



VI

CONGRESO LATINOAMERICANO DE BIOQUÍMICA CLÍNICA

II

CONGRESO INTERNACIONAL DEL COLEGIO NACIONAL DE BACTERIOLOGÍA

¡El riesgo es que te quieras quedar!

Cartagena, Colombia 3 al 6 OCTUBRE 2024



Disfunción tiroidea en el embarazo

Guillermo Velasco de Cos Hospital clínico universitario de Valladolid (España)



TABLE 1. EVOLUTION OF THYROID TESTS 1958–2021

<i>Test</i>	<i>Development</i>	<i>Reference</i>	<i>Year</i>
TT4 (estimate)	Measurement of protein-bound iodine	3	1958
Thyroxine binding globulin (estimate)	¹³¹ I-T3 resin uptake	6	1963
TSH (1st generation)	RIA (sensitivity ~ 1.0 mIU/L)	7	1965
fT4 (estimate)	¹³¹ I-T4+equilibrium dialysis+MgSO ₄	8	1966
fT4 index	TT4+T3 resin uptake	9	1970
TRH stimulation	TRH-TSH (1st generation) testing	10	1972
TT4 and TT3	RIA methods	11–13	1970, 1971
fT4 and fT3 (estimates)	Analog and two-step immunoassays	14	1983
TSH (2nd generation)	Manual IRMA (functional sensitivity (0.1 mIU/L)	15	1986
TSH (3rd generation)	Manual ICMA (functional sensitivity (0.01 mIU/L)	16	1990
TT4	Isotope dilution/GC/TMS	17	1994
TT3	Isotope dilution/GC/TMS	18	1999
fT4 (direct)	Automated random access ICMA instruments	19–21	1988–2007
fT4 and fT3	Equilibrium dialysis/isotope dilution - liquid chromatography - tandem mass spectrometry (LC-TMS) reference method	21	2007
TSH (3rd generation)	Automated random access ICMA instruments	22	2017

Van Uytfanghe K, Ehrenkranz J, Halsall D, Hoff K, Loh TP, Spencer CA, Köhrle J. Thyroid Stimulating Hormone and Thyroid Hormones (Triiodothyronine and Thyroxine): An American Thyroid Association-Commissioned Review of Current Clinical and Laboratory Status. *Thyroid*. 2023

Los primeros test de TSH por inmunoensayo surgieron en los años 60, las prestaciones analíticas únicamente permitían utilizar la técnica para el diagnóstico del hipotiroidismo primario.

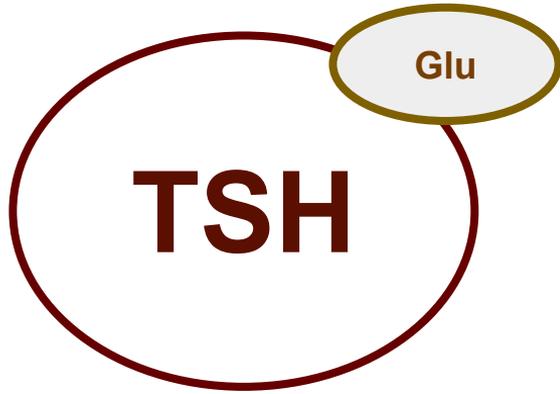
La “calidad” de los ensayos para TSH se determinaba como la capacidad de distinguir a los pacientes eutiroideos de los hipertiroideos. El desarrollo de las prestaciones analíticas permitió eliminar de la práctica clínica las pruebas de estimulación con TRH de forma rutinaria.

El principal desafío en la actualidad es la distinción entre las formas inactivas de TSH (Hipo de origen central) y las biologicamente funcionales (Hipo primario)

El desarrollo de los inmunoensayos para la determinación de hormonas tiroideas libres comenzó en los años 60, no se consiguió un método clínicamente viable hasta los 80.

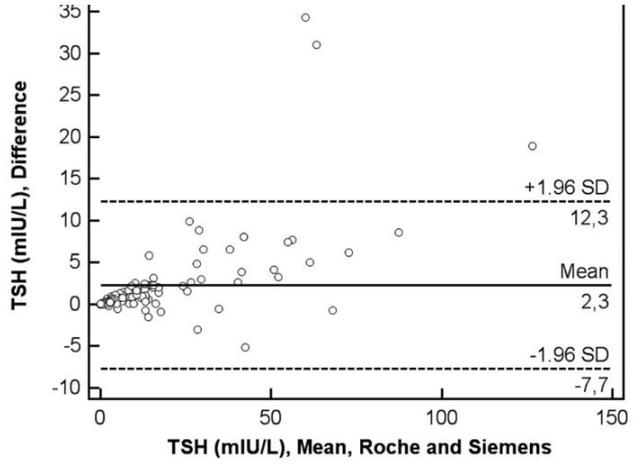
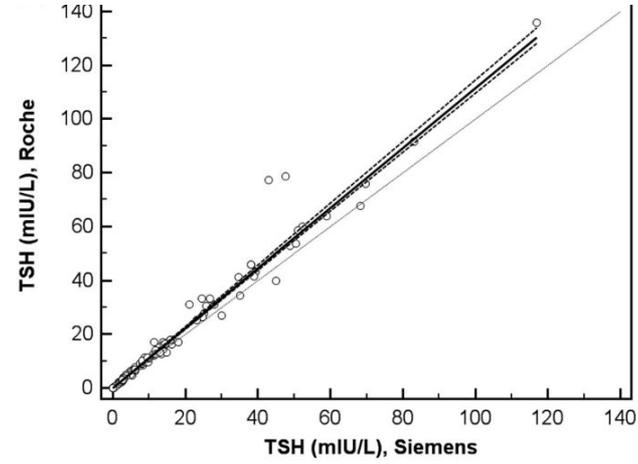
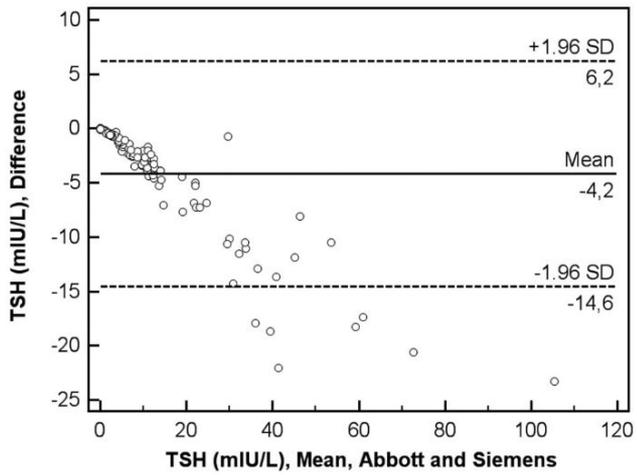
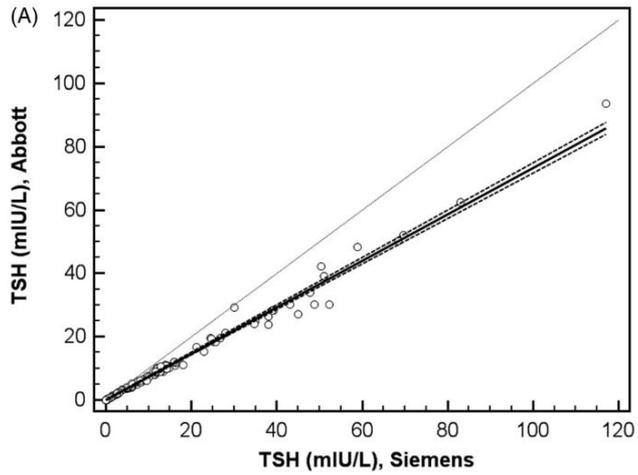
La estandarización de la TSH

WHO IRP 80/558 or 81/565

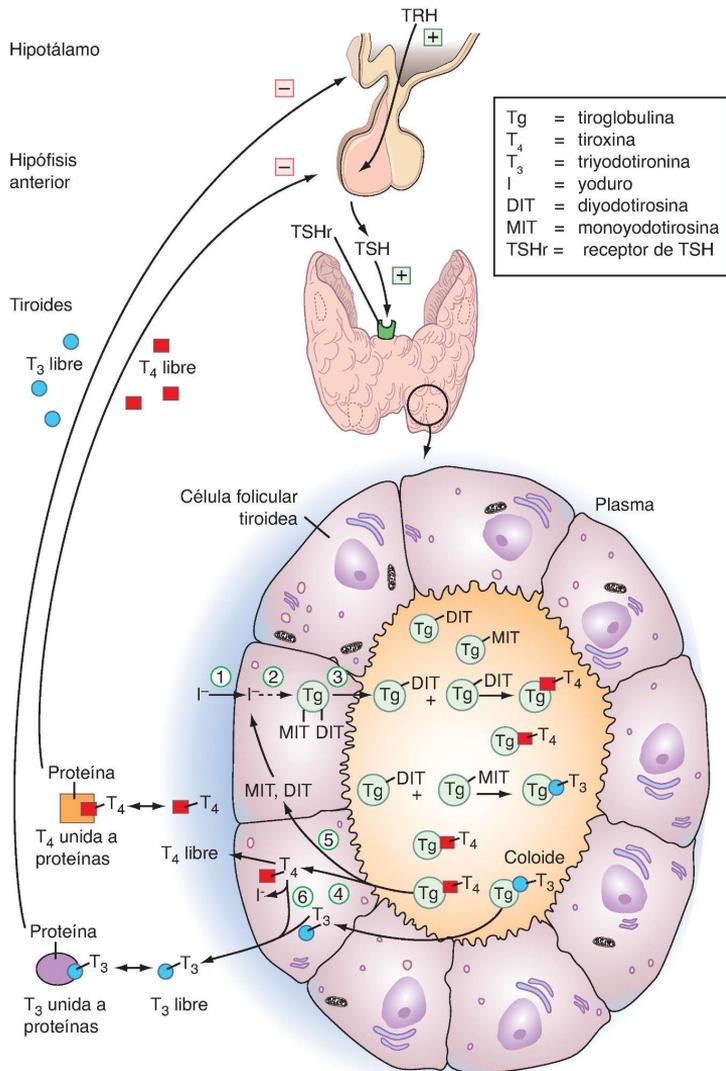


Procede de cadáveres con patrones de glicosilación diferentes a los séricos

Necesidad de un nuevo estándar que contemple los distintos patrones, reclutamiento de donantes...



Debemos conocer bien la técnica que utilizamos para hacer la determinación



Globulina fijadora de tiroxina

Albúmina

Transtirretina

La fracción de T4 libre es tan solo un 0.03% de la T4 total. Esto hace a la hormona libre una determinación más interesante pero muy condicionada por la metodología empleada.

La determinación de hormonas tiroideas libres

Métodos directos

Diálisis de equilibrio/ultrafiltración
Espectrometría de Masas

No aplicable en la clínica

Métodos indirectos

Se asume que el equilibrio de unión hormona-proteína no se modifica durante el análisis

Aplicable en la clínica

La T4 es demasiado pequeña como para poder realizar el análisis con un ELISA de tipo Sandwich, por ello la mayoría de laboratorios emplean métodos competitivos.

Dos tipos de inmunoensayos

Dos pasos

(RIA, Abbott, Beckman Coulter)

- 1º Utilizan un anticuerpo de fijación que se une a la T4 libre.
- 2º Lavado
- 3º Unión de un homólogo de T4 marcado al anticuerpo que no ha reaccionado

Una incubación

(Siemens y Snibe)

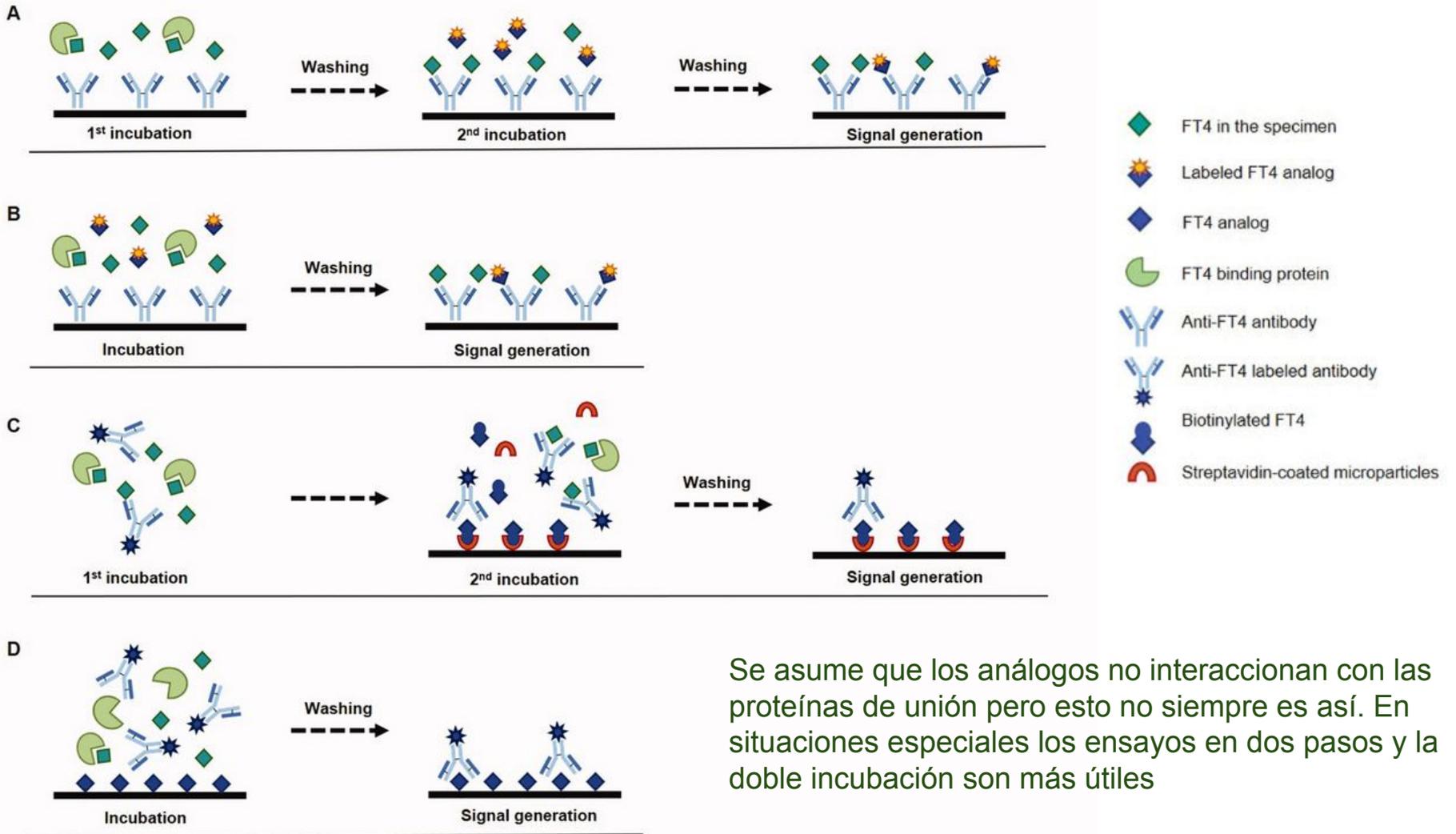
Se pone en contacto el análogo, el anticuerpo y el suero, tras el lavado se mide

Un paso

Dos incubaciones

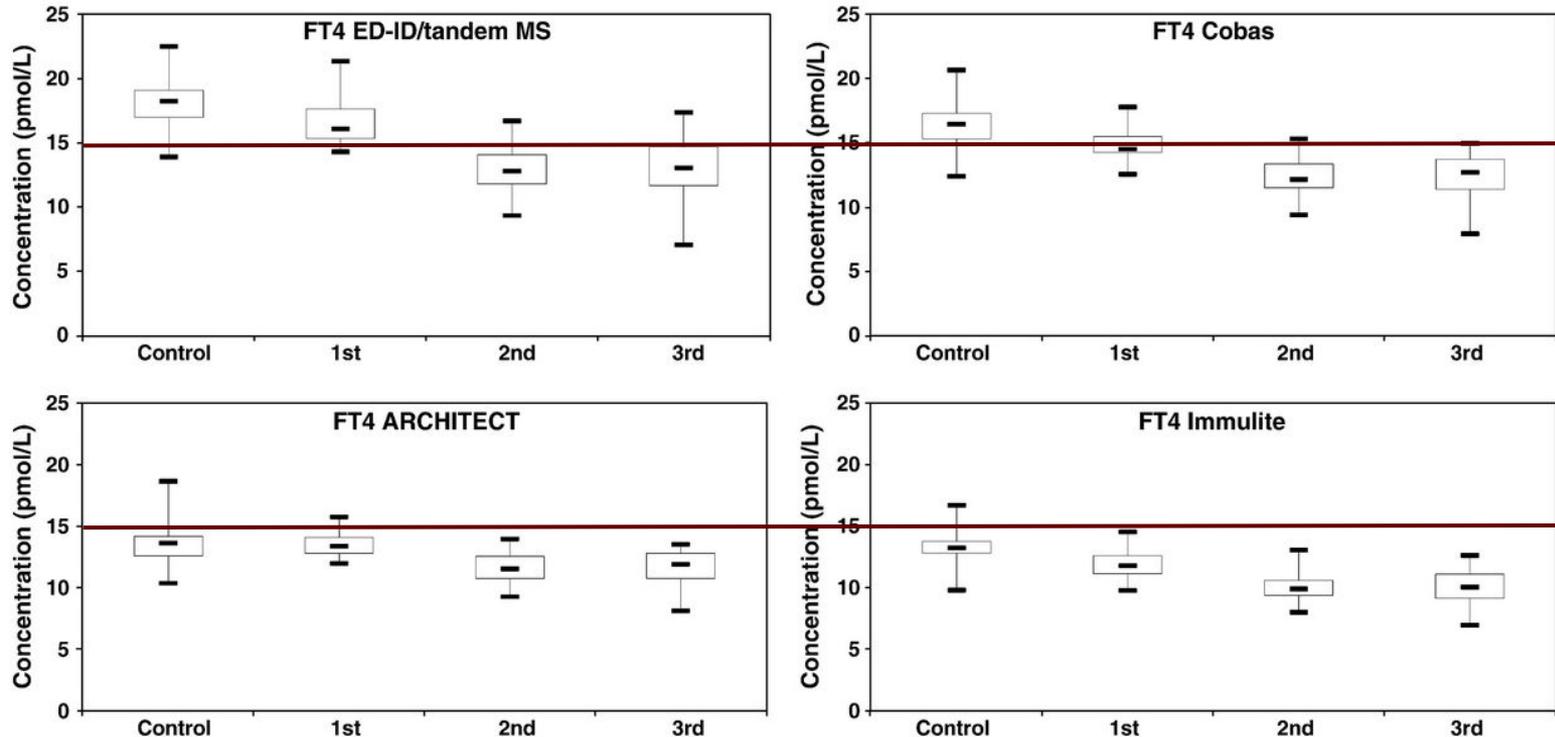
(Roche y Mindray)

1º Se pone en contacto el anticuerpo marcado con el suero y se incuba
2º Se enfrentan los anticuerpos a una FT4 biotinilada, solo se unen los que no se unieron a FT4



Se asume que los análogos no interactúan con las proteínas de unión pero esto no siempre es así. En situaciones especiales los ensayos en dos pasos y la doble incubación son más útiles

¿Son válidos los inmunoensayos a la hora de valorar la T4 libre en el embarazo?



La alternativa “no recomendada” por la ADA

Determinación de T4 total

Valorar cuando las prestaciones analíticas de nuestra técnica para T4 libre no sean suficientes

Es peor que la determinación de T4 libre porque durante el primer trimestre del embarazo es mas inestable (Variación de TGB) y porque la hormona libre correlaciona mejor con la patología.

Si se utiliza debe utilizarse el rango de T4 de población normal y a partir de la semana 7 incrementarlo en un 5%/semana, hasta llegar al 50% en la semana 16.

El “problema” de la T3 libre

La T3 total está en concentraciones más bajas que la T4 total

La T3 se une de forma más débil a las proteínas transportadoras y la fracción libre representa el 0.3% de la fracción total.

Las determinaciones de T3 libres son más susceptibles de sufrir interferencias por ácidos grasos libres o fármacos. La determinación de T3 libre aporta poco frente a la determinación de T3 total.

En el hipotirodismo tiene muy poca utilidad clínica, en el hipertiroidismo se eleva antes que la T4 y en ciertas situaciones puede ser útil frente a una TSH suprimida. En el embarazo no suele ser necesaria la determinación.

β HCG

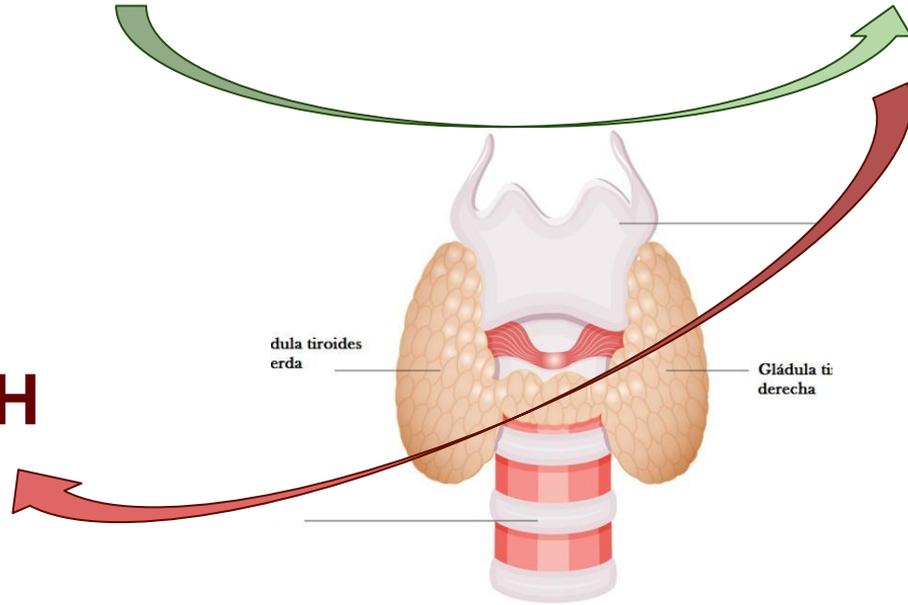
T4+T3

TSH

glándula tiroides
izquierda

Glándula ti
derecha

Con valores de β HCG superiores a 200000 UI/L puede producirse la supresión de TSH



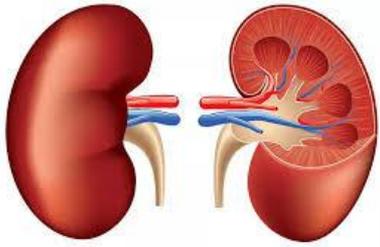
Incremento de estrógenos \Rightarrow Incremento de TBG \Rightarrow Incremento de T3 y T4 totales

Las concentraciones de TBG se multiplican por dos, en respuesta a este incremento la glándula incrementa la liberación de hormonas tiroideas para compensar, lo que hace que las concentraciones de hormonas totales se incrementen en un 50%* durante la primera mitad del embarazo.

Las hormonas libres no se ven afectadas

Hipertiroxinemia eutiroides

Publicaciones recientes parecen indicar que la elevación de las hormonas totales no sería tan marcada

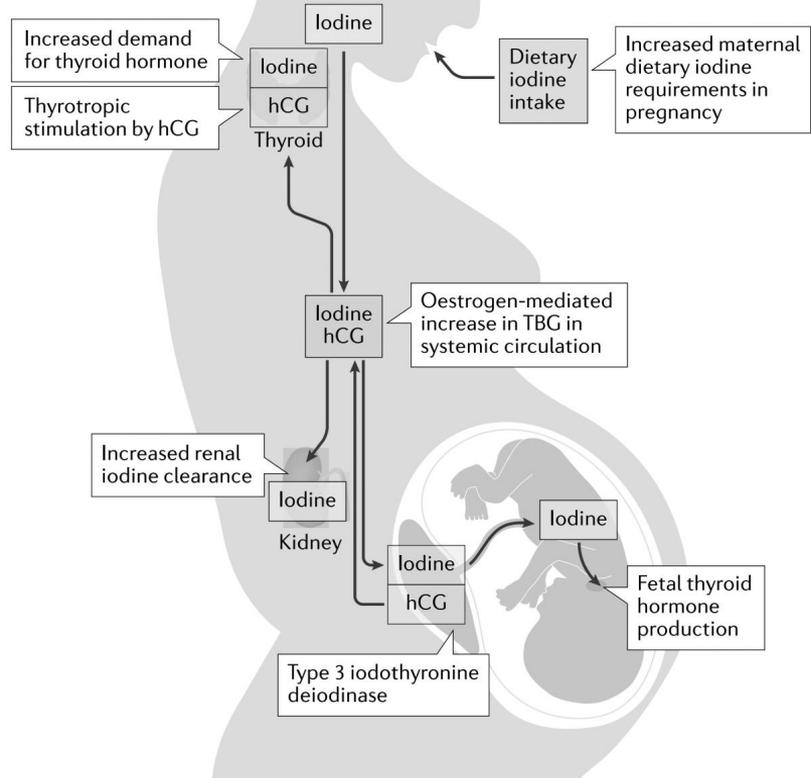


I

En la mujer embarazada se aumenta el consumo de yodo debido a la mayor síntesis de T4.

Además se incrementa el aclaramiento renal de yodo.

Hay que asegurar una ingesta diaria de 250 mcg durante el embarazo y la lactancia.



↓ TSH

↑ TSH



Déficit de yodo



Estudio de la función tiroidea en el embarazo

La asociación americana de tiroides recomienda la determinación de TSH para evaluar la función tiroidea.

Deben utilizarse rangos de referencia específicos por trimestre:

- TSH del primer trimestre: Reducir el límite bajo en 0.4 mUI/L y el límite alto en 0.5 mUI/L.
- TSH del segundo trimestre: 0,2 a 2,5 mUI/L.
- TSH del tercer trimestre: 0,3 a 3,0 mUI/L.

Valores de TSH entre 2.5 y 10 mUI/L si la T4l es normal pueden indicar un hipotiroidismo subclínico.

Hipertiroidismo durante el embarazo

Es poco frecuente, afecta al 0.3% de embarazos

Bioquímicamente se observa disminución de TSH y un incremento en T3 y T4 totales superior a 1.5 veces el rango de población sana.

Las formas más comunes son la mediada por β HCG y la enfermedad de Graves.

En el caso del hipertiroidismo por enfermedad de Graves se requiere un control estricto y se observa hipertiroidismo en hasta el 5% de los neonatos debido a que los anticuerpos atraviesan la placenta.



En enfermedad de Graves el ratio T3:T4 es mayor de 20/1

Manejo del embarazo en enfermedad de Graves

Debe informarse a la embarazada antes del embarazo, lo ideal es tratar con anti tiroideos previamente.

Los anti tiroideos son teratógenos en el primer trimestre, especialmente el metimazol.

Debe considerarse la tiroidectomía o el tratamiento con yodo radiactivo.

El título de anticuerpos debe ser estrechamente monitorizado, si es 3 veces superior al intervalo de referencia en la mitad de la gestación hay que estudiar la función tiroidea fetal.



Hipotiroidismo durante el embarazo

Las causas más comunes son la deficiencia de yodo y la tiroiditis de Hashimoto

Si las concentraciones de TSH exceden los 4.0 mU/L o el rango de referencia específico por trimestre debe determinarse la T4 libre.

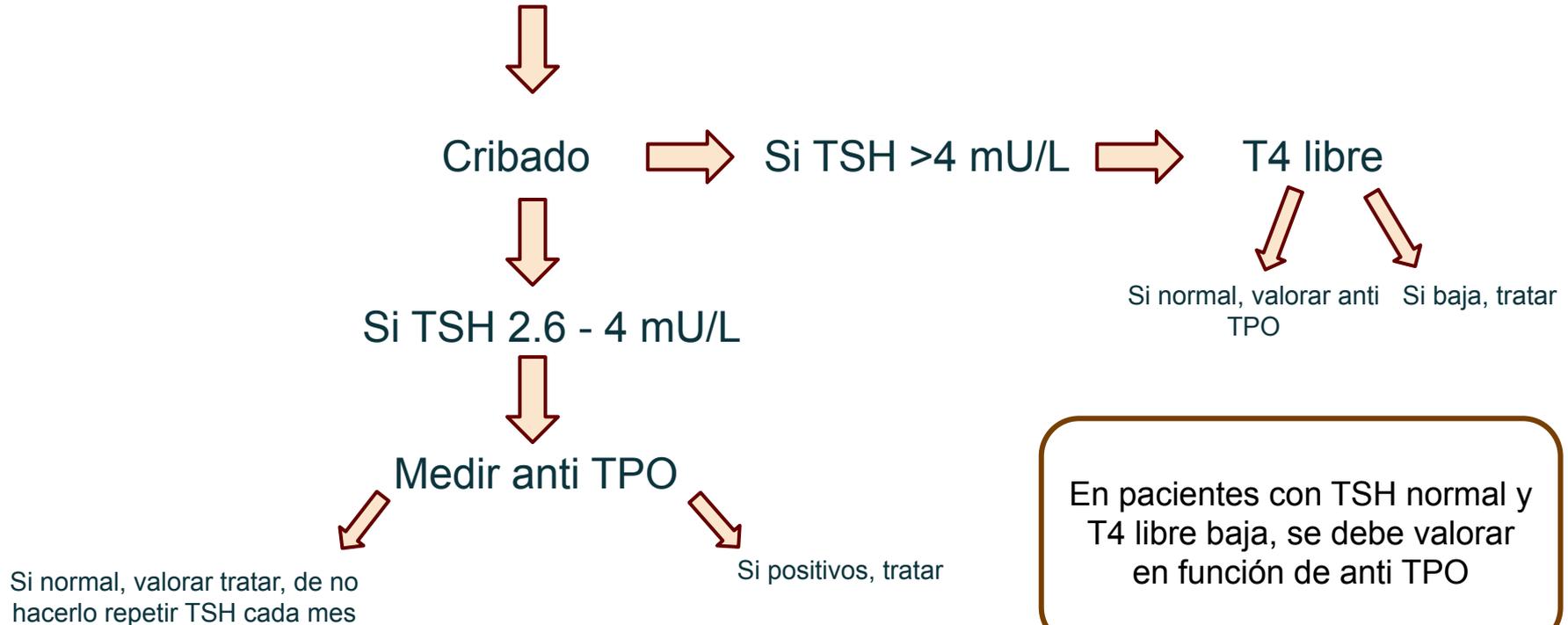
El screening es controvertido, no hacerlo pasaría por alto $\frac{1}{3}$ de los hipotiroidismos, sin embargo los estudios no encuentran mejoras en el término del embarazo cuando se realiza. Lo ideal es aplicar una estrategia dirigida.

Son criterios de riesgo:

- Antecedentes de disfunción tiroidea
- Síntomas o signos de disfunción tiroidea
- Presencia de bocio
- Positividad conocida de anticuerpos tiroideos
- Edad >30 años
- Antecedentes de diabetes mellitus tipo 1 u otra enfermedad autoinmune
- Antecedentes de radiación en cabeza o cuello o cirugía tiroidea previa
- Antecedentes familiares de enfermedad tiroidea autoinmune o disfunción tiroidea
- Presencia de obesidad mórbida (definida como IMC ≥ 40 kg/m²)
- Uso de amiodarona, litio o administración de agente de contraste intravenoso en los últimos 3 meses
- Dos o más embarazos previos
- Antecedentes de pérdida de embarazo, parto prematuro o infertilidad
- Residencia en una zona con deficiencia de yodo de moderada a grave

¿Qué debemos hacer?

Ante sospecha clínica, antecedentes, enfermedad autoinmune...



¿Se debe tratar?

Laboratory data	ATA guidelines ⁶	ACOC guidelines ¹³
TPO antibody-negative and TSH >10 mIU/l	Treat with levothyroxine	Treat with levothyroxine only if free T ₄ is low
TPO antibody-positive and TSH greater than the pregnancy-specific range (or >4 mIU/l)	Treat with levothyroxine	Treat with levothyroxine only if free T ₄ is low
TPO antibody-positive and TSH >2.5 mIU/l but less than the pregnancy-specific reference range (or <4 mIU/l)	Consider treatment with levothyroxine	No treatment
TPO antibody-negative and TSH greater than the pregnancy-specific range (or >4 mIU/l) but <10 mIU/l	Consider treatment with levothyroxine	Treat with levothyroxine only if free T ₄ is low
Isolated hypothyroxinaemia	No treatment	Not discussed

Nódulos tiroideos durante el embarazo

La prevalencia oscila entre el 3 y el 29% en función de la ingesta de yodo.

En la mayoría de casos se trata de nódulos no funcionantes

Debe estudiarse la TSH

Si la TSH disminuye por debajo del rango específico y se sospecha de un nódulo hiperfuncionante debe realizarse punción con aguja fina y estudio.

En la mayoría de casos se intenta posponer el tratamiento hasta pasado el parto

Disfunción tiroidea postparto

Tiroiditis postparto

Se produce entre el 1 - 17% de los embarazos, dependiendo de la población.

Mayor riesgo en diabéticas, episodios previos y enfermedades autoinmunes.

Puede producirse hipotiroidismo con TSH baja durante días debido a la supresión posterior al hipertiroidismo.

Elevación de anti TPO

Enfermedad de Graves

Hipertiroidismo con anticuerpos anti receptor de TSH

Programas de detección selectiva del hipotiroidismo neonatal

La prevalencia del hipotiroidismo en los recién nacidos se estima entre 1 de cada 3.000 y 1 de cada 5.000

El cribado se realiza a los dos días de vida, salvo excepciones

Hay tres estrategias:

T₄ y TSH

T4 + TSH si resultado anómalo

TSH+T4 si resultado anómalo

La TSH es la prueba de elección en el cribado neonatal

Los rangos de referencia deben adaptarse

Manufacturer/ analytical platform	Reference	Country	Age group	Sample size (No.)	FT4 Reference Intervals (2.5–97.5 percentile)
Abbott ARCHITECT System	Bailey et al. [211]	Canada	5–14 d	66	13.5–41.3
			15–29 d	55	8.7–32.5
	Bokulic et al. [218]	Croatia	30 d–11.9 m	270	11.4–21.9
			2–15 d	68	11.8–28.0
Beckman Coulter Dxl 800	Romero et al. [220]	Mexico	15 d–<12 m	54	11.3–18.9
			1 d–<1 m	47 (25 M; 22 F)	8.6–34.6 (8.4–30.6 M; 11.3–35.4 F)
			1 m–<6 m	76 (42 M; 34 F)	8.5–15.6 (7.8–15.4 M; 8.6–17.2 F)
	Karbasy et al. [212]	Canada	6–<12 m	52 (30 M; 22 F)	8.2–14.4 (8.1–12.1 M; 8.5–14.7 F)
			0–<20 d	80 (40 M; 40 F)	17.4–57.7
	Adeli et al. [209]	Canada	20 d–3 y		9.5–17.8
0–<20 d			40	17.4–57.7 [†]	
Jayasuriya et al. [229]	Australia	20 d–3 y	215	9.52–17.8 [†]	
		0–24 h	25	15.3–43.6	
		25–48 h	51	14.7–53.2	
		49–72 h	71	16.5–45.5	
		73–96 h	86	17.8–39.4	
		97–120 h	63	15.3–32.1	
		121–144 h	32	14.5–32.3	
		145–168 h	62	13.9–30.9	
Aktas et al. [234]	Turkey	4–7 d	482	18.66 ± 4.24 [‡]	
		8–14 d	131	16.73 ± 2.57	
		15–22 d	57	14.93 ± 2.83	
		23–30 d	87	14.28 ± 3.86	
Wong et al. [237]	Malaysia	14–21 d	513	11.1–21.0	
		22–30 d	66	10.1–19.6	
Roche Diagnostics Modular E170 cobas e 601 cobas e 602 Elecsys 1010	Turkey	Mutlu et al. [238]	1 d	29	15.4–33.6
		3 d	39	15.4–42.5	
		5 d	28	13.6–29.6	
		7 d	30	14.5–34.6	
		10 d	82	15.2–32.1	
		14 d	22	14.5–28.7	
		28 d	19	15.8–24.9	
Omuse et al. [236]	Kenya	1–7 d	552	13.6–34.8	
		8–15 d	145	13.5–30.2	
		15–20 d	465	14.2–24.8	
		23–30 d	167	13.3–23.4	
Siemens Healthineers Advia Centaur	Singapore	Loh et al. [223]	0–1.0 w	NS	19.9–46.6
		1.1–2.0 w		17.2–33.1	
		2.1–3.0 w		15.0–25.9	
		3.1–4.0 w		13.22–21.8	
		1.1–2.0 m		11.3–21.3	
		Strich et al. [224]	Israel	1 d–<1 m	47
1 m–<2 m	58	12.4–21.8			
2 m–<12 m	317	10.8–19.5			



Muchas gracias

AEFA

Asociación
Española del
Laboratorio
Clínico



www.congresocolabiocli.com





VI

CONGRESO LATINOAMERICANO DE BIOQUÍMICA CLÍNICA

II

CONGRESO INTERNACIONAL DEL COLEGIO NACIONAL DE BACTERIOLOGÍA

¡El riesgo es que te quieras quedar!

Cartagena, Colombia 3 al 6 OCTUBRE 2024

