

Taquiarritmias fetales asociadas a la presencia de anticuerpos antitiroideos maternos en la enfermedad de Graves.

Fetal tachyarrhythmias associated with the presence of anti-thyroid antibodies in maternal Graves' disease.

González Díaz, Luis *; Turcios Mendoza, Francisco Eduardo +; Vigil-De Gracia, Paulino ‡

* Médico especialista en Medicina Materno Fetal, adscrito al servicio de Medicina Materno Fetal del Hospital 1º Mayo – Instituto Salvadoreño del Seguro Social, San Salvador, El Salvador. Correo electrónico: lgondy@gmail.com

+ Médico especialista en Ginecología y Obstetricia Crítica. Jefe médico de la Unidad de Cuidados Especiales del Hospital 1º Mayo – Instituto Salvadoreño del Seguro Social, San Salvador, El Salvador.

‡ Hospital de la Caja de Seguro Social, Panamá. Distinguished researcher of the National Research System, SENACYT Panama.

RESUMEN.

Introducción: Las arritmias fetales se detectan en un 1-2 % de las gestaciones. Una causa poco frecuente es el hipertiroidismo fetal, que ocurre en 1-5 % de las gestantes con enfermedad de Graves. El objetivo de este estudio es determinar las estrategias de diagnóstico, manejo y evolución clínica de las taquiarritmias fetales en hijos de madres con enfermedad de Graves.

Métodos: Se realizó una revisión de la literatura usando la base de datos PUBMED identificando revisiones que incluyeran la caracterización de la arritmia, estrategias de diagnóstico y el tratamiento prenatal. Se agregaron además publicaciones de casos que demostraran la evolución prenatal de los fetos con taquiarritmia asociados a enfermedad de graves materna.

Resultados: Se incluyeron 22 revisiones y 2 publicaciones de casos, entre 1994 y 2018. La taquicardia supraventricular y el flutter atrial son las dos arritmias más frecuentes. La edad gestacional de diagnóstico fue a partir de las 30 semanas. La cardioversión farmacológica a ritmo sinusal con agentes de primera línea fue más efectiva en ausencia de hidrops fetal. Los títulos de anticuerpos antitiroideos 3 veces sobre su valor normal se asociaron a mayor compromiso fetal.

Conclusión: La presencia de anticuerpos antitiroideos en las gestantes con enfermedad de Graves se asocia con taquiarritmias fetales. El seguimiento del embarazo debe realizarse por un equipo multidisciplinario en búsqueda activa de signos de tirotoxicosis. La cardioversión farmacológica transplacentaria es el método terapéutico de elección.

Palabras clave: taquiarritmia fetal, hipertiroidismo fetal, enfermedad de Graves materna.

ABSTRACT.

Introduction: Fetal tachyarrhythmias are detected in 1-2 % of gestations. One infrequent cause is fetal hyperthyroidism, occurring in 1-5 % of mothers with Graves' disease. The objective of this study is to determine the strategies for diagnosis, management and the clinical evolution of fetuses diagnosed with fetal tachyarrhythmia that are products of mothers with Graves' disease.

Methods: A revision of the literature was conducted using the PUBMED database, identifying reviews that included type of arrhythmia, diagnostic strategies, and prenatal management, also we considered case reports that included the prenatal evolution of fetuses with tachyarrhythmias associated with maternal Graves' disease.

Results: 22 reviews and 2 case reports between 1994 to 2018 were included. Supraventricular tachycardia and atrial flutter were the two more frequent tachyarrhythmias reported. The estimated gestational age of the diagnosis was 30 weeks. Pharmacological cardioversion to sinus rhythm with first line agents is more effective in the absence of fetal hydrops. Titers of anti-thyroid antibodies 3 folds of the normal range were associated with greater fetal compromise.

Conclusion: The presence of anti-thyroid antibodies in pregnant women with Graves' disease is associated with fetal tachyarrhythmias. Pregnancy follow-up must be held by a multidisciplinary team with an active seeking for sings of thyrotoxicosis. Pharmacological transplacental cardioversion is the therapeutic choice.

Keywords: Fetal tachyarrhythmia, Fetal hyperthyroidism, Maternal Graves' disease.

TAQUIARRITMIAS FETALES

Las taquiarritmias fetales son definidas como una frecuencia cardíaca fetal (FCF) mayor a 160 latidos por minuto (lpm). Estas se presentan en alrededor del 2 % de las embarazadas. En el 90 % de los casos son consideradas como arritmias benignas, clínicamente no relevantes y con un buen pronóstico fetal. El 10 % de las arritmias fetales se corresponden con alteraciones severas que pueden asociarse con enfermedades sistémicas de la madre o con cardiopatía estructural del producto. El riesgo estimado de muerte fetal es del 10 % y este se presenta cuando hay compromiso hemodinámico, con desarrollo de hidrops y de falla cardíaca.¹

Ante el hallazgo de una taquiarritmia fetal, los principales diagnósticos diferenciales son:

- Taquicardia sinusal: caracterizada por un ritmo atrial que oscila entre 160 -200 lpm, una conducción atrio-ventricular 1:1, una duración normal del segmento AV (160-200ms) y al menos una ligera variabilidad del ritmo cardíaco.²
- Taquicardia Supraventricular (TSV): representa el 90 % de los casos de taquicardia fetal, se caracteriza por un ritmo regular

que oscila entre 200-260 lpm y en muy raras ocasiones mayor a 300 lpm. El ritmo puede mantenerse por horas e incluso días, pero comúnmente es de tipo intermitente. El mecanismo más frecuente de este tipo de taquicardia se debe a una reentrada mediante una vía accesoria.³ (Ver Figura 1)



Feto de 25.4 semanas con diagnóstico de TSV secundario a anticuerpos antitiroideos maternos. Nótese la marcada cardiomegalia, la hipertrofia biventricular y el derrame pericárdico importante. Al momento del estudio, la FCF era de 200 lpm.

- Flutter Atrial: siendo menos común que la taquicardia supraventricular, se caracteriza por un ritmo extremadamente rápido, regular con frecuencias superiores a los 400 lpm acompañado de un ritmo ventricular más lento y regular. Usualmente acompañada de un bloqueo AV permitiendo agrupar el ritmo en una relación 2:1, 3:1 o 4:1.⁴

TAQUICARDIA FETAL EN LA EMBARAZADA CON HIPERTIROIDISMO.

Las gestantes con hipertiroidismo que tengan anticuerpos antitiroideos circulantes en suero pueden permitir un paso transplacentario, ocurriendo así hipertiroidismo fetal, como una respuesta fisiológica de los receptores de hormona tiroide-estimulante (TSH) fetales ante el estímulo por los anticuerpos, sobre todo los TRAb (anticuerpos anti receptores de TSH).⁵

El hipertiroidismo fetal se desarrolla en la segunda mitad de la gestación ya que la tiroides fetal es capaz de responder a la TSH y a los anticuerpos estimulantes a partir de la semana 20. Además, a partir de esta edad se produce un aumento progresivo del paso transplacentario de anticuerpos maternos. Las manifestaciones clínicas del hipertiroidismo fetal son bocio, restricción del crecimiento intrauterino y taquicardia fetal. Esta última puede generar crecimiento de cámaras cardíacas derechas, hidrops fetal y falla cardíaca.^{6,7}

Es conocido que las hormonas tiroideas tienen efectos directos e indirectos sobre la función cardíaca. La triyodotironina (T3) es la forma activa de la hormona tiroidea y ejerce diversas acciones sobre el miocardiocito, como una mayor fusión de las cadenas alfa-miosina, activación de ATP-asa en el retículo sarcoplásmico, mayor activación de la bomba sodio-potasio, estimulación de receptores adrenérgicos B1, activación de la troponina I y del péptido natriurético auricular. Estos efectos contribuyen a un incremento en las demandas metabólicas del miocardio, dando como resultado final un aumento del cronotropismo cardíaco; es decir, taquicardia.^{8,9}

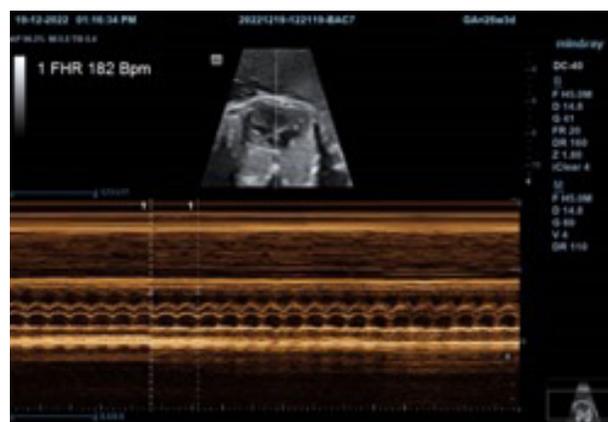
EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Ante la presencia de una FCF mayor a 160 lpm es importante determinar si se trata de una condición fisiológica (fiebre materna, trabajo de parto, uso de fármacos) o si se trata de un trastorno

del ritmo cardíaco. Ante esto, se cuenta con diversas herramientas de diagnóstico:

- Electrocardiograma (ECG): la realización de un ECG fetal es complicada por la dificultad de obtener una señal debido al bajo voltaje y los ruidos de fondo; además de la inclusión de la señal electrocardiográfica materna durante la valoración. Así en la actualidad la ecografía es la modalidad más accesible para la evaluación de las arritmias fetales.
- Ultrasonido Modo B: sirve para el diagnóstico de la arritmia, así como para evaluar la anatomía y función cardíaca y otros signos sistémicos en el feto como el hidrops.
- Ultrasonido Modo M: se utiliza para detectar el movimiento de las paredes auriculares y ventriculares, es de mucha utilidad para caracterizar la arritmia (Ver figura 2).
- Ultrasonido Modo Doppler Pulsado: La evaluación a través del Doppler mitro aórtico permite caracterizar el tipo de arritmia, medir el segmento AV y valorar la respuesta ventricular.^{10,11} (Ver figura 3).

Figura 2.



Valoración en modo M de la FCF de un producto con TSV. Nótese la taquicardia de 180 lpm.

TRATAMIENTO

Ante el hallazgo de una taquiarritmia fetal es importante su caracterización y la identificación de la causa subyacente para determinar si es necesario iniciar un tratamiento. En el contexto de una TSV fetal secundaria a hipertiroidismo, el abordaje terapéutico

Figura 3.



Doppler pulsado a nivel mitro-aórtico de un feto con diagnóstico de TSV. Nótese el patrón restrictivo y el acortamiento del segmento AV de tan solo 74 ms.

se enfocará en la cardioversión farmacológica a ritmo sinusal por vía transplacentaria y en algunas ocasiones la administración de glucocorticoides.

El objetivo primario del tratamiento farmacológico transplacentario de la TSV es la cardioversión a ritmo sinusal o, en su defecto, la reducción de la frecuencia cardíaca fetal para disminuir el riesgo de falla cardíaca e hidrops y así evitar la prematuridad.

No existe un consenso sobre la droga de elección pero existen muy pocas contraindicaciones para su uso. Los fármacos más usados son sotalol, flecainida y digoxina. Todos tienen la capacidad de revertir a ritmo sinusal con una baja tasa de efectos adversos a la madre siempre y cuando no haya aparecido hidrops fetal.¹²⁻¹⁴

FÁRMACOS DE PRIMERA LÍNEA

Actualmente existe suficiente evidencia que demuestra buenos resultados con el uso de sotalol y flecainida. En un metaanálisis de 21 estudios de tratamiento transplacentario ambos fármacos demostraron ser más efectivos que la digoxina para la conversión de cualquier tipo de taquicardia fetal hacia un ritmo sinusal; además se ha demostrado que tanto el sotalol como la flecainida tienen un mejor efecto en los fetos hidróticos que la digoxina.¹³

Tanto el sotalol como la flecainida pueden ser arritmogénicos por lo que es importante contar con una evaluación cardiovascular materna previo a su administración. La flecainida (100 mg tableta)

puede usarse a una dosis inicial de 100 mg tres veces al día por vía oral, mientras que el sotalol (80 mg tableta) se usa a dosis de 80 mg tres veces al día por vía oral como dosis inicial. Debe realizarse una valoración materno-fetal cada 12-24 horas incluyendo ECG, monitoreo materno, ecocardiograma fetal, prueba no estresante y valoración de movimientos fetales. Ambos fármacos logran cardioversión a ritmo sinusal en las primeras 48 horas y hasta una semana posterior a iniciar su administración. De lograr la cardioversión, debe evaluarse en conjunto con neonatología y cardiología fetal la decisión de suspender la terapia al término del embarazo.¹⁴⁻¹⁷

FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA

Si la función renal y cardiovascular materna es adecuada, se administra digoxina (0.25 mg tableta) a dosis de 0.5 mg como dosis inicial seguido de 0.25 mg cada 8 horas hasta llegar a 1-2 mg en 24 horas (dosis de carga), posteriormente se hace una medición de niveles séricos que deberán ser de 1-2 ng/mL para lograr un adecuado paso transplacentario. Debe valorarse la función cardíaca materna y el ecocardiograma fetal cada 3-5 días.^{18,19} Si se logra estabilizar la taquicardia fetal, el ECG materno es normal y los niveles séricos se han alcanzado, es razonable reducir la dosis de digoxina a 0.25 mg dos veces al día. Cuando el feto está hidrótico es menos probable que haya respuesta a una dosis habitual de digoxina, por lo que podría usarse mayores dosis de digoxina o administrarla por vía intramuscular al feto. Sin embargo, existen amplias variaciones sobre estas recomendaciones.²⁰

PAPEL DE LOS CORTICOIDES

El mecanismo de acción de los glucocorticoides en prevenir la tirotoxicosis (materna y fetal) en la enfermedad de Graves no está del todo claro. Sin embargo, se ha demostrado que existe una respuesta más rápida a la acción de las drogas anti-tiroideas, presuntamente por coadyuvar en la inhibición de la conversión periférica de T4 a T3. No está claro si el uso de glucocorticoides modula la respuesta de los receptores de TSH ante el estímulo mediado por los anticuerpos TRAB.²¹

SEGUIMIENTO DE LA GESTACIÓN

El tratamiento durante la gestación con drogas anti tiroideas como el metimazol (que puede cruzar la placenta), debería ser

capaz de mantener una función tiroidea normal tanto para la madre como para el feto. Una combinación entre parámetros fetales (ritmo cardíaco, apareamiento de bocio, madurez ósea) y maternos (titulación de anticuerpos, síntomas de hipertiroidismo) deberían ser monitorizados durante todo el embarazo por un equipo multidisciplinario que incluya al obstetra, especialistas en medicina materno fetal, endocrinología y neonatología. La búsqueda de anticuerpos antitiroideos maternos debería realizarse al inicio de la gestación en toda paciente con enfermedad de Graves o con antecedentes de esta condición, ya sea que estén eutiroides o con disfunción tiroidea. De ser normales, estos se deberían titular nuevamente alrededor de la semana 20-24 de gestación y si exceden al menos 3 veces el límite superior de la normalidad iniciar monitorización fetal constante. Es importante la valoración de la tiroides fetal por ecografía, así como la evaluación cardíaca básica del feto.²²⁻²⁴

Los productos de madres con enfermedad de Graves en quienes no se hayan identificado anticuerpos antitiroideos en la segunda mitad de la gestación, podrían someterse a valoración por cordocentesis en búsqueda de anticuerpos en sangre fetal y de estar negativos podrían darse de alta sin ningún seguimiento adicional. Sin embargo, la tirotoxicosis podría desarrollarse en los primeros días a semanas del periodo neonatal ya que los títulos de anticuerpos pueden elevarse en el suero de las gestantes en el último trimestre del embarazo.^{23,24}

REFERENCIAS

- Mongioli M, Pipitone S. Supraventricular tachycardia in fetus: how can we treat? *Curr Pharm Des.* 2008;14:736-42.
- Jaeggi ET, Nii M. Fetal brady and tachyarrhythmias: new and accepted diagnostic and treatment methods. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005;10:504.
- van Engelen AD, Weijtens O, Brenner JI, Kleinman CS, Copel JA, Stoutenbeek P, et al. Management outcome and follow-up of fetal tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:1371-5.
- Texter KM, Kertesz NJ, Friedman RA, Fenrich AL Jr. Atrial flutter in infants. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1040-6.
- Banigé M, Estellat C, Biran V, Desfrere L, Champion V, Benachi A, et al. Study of the Factors Leading to Fetal and Neonatal Dysthyroidism in Children of Patients With Graves Disease. *J Endocr Soc.* 2017;1:751-61.
- León MC. Hyperthyroidism in pregnancy. Newborn of mother with Graves disease. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2014;5:35-40.
- Kazakou P, Theodora M, Kanaka-Gantenbein C, Zapanti E, Bouza H, Petropoulou C, et al. Fetal hyperthyroidism associated with maternal thyroid autoantibodies: A case report. *Case Rep Womens Health.* 2018;20:e00081.
- Ertek S, Cicero AF. Hyperthyroidism and cardiovascular complications: a narrative review on the basis of pathophysiology. *Arch Med Sci.* 2013;9:944-52.
- Zimmerman D. Fetal and neonatal hyperthyroidism. *Thyroid.* 1999;9:727-33.
- Kleinman CS, Nehgme RA. Cardiac arrhythmias in the human fetus. *Pediatr Cardiol.* 2004;25:234-51.
- Krapp M, Kohl T, Simpson JM, Sharland GK, Katalinic A, Gembruch U. Review of diagnosis, treatment, and outcome of fetal atrial flutter compared with supraventricular tachycardia. *Heart.* 2003;89:913-7.
- Yuan SM. Fetal arrhythmias: Surveillance and management. *Hellenic J Cardiol.* 2019;60:72-81.
- Hill GD, Kovach JR. Transplacental treatment of fetal tachycardia: A systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2017;37:1076.

14. Van den Heuvel F, Bink-Boelkens MT, du Marchie Sarvaas GJ, Berger RM. Drug management of fetal tachyarrhythmias: are we ready for a systematic and evidence-based approach? *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008;31:S54-7.
15. Vigneswaran TV, Callaghan N, Andrews RE, Miller O, Rosenthal E, Sharland GK, et al. Correlation of maternal flecainide concentrations and therapeutic effect in fetal supraventricular tachycardia. *Heart Rhythm.* 2014;11:2047-53.
16. Cuneo B, Benson D. Use of maternal flecainide concentration in management of fetal supraventricular tachycardia: a step in the right direction. *Heart Rhythm.* 2014;11:2054-5.
17. Jaeggi ET, Carvalho JS, De Groot E, Api O, Clur SA, Rammeloo L, et al. Comparison of transplacental treatment of fetal supraventricular tachyarrhythmias with digoxin, flecainide, and sotalol: results of a nonrandomized multicenter study. *Circulation.* 2011;124:1747-54.
18. Merriman JB, Gonzalez JM, Rychik J, Ural SH. Can digoxin and sotalol therapy for fetal supraventricular tachycardia and hydrops be successful? A case report. *J Reprod Med.* 2008;53:357-9.
19. Zhou K, Hua Y, Zhu Q, Liu H, Yang S, Zhou R, et al. Transplacental digoxin therapy for fetal tachyarrhythmia with multiple evaluation systems. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24:1378-83.
20. Parilla BV, Strasburger JF, Socol ML. Fetal supraventricular tachycardia complicated by hydrops fetalis: a role for direct fetal intramuscular therapy. *Am J Perinatol.* 1996;13:483-6.
21. Marx H, Amin P, Lazarus JH. Hyperthyroidism and pregnancy. *BMJ.* 2008;336:663-7.
22. Léger J, Carel JC. Diagnosis and management of hyperthyroidism from prenatal life to adolescence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32:373-86.
23. Hume R, Simpson J, Delahunty C, van Toor H, Wu SY, Williams FL, et al. Human fetal and cord serum thyroid hormones: developmental trends and interrelationships. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4097-103.
24. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2543-65.