolucionó favorablemente, con concentraciones de tiroxina libre estables, con pertinencia de suspensión del medicamento a las 20 semanas de embarazo y sin reaparición de las manifestaciones clínicas iniciales. A las 36 semanas se diagnosticó preeclampsia severa por lo que se decidió finalizar el embarazo mediante cesárea, con recién nacido masculino de 2550 g y 47 cm, Apgar 8 al minuto y 9 a los 5 minutos, sin complicaciones, con reporte de TSH neonatal de 3.1 uUI/mL (normal). En el seguimiento posparto de la función tiroidea la paciente permaneció eutiroidea (TSH 1.3 UI/mL y tiroxina libre 0.9 ng/dL).

DISCUSIÓN

La tirotoxicosis clínica complica del 0.1 al 0.4% de los embarazos. Las causas más comúnmente relacionadas son la tirotoxicosis gestacional, con o sin hiperémesis gravídica o la enfermedad de Graves. Solo 3% de los embarazos se diagnostican con tirotoxicosis gestacional, teniendo en cuenta que dos tercios de las pacientes con hiperémesis gravídica son bioquímicamente hipertiroideas. Por lo que se refiere a la enfermedad de Graves solo del 0.5 al 1.3% de las mujeres embarazadas entre los 30 y 40 años reciben el diagnóstico pregestacional de ésta, con riesgo teórico de recurrencia en el siguiente embarazo (0.05%).[1] La incidencia de estados hipertiroideos del embarazo varía según el trimestre. En la bibliografía está documentada una incidencia general de hipertiroidismo gestacional de 65 casos por cada 100,000 embarazos al año, con una distribución de incidencia en el primer trimestre de 1.5, en el tercero de 0.26 y de 3.8 a los 7 a 9 meses posparto.[10]

Desde el punto de vista clínico, la tirotoxicosis gestacional y la enfermedad de Graves pueden manifestarse con síntomas y signos clásicos y las del hipertiroidismo pueden ser diversas y sistémicas. Los efectos celulares de la unión de triyodotironina a los receptores alfa y beta adrenérgicos aumentan la termogénesis y la tasa metabólica basal. Esto deriva en: pérdida de peso, fatiga e intolerancia al calor. Los cambios en la piel incluyen: aumento de temperatura y

https://doi.org/10.24245/gom.v91i12.9018

Cuadro 1. Infección por SARS-CoV-2 y seguimiento de la función tiroidea

Semanas de embarazo	Infección por SARS-CoV-2	4	8	10	12	16	20	24	32	Puerperio
TSH (uUI/mL)		0.004	0.04	0.01	0.2	0.3	-	-	1.3	
T4L (ng/dL)		2.53	1.9	1.5	1.4	0.9	0.78	1.1	0.9	

de la humedad, adelgazamiento del cabello y mixedema pretibial. La enfermedad de Graves puede dar manifestaciones *musculoesqueléticas* de debilidad, aumento de la reabsorción ósea, osteoporosis, mayor riesgo de facturas, linfoadenopatías, y oligomenorrea; *gastrointestinales:* disfagia, hiperdefecación e hiperfagia; *oftalmológicas:* retracción de los párpados y oftalmopatía de Graves y *cardiovasculares:* hipertensión por causas secundarias (incluida la etiología endocrina), taquicardia y aumento del gasto cardiaco.[11]

El diagnóstico del estado hipertiroideo en la gestación es complejo porque los síntomas en las embarazadas son distintos y asociados con los estados fisiológicos de la gestación. Esto por el efecto que ejercen las altas concentraciones de la gonadotropina coriónica humana (hCG) en el receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) y la similitud filogenética de la cadena alfa de la gonadotropina con la cadena alfa de la hormona estimulante de la tiroides.[12]

La paciente del caso tuvo un cuadro clínico con múltiples manifestaciones, directamente relacionadas con el estado hipertiroideo. Mediante el interrogatorio, la evaluación física y las pruebas de laboratorio e imágenes apropiadas se consiguió establecer el diagnóstico diferencial y la asociación directa con el antecedente de un proceso infeccioso en las semanas tempranas del embarazo.[3]

Si bien se han conseguido ampliar los conocimientos del curso clínico, de los marcadores inflamatorios pronóstico y de las complicaciones de la COVID-19, la posible interacción entre el SARS-CoV-2 y la tiroides aún es poco conocida. Se han planteado varias hipótesis acerca de la descripción de las causas de la disfunción tiroidea secundaria a esa infección. En primer lugar hay una influencia directa del SARS-CoV-2 en la glándula tiroides debido a que ésta se encuentra firmemente adherida a la pared de la tráquea, que es la primera que invade el virus. Por lo tanto, al parecer existe la posibilidad de que el virus invada la glándula tiroides directamente a través de la vía respiratoria superior. En segundo lugar, la disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides provoca una disminución de las concentraciones séricas de la hormona estimulante de la tiroides en pacientes con SARS-CoV-2 porque la inflamación aguda, originada por la infección, puede reducir la producción o liberación de la hormona liberadora de tirotropina y, por ende, de la hormona estimulante de la tiroides. Las citocinas proinflamatorias son las responsables de la disminución de la absorción de yoduro, la secreción de hormonas tiroideas y de la producción de tiroglobulina.[13]

Las manifestaciones más graves de la COVID-19 se asocian con la tormenta de citocinas y los efectos indirectos de la reacción inflamatoria posviral inmunomediada que pueden conducir a desenlaces adversos en la madre y en el feto, con una alta tasa de frecuencia de complicaciones del embarazo mediadas por la placenta: preeclampsia, aborto espontáneo y restricción del crecimiento fetal.[14]

En una revisión sistemática de Di Mascio y colaboradores, en la que se informaron los desenlaces del embarazo secundarios al espectro de infección por coronavirus, reportaron que 41 embarazos (51.9%) se vieron afectados por la COVID-19.[15] Para todas las infecciones por coronavirus, la proporción combinada de abortos espontáneos fue del 64.7% (8 de 12; IC95%: 37.9-87.3), aunque solo se informó de mujeres afectadas por el SARS en dos estudios sin grupo de control. La proporción agrupada de parto prematuro mayor a 37 semanas fue del 24.3% (14 de 56; IC95%: 12.5-38,6); la ruptura prematura de membranas ocurrió en el 20.7% (6 de 34; IC95%: 9.5-34.9), preeclampsia en el 16.2% (2 de 19; IC95%: 4.2-34.1) y restricción del crecimiento fetal en 11.7% (2 de 29; IC95%: 3.2-24.4). 50 de 58 embarazadas infectadas finalizaron el embarazo mediante cesárea. La proporción agrupada de muerte perinatal fue del 11.1% (5 de 60; IC95%: 84.8-19.6) y el 57.2% de los recién nacidos (3 de 12; IC95%: 3.6-99.8) tuvieron que atenderse en la unidad de cuidados intensivos neonatales.[15]

A las 36 semanas de embarazo, la paciente del caso aquí reportado resultó con preeclampsia severa, complicación quizá secundaria a la infección por COVID-19, pues a las 20 semanas le desaparecieron los síntomas relacionados con el trastorno tiroideo y retornó a la función tiroidea normal. Según Conde Agudelo y su grupo la infección por SARS CoV-2 durante el embarazo se asocia con un aumento significativo de las probabilidades de preeclampsia (cociente de probabilidades combinado, 1.58; IC95%: 1.39-1.80; $p < .0001$; $I^2 = 0\%$; 11 estudios).[16]

El tratamiento médico para pacientes con hipertiroidismo son los fármacos antitiroideos. En las embarazadas los más indicados son: metimazol y propiltiouracilo. El carbimazol también puede prescribirse porque se metaboliza en metimazol. La principal preocupación es que los medicamentos antitiroideos atraviesan la placenta y, para evitar efectos deletéreos en el feto, el objetivo debe ser el mantenimiento de las concentraciones de tiroxina justo en el límite superior de la normalidad, con la mínima dosis posible. Para ello deben cuantificarse las concentraciones de la tiroxina libre y de la hormona estimulante de tiroides cada 2 a 4 semanas al inicio del tratamiento y cada 4 a 6 semanas cuando la paciente se encuentre eutiroidea.[17] Este seguimiento se dio en la paciente del caso.

Durante el primer trimestre del embarazo la recomendación es el propiltiouracilo porque, al parecer, el metimazol atraviesa más libremente la placenta. Además, el primero está más estrechamente ligado a la albúmina sérica, aunque existe evidencia de que el cruce placentario no depende, por completo, de la transferencia de proteínas.[18]

Si bien, en sí mismo, el hipertiroidismo puede estar asociado con mayor riesgo de anomalías congénitas, específicamente cardiacas o renales, el tratamiento antitiroideo, por su teratogenicidad, puede potenciar estas y otras anomalías: aplasia cutánea congénita (defecto del cuero cabelludo debido al metamizol administrado en el primer trimestre), atresia de coanas, fístula traqueoesofágica, anomalías gastrointestinales; en particular atresia esofágica y conducto vitelino intestinal persistente, onfalocele, atelia-hipotelia, retraso en el desarrollo, pérdida de la audición y rasgos faciales dismórficos, entre otros. Este tipo de defectos no se observaron en los fetos de pacientes tratadas con propiltiouracilo, que

https://doi.org/10.24245/gom.v91i12.9018

es el tratamiento antitiroideo recomendado en el primer trimestre del embarazo, por lo que se le indicó a la paciente del caso.[19]

CONCLUSIONES

A pesar de los pocos reportes de la enfermedad tiroidea posterior a la infección por SARS-CoV-2 en las embarazadas, en la paciente del caso se consiguió establecer una probable relación directa entre una y otra. Hacen falta más estudios y reportes de casos que sustenten tal asociación y permitan delinear estrategias de análisis y estudios en población de riesgo. Esto debe motivar al análisis de la función tiroidea en pacientes embarazadas con infección confirmada de SARS-CoV-2. Es necesario conocer los riesgos de desenlaces adversos en la madre y su hijo porque la COVID-19 puede actuar como desencadenante de enfermedades autoinmunitarias o exacerbar la autoinmunidad tiroidea de base y ocasionar hiperfunción o hipofunción de la glándula tiroidea.

REFERENCIAS

1. Kobaly K, Mandel SJ. Hyperthyroidism and Pregnancy. Endocrinol Metab Clin North Am 2019; 48 (3): 533-45. doi:10.1016/j.ecl.2019.05.002
2. 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 (3): 315-89. doi:10.1089/thy.2016.0457
3. Moleti M, Di Mauro M, Sturniolo G, Russo M, Vermiglio F. Hyperthyroidism in the pregnant woman: Maternal and fetal aspects. JJ Clinical & Translational Endocrinology 2019; 16: 100190. https://doi.org/10.1016/j.jcte.2019.100190
4. Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, Halpert G, Shoenfeld Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. Autoimmunity Reviews 2021; 20: 102792. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102792
5. Caron P. Thyroid disorders and SARS-CoV-2 infection: From pathophysiological mechanism to patient management. Ann Endocrinol 2020; 81 (5): 507-10. doi:10.1016/j.ando.2020.09.001
6. Wang Y, Wang Y, Luo W, Huang L, Xiao J, Li F. A comprehensive investigation of the mRNA and protein level of ACE2, the putative receptor of SARS-CoV-2, in human tissues and blood cells. Int J Medical Sciences 2020; 17 (11): 1522-31. doi:10.7150/ijms.46695
7. Murugan AK, Alzahrani AS. SARS-CoV-2 plays a pivotal role in inducing hyperthyroidism of Graves' disease. Endocrine 2021; 73 (2): 243-54. https://doi.org/10.1007/s12020-021-02770-6
8. Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgrò D, Santini F, Latrofa F. Subacute Thyroiditis after SARS-CoV-2 infection. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105 (7): 2367-70. doi:10.1210/clinem/dgaa276
9. López-Frías M, Perdomo CM, Galofré JC, Tiroiditis subaguda tras infección por COVID-19. Rev Clín Esp 2021; 221 (6): 370-72. https://doi.org/10.1016/j.rce.2021.01.002
10. Andersen SL, Olsen J, Carlé A, Laurberg P. Hyperthyroidism incidence fluctuates widely in and around pregnancy and is at variance with some other autoimmune diseases: a Danish population-based study. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100 (3): 1164-71. https://doi.org/10.1210/jc.2014-3588
11. Doubleday AR, Sippel RS. Hyperthyroidism. Gland Surg 2020; 9 (1): 124-35. https://doi.org/10.21037/gs.2019.11.01
12. Singh S, Sandhu S. Thyroid disease and pregnancy. StatPearls Treasure Island: StatPearls Publishing, 2023. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538485/
13. Shi Q, Wu M, Chen P, Wei B, Tan H, Huang P, Et al. Criminal of adverse pregnant outcomes: a perspective from thyroid hormone disturbance caused by SARS-CoV-2. Front Cell Infect Microbiol 2022; 11: 791654. doi: 10.3389/fcimb.2021.791654
14. Chen W, Tian Y, Li Z, Zhu J, Wei T, Lei J. Potential interaction between SARS-CoV-2 and Thyroid: a review. Endocrinology 2021; 162 (3): bqab004. doi:10.1210/endocr/bqab004
15. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M, et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. AJOG MFM 2020; 2 (2): 100107. https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107
16. Conde-Agudelo A, Romero R. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. AJOG MFM 2021; 226 (1): 68-89.e3. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.07.009
17. Moore LE. Thyroid disease in pregnancy: A review of diagnosis, complications and management. World J Obstet Gynecol 2016; 5 (1): 66-72. http://dx.doi. org/10.5317/wjog.v5.i1.66
18. Momotani N, Noh JY, Ishikawa N, Ito K. Effects of propylthiouracil and methimazole on fetal thyroid status in mothers with Graves' hyperthyroidism. JCE & M 1997; 82 (11): 3633-36. https://doi.org/10.1210/jcem.82.11.4347
19. Dumitrascu MC, Nenciu AE, Florica S, Nenciu CG, Petca A, Petca RC, et al. Hyperthyroidism management during pregnancy and lactation (Review). Exp Ther Med 2021; 22 (3): 960. doi: 10.3892/etm.2021.10392