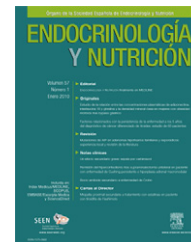




ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

www.elsevier.es/endo



EDITORIAL

Disfunción tiroidea subclínica en la gestación

Subclinical thyroid dysfunction in pregnancy

Frederic Tortosa

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

Recibido el 16 de mayo de 2011; aceptado el 30 de mayo de 2011

Una función tiroidea normal es esencial para asegurar la gestación y parto a término normales^{1,2}. Las alteraciones tiroideas subclínicas (hipertiroidismo o hipotiroidismo subclínico) constituyen las anomalías funcionales tiroideas más comunes en gestantes y que tienen evidentes repercusiones clínicas tanto para el feto como para la madre^{3,4}. De ahí la importancia de su detección precoz mediante evaluación de la función tiroidea durante el primer trimestre de gestación e incluso en estado pregestacional⁵. Especialmente indicada está su detección en casos de riesgo como son antecedentes personales o familiares de enfermedad tiroidea, bocio, anticuerpos antitiroideos positivos, signos o síntomas sugestivos de disfunción tiroidea, diabetes mellitus tipo 1 u otras enfermedades autoinmunitarias, irradiación cervical previa, infertilidad y antecedentes de abortos o partos pretérmino previos⁵.

La disfunción tiroidea subclínica atañe a dos trastornos detectables únicamente mediante análisis de laboratorio. En población no gestante, la exploración física no es suficientemente resolutive como para poder identificar la disfunción tiroidea subclínica en casos aislados. Se requiere grupos de pacientes subdivididos según intensidad de la disfunción (según concentraciones de tirotrópica (TSH)) para demostrar diferencias estadísticas significativas en el grupo más manifiesto de disfunción tiroidea⁶ o bien, grandes grupos con un número elevado de participantes⁷. Otro aspecto es si, después de demostrarse diferencias estadísticas significativas, éstas tienen relevancia clínica y por consiguiente una

consecuencia práctica real o en definitiva son clínicamente relevantes.

Es por ello por lo que los progresos recientes en la determinación de la TSH sérica, con mayor sensibilidad, han permitido mejorar el conocimiento del estado funcional tiroideo, pasando a ser la determinación de la TSH el mejor parámetro con este fin, incluso durante la gestación⁸.

En efecto, mucho han mejorado los procedimientos para la determinación de la TSH desde la primera generación que se inició en 1965 y que se mantuvo hasta 1985, basada en el radioinmunoanálisis. Esta técnica adolecía de la sensibilidad necesaria para detectar el límite inferior de referencia de normalidad (0,4 mUI/l) y utilizaba anticuerpos policlonales que tenían reacción cruzada con la hormona coriogonadotrópica humana (hCG). La segunda generación, introducida en la década de los 80 y basada en métodos inmunométricos, sustituyó al radioinmunoanálisis rápidamente, al tener mayor sensibilidad (0,1 mUI/l) y por detectar las concentraciones más bajas de TSH propias del hipertiroidismo. La tercera generación, también basada en el procedimiento inmunométrico pero con una sensibilidad aún mayor, con un límite inferior de 0,01 mUI/l, se ha implantado como el método de elección en la actualidad⁸. Este método inmunométrico de tercera generación tampoco presenta reacción cruzada con la hCG y a su vez permite discriminar las concentraciones séricas más bajas de TSH que acontecen con frecuencia en el primer trimestre de la gestación⁹.

En la actualidad persiste una controversia considerable para establecer los valores de referencia de la TSH en población no gestante, especialmente para el valor superior¹⁰. Parece aceptarse de forma unánime que el límite inferior

Correo electrónico: ftortosa@vhebron.net

de referencia de normalidad se sitúa entre 0,3 y 0,4 mUI/l, mostrando una amplia oscilación el límite superior, desde 2,1 mUI/l para unos, hasta 7,5 mUI/l para otros¹¹. Esta amplia variabilidad hay que atribuirla a aspectos demográficos de la población como sexo, edad, raza, aporte de yodo, inclusión o no de autoinmunidad positiva y, finalmente, a las características específicas propias de los diferentes métodos inmunométricos que determinan diferentes isoformas circulantes de TSH¹².

Las guías clínicas internacionales⁵ recomiendan determinar la TSH antes de la gestación en aquellas mujeres con hipotiroidismo conocido y en tratamiento con tiroxina para ajustar la dosis y conseguir unas concentraciones de TSH igual o inferiores a 2,5 mUI/l. En gestantes, las concentraciones de TSH deberían mantenerse por debajo de 2,5 mUI/l durante el primer trimestre y por debajo de 3 mUI/l en el segundo y tercer trimestre. Para conseguir estas concentraciones de TSH se requiere pues ajustar la dosis de tiroxina en este sentido o iniciar tratamiento sustitutivo en aquellas gestantes con valores de TSH superiores a los descritos anteriormente.

Dos son los cambios hormonales más destacables que acontecen durante la gestación y que repercuten sobre el funcionalismo tiroideo. Por un lado, hay un aumento de las concentraciones séricas de la proteína transportadora de hormonas tiroideas (TBG) y, por otro lado, hay un aumento de la concentración sérica de la hCG¹³.

La TBG se eleva hasta el doble durante la gestación debido a que los estrógenos estimulan su síntesis y paralelamente se reduce su aclaramiento renal por cambios en su glucosilación. Esta situación comporta una elevación sérica de la T4 total sobre la semana 10 de la gestación; elevación que se mantiene hasta el momento del parto.

La hCG, justo tras la fecundación del óvulo, aumenta sus concentraciones séricas, alcanzando un máximo a las 10-12 semanas de gestación. Esta hormona tiene un ligero efecto estimulador del receptor de la TSH por su homología estructural con la TSH. Durante este periodo, las concentraciones séricas de T₄ y T₃ libres se incrementan ligeramente, generalmente dentro de los límites de la normalidad y, de forma concomitante, se reducen las de TSH, siendo los valores de TSH durante el primer trimestre de la gestación inferiores a las concentraciones de las no gestantes. El descenso de TSH se correlaciona inversamente con la elevación de la hCG y con las concentraciones de T₄ libre. Durante la segunda mitad de la gestación, las concentraciones de TSH retornan progresivamente a las normales pregestacionales y permanecen estables, a menos que no exista un aporte de yodo insuficiente o un proceso autoinmunitario tiroideo intercurrente. En estos casos, las concentraciones de TSH se incrementan progresivamente, llegando a superar incluso el límite superior de normalidad¹⁴.

Estos cambios de las concentraciones de TSH durante la gestación han sugerido la necesidad de definir los valores de referencia específicos para cada trimestre de gestación, que a su vez y con la finalidad de eliminar las variables demográficas citadas con anterioridad (diferencias étnicas y grado de yodación de una región dada) deberían ser para una zona geográfica concreta. Es decir, los valores de referencia durante la gestación no sólo deberían ser trimestre específicos, sino también geográfico específicos. Incluso así, esta

solución no parece ser la definitiva, pues no se halla exenta de inconvenientes. Para confeccionar valores de referencia trimestrales se utilizan, generalmente, grupos pequeños de participantes con el riesgo inherente de poder incluir algún valor extremo, bajo o alto, que condiciona los valores de referencia finales. Así, si se incluye algún caso con anticuerpos antiperoxidasa positivos, que suelen tener concentraciones de TSH más elevadas, condiciona el valor de referencia superior y por el contrario, si se incluyen mujeres con embarazos gemelares o con hiperemesis gravídica, que típicamente tienen concentraciones de TSH más bajas, el valor de referencia inferior puede verse, asimismo, afectado. Por consiguiente, incluso controlando estrictamente las variables citadas con anterioridad, se obtendrán valores de referencia de TSH diferentes por las características específicas propias de los diversos métodos inmunométricos que cuantifican diferentes isoformas circulantes de TSH.

Durante la gestación se produce, asimismo, un aumento del volumen del tiroides por hiperplasia glandular y la producción de hormonas tiroideas se incrementa hasta un 50% en relación con la del estado pregestacional para poder satisfacer las necesidades propias de este estado. Este incremento de la producción de hormonas tiroideas junto con el aumento del aclaramiento renal de yodo, por la elevación fisiológica del filtrado glomerular que acontece durante la gestación, justifican el aumento de los requerimientos de ingesta de yodo durante este periodo. Las recomendaciones de la OMS son de 250 mcg/día durante la gestación y 300 mcg/día durante la lactancia¹⁵. Cabe indicarse que 100 mcg de tiroxina aportan únicamente 65,3 mcg de yodo, por lo que pacientes tratadas con tiroxina requerirán igualmente un aporte adicional de yodo durante la gestación y lactancia para alcanzar los objetivos recomendados.

Es cierto que un déficit crónico de yodo eleva la concentración de TSH, manteniéndose entre de los valores de referencia de normalidad en casos de déficits ligeros y llegando a mostrar un patrón típico de hipotiroidismo subclínico o manifiesto en casos moderados y graves¹⁶. No obstante, también es cierto que el tiroides materno durante la gestación es capaz de adaptarse a estos estados de déficit ligero o moderado de yodo para satisfacer el aumento de requerimientos propios de la gestación¹⁷, siendo la determinación de TSH de poca utilidad para conocer el grado de yododeficiencia durante la gestación. La expresión clínica del déficit de yodo tiene una gran variabilidad interindividual incluso en áreas endémicas al ser multifactorial, pues intervienen factores alimentarios, ambientales y genéticos. Por consiguiente y con la finalidad de alcanzar las recomendaciones de Organismos Internacionales como la OMS y el IOM (*Institut of Medicine* de EE.UU.) en lo que se refiere al aporte de yodo durante la gestación en países en los que no hay un programa de yodación universal de la sal, la suplementación con yodo debería iniciarse incluso meses antes de la gestación y mantenerse hasta finalizar la lactación.

Estudios recientes¹⁸ han localizado expresión de la proteína transportadora de yodo (NIS) a nivel de la membrana apical de enterocitos de intestino delgado de rata y ratón, indicando que NIS no sólo transporta yodo a nivel tiroideo, sino que sería crucial en el proceso de absorción del yodo en el intestino. Si se confirmase este hecho en humanos, la absorción intestinal de yodo será una nueva variable a tener

en cuenta al valorar el metabolismo del yodo en el hombre. Esta circunstancia podría tener un especial interés en sujetos y gestantes con antecedentes de cirugía bariátrica derivativa previa.

En definitiva, la determinación de la TSH durante la gestación es necesaria para identificar disfunciones tiroideas manifiestas o subclínicas, si bien para una interpretación correcta de los resultados se requiere un buen conocimiento de las características demográficas de la población, del grado de yodación y suplementación, del método utilizado (sensibilidad, especificidad y valores de referencia) así como de los diversos cambios hormonales que acontecen durante la gestación.

Bibliografía

1. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and reproductive health. *Endocr Rev.* 2010;31:702–55.
2. Männistö T, Väärämäki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1084–94.
3. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2005;105:239–45.
4. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2006;107:337–41.
5. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot UT, Glinoe D, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92 Suppl 8:S1–47.
6. Staub JJ, Althaus B, Engler H, Ryff A, Trabucco P, Marquardt K, et al. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: Effect on thyrotropin, prolactin and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am J Med.* 1992;92:631–42.
7. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Int Med.* 2000;160:526–34.
8. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devoix B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory medicine practice guidelines: Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid.* 2003;13:3–126.
9. Dashe JS, Casey BM, Wells CE, McIntire DD, Byrd EW, Leveno KJ, et al. Thyroid-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: importance of gestational age-specific reference ranges. *Obstet Gynecol.* 2005;106:753–7.
10. Wartofsky L, Dickey RA. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;5483–8.
11. Galofré JC, Davies TF. Thyroid dysfunction in pregnancy. *Endocrinol Nutr.* 2007;54:535–46.
12. Emerson CH. Circulating thyroid stimulating hormones: why, when, and what to measure. *Thyroid.* 2009;19:1–3.
13. Galofré Ferrater JC, Corrales Hernandez JJ, Pérez Corral B, Cantón Blanco A, Alonso Pedrol N, Pérez Pérez A, et al. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la disfunción tiroidea subclínica en la gestación. *Endocrinol Nutr.* 2009;56:85–91.
14. Corrales Hernandez JJ, Alonso Pedrol N, Cantón Blanco A, Galofré Ferrater JC, Pérez Pérez A, Lajo Morales T, et al. Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de la disfunción tiroidea subclínica. *Endocrinol Nutr.* 2007;54:44–52.
15. Delange F. Optimal iodine nutrition during pregnancy, lactation and neonatal period. *Int J Endocrinol Metab.* 2004;2:1–12.
16. Zimmermann MB, Jooste PL, Mabapa NS, Schoeman S, Biebinger R, Mushaphi LF, et al. Vitamin A supplementation in iodine-deficient African children decreases TSH stimulation of the thyroid and reduces the goiter rate. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:1040–4.
17. Zimmermann MB. Iodine deficiency in pregnancy and the effects of maternal iodine supplementation on the offspring: a review. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:668S–72S.
18. Nicola JP, Basquin C, Portulano C, Reyna-Neyra A, Paroder M, Carrasco N, et al. The Na⁺/I⁻ symporter (NIS) mediates active iodide uptake in the intestine. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2009;296:C654–62.