

Función tiroidea durante el embarazo.

Thyroid Function in Pregnancy.

Autora: Dra. Irene Rosillo

Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas.

Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, 2000-Rosario República Argentina

eMail: ireneros@arnet.com.ar, irosillo@fbioyf.unr.edu.ar

Resumen:

Durante el embarazo ocurren cambios hormonales y cambios en las demandas metabólicas que tienen efectos complejos en la función tiroidea y alteran los parámetros tiroideos maternos.

El embarazo aumenta la demanda hormonal desde el inicio hasta el término, a esto contribuye:

- a. el aumento en la concentración de la globulina transportadora de hormonas tiroideas que exige mayor cantidad de hormona para su saturación.
- b. el pasaje transplacentario de hormonas tiroideas maternas al compartimiento fetal.
- c. los cambios en el metabolismo periférico de las hormonas tiroideas.

Deben conocerse los cambios en la función tiroidea asociados al embarazo para poder identificar pacientes con enfermedades tiroideas y para diferenciar estados patológicos de aquellos cambios que son parte de la respuesta adaptativa normal durante el embarazo.

Los cambios en la función tiroidea materna son regulados por distintos mecanismos que llevan a asegurar la provisión de hormonas tiroideas al feto en la etapa previa al establecimiento de la función tiroidea fetal y asegurar el suministro del yodo necesario al feto durante todo el embarazo.

Palabras claves: embarazo, función tiroidea, cambios adaptativos.

Abstract:

Pregnancy is associated with hormonal changes and also in the metabolic demands which have complex effects in the thyroid function and they alter the maternal thyroid parameters.

The pregnancy increases the hormonal demand from to beginning to finish; to this contributes:

- a. the increase in the concentration of the thyroid hormones binding globulin that requires hormonal major amount for its saturation.
- b. the transplacental passage of maternal thyroid hormones to fetal compartment .
- c. the changes in the peripheral metabolism of the thyroid hormones.

The changes in the thyroid function associated to the pregnancy should know for can identify patients with thyroid diseases and to distinguish pathological states of those changes that are part of the normal adaptative answer of pregnancy.

The changes in the maternal thyroid function are regulated for different mechanisms which assure the supply of thyroid hormones to foetus in the previous stage to fetal thyroid function establishment and they also assure the provision of necessary iodine to foetus.

Keywords: pregnancy, thyroid function, adaptative changes

Introducción:

En el curso de un embarazo ocurren cambios hormonales y en las demandas metabólicas que tienen efectos complejos en la función tiroidea y alteran los parámetros tiroideos maternos; son los cambios más marcados vistos en un proceso fisiológico.

Se alteran la producción, circulación y disponibilidad hormonal, todos estos cambios modifican la economía tiroidea y estimulan la actividad tiroidea materna [1].

Recordemos sintéticamente los mecanismos de regulación, la glándula tiroidea es estimulada por tirotrófina hipofisiaria (TSH) que a su vez es modulada por centros hipotalámicos. Entre el efector periférico (tiroidea) y el control central existe un mecanismo de regulación por *feedback* o retroalimentación; la relación entre las concentraciones de hormonas tiroideas libres (forma biológicamente activa) y de TSH es muy sensible a pequeñas variaciones. Este mecanismo básico no cambia en el estado de embarazo y además es interesante destacar que la función tiroidea fetal y el eje que la regula maduran en forma independiente del sistema hipotálamo-hipófiso-tiroideo materno.

En cuanto al establecimiento de la función glandular fetal se ha comprobado que la glándula tiroidea fetal se detecta alrededor del primer mes de la concepción y las células foliculares adquieren la capacidad de concentrar yoduro y sintetizar tiroxina (T4) aproximadamente a las 11 semanas de gestación.

Cambios en la función tiroidea materna:

El embarazo afecta virtualmente todos los aspectos de la economía tiroidea materna.

Se sistematizarán los cambios que ocurren durante el embarazo en el funcionalismo glandular materno en tres grupos (tabla 1), a esto se le agrega un cambio consecuente en las demandas de yodo.

Tabla 1. Cambios en la función tiroidea materna durante el embarazo	
1-Eventos secundarios al aumento de estrógenos	⇒ Aumento en la concentración de TBG.
2-Eventos secundarios al aumento de hCG	⇒ Efecto tirotrófico.
3-Cambios en el metabolismo periférico de las hormonas tiroideas	⇒ Aumentan los requerimientos de hormonas.

TBG: globulina transportadora de hormonas tiroideas; hCG: gonadotrofina coriónica humana

1. Eventos secundarios al aumento de estrógenos

La primera secuencia de eventos es secundaria al aumento de estrógenos que ocurre durante el embarazo. Estos cambios son más marcados en la primera mitad del embarazo pero continúan hasta el término y resultan del aumento en la concentración de la globulina transportadora de hormonas tiroideas (TBG) por influencia de los estrógenos.

El aumento en la concentración de TBG comienza en las primeras semanas de gestación, la concentración circulante llega a duplicar el valor basal, el aumento es prácticamente lineal en las primeras semanas, alcanza un *plateau* alrededor de las 20 semanas y sigue alta hasta el final de la gestación; después del parto la concentración en sangre materna disminuye y retorna al valor pre-embarazo aproximadamente a las 4-6 semanas post-nacimiento [2].

Este cambio en TBG se relaciona, en gran parte, al aumento en el grado de sialilación de TBG [3] que modifica su velocidad de remoción o *clearance* y así se produce un aumento en su vida media en circulación (no se ha podido confirmar ni descartar aumento en la síntesis hepática de esta proteína).

Las otras proteínas de transporte hormonal tiroideo (transtiretina y albúmina) no cambian o sólo se ven ligeramente disminuidas por el efecto de hemodilución propio del embarazo [2].

El aumento en la concentración de TBG plantea la necesidad de más hormonas tiroideas para saturar los sitios de unión, esto provoca una ligera y transitoria disminución de tiroxina libre (T4L), activación del eje hipotálamo-

hipófiso-tiroideo y mayor secreción de TSH que estimula la síntesis y secreción de hormonas maternas[4].

En embarazos que ocurren en áreas con suficiente provisión de yodo la disminución en los niveles circulantes de T4L es pequeña y limitada en promedio a un 10-15 % de su valor basal, este efecto puede ser más marcado cuando la disponibilidad de yodo es baja; en tal caso habrá al mismo tiempo un mayor aumento de TSH.

En embarazos normales y en condiciones de yodo suficiente, la TSH permanece dentro del rango normal de no embarazo pero con una comprobada tendencia al aumento entre el primer trimestre y el término.

El aumento de TBG se acompaña de aumento en hormonas tiroideas totales circulantes en sangre materna que alcanza un pico a las 20 semanas de embarazo, T4 y triiodotironina (T3) duplican los niveles de la mujer no gestante y permanecen altas hasta el parto.

El comportamiento de los valores de hormonas tiroideas libres es un tema controvertido, para algunos autores aumentan, disminuyen o no cambian, esto varía según el método de determinación y el momento de la medida.

En resumen: la creciente capacidad de transporte requiere aumentada síntesis y secreción hormonal, es decir aumenta la actividad tiroidea materna.

2. Eventos secundarios al aumento de hCG

La segunda serie de eventos ocurren transitoriamente durante el primer trimestre y resultan de un estímulo directo de la glándula por la acción de gonadotrofina coriónica humana (hCG) una hormona propia del embarazo que tiene una acción agonista débil de TSH [5].

El efecto tirotrófico de hCG se explica, en parte, por la homología estructural entre ambas hormonas y/o sus respectivos receptores [6,1].

En el embarazo normal hCG alcanza su valor máximo en circulación al final del primer trimestre de gestación.

Los altos tenores de hCG estimulan la secreción tiroidea lo cuál determina un aumento de T4L que por *feedback* negativo lleva a una disminución de TSH circulante.

Así, entre las ocho y catorce semanas de embarazo hay una ligera y transitoria disminución de TSH en coincidencia con los valores máximos de hCG, en este período el perfil de cambios de hCG y TSH son imágenes especulares una de otra.

Las concentraciones de T4 y T3 libres circulantes aumentan ligeramente durante el primer trimestre en coincidencia con la disminución ligera de TSH indicando que los cambios en las hormonas libres no son dependientes del eje hipotálamo-pituitario.

Se propone que este aumento de T4L en los primeros meses de gestación tiene gran implicación y que el mismo puede cumplir un rol importante para el desarrollo fetal normal.

Se sabe que la placenta transporta y metaboliza hormonas tiroideas maternas y también que la transferencia madre-feto es fundamental en los primeros meses de embarazo [7,8, 9].

La placenta del primer trimestre es pequeña y con baja actividad de enzimas inactivantes de hormonas tiroideas, así la provisión hormonal materna puede jugar un rol importante en el primer trimestre cuando aún no se estableció la función tiroidea fetal.

Los valores elevados de hCG que se dan a esta altura del embarazo serían claves para proveer una estimulación a la secreción tiroidea a tenores que excederían el nivel usualmente determinado por el eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo para las necesidades maternas reflejando un punto de regulación más alto para el control de retroalimentación negativo hCG-hormona tiroidea libre.

La acción de hCG aseguraría así el aporte de una adecuada provisión de hormonas tiroideas maternas al feto en un momento de la gestación cuando el

desarrollo fetal y particularmente la organogénesis cerebral depende exclusivamente de las hormonas tiroideas aportadas por la madre [10,11].

Este freno parcial y transitorio de TSH al final del primer trimestre con una aumentada secreción tiroidea en general no es clínicamente evidente (es decir, no se documentan aumentos detectables de T4L y potencial tirotoxicosis gestacional), para serlo se ha planteado que el nivel circulante de hCG debe ser elevado y sostenido durante períodos prolongados, mientras que en la gran mayoría de los embarazos el pico de hCG permanece pocos días .Esta puede ser la razón por la cual el efecto estimulador de hCG no se detecta clínicamente en la mayoría de las pacientes [12].

En un 20 % de los embarazos se han podido comprobar en este período disminuciones significativas de TSH (< 0.20 mUI/l) coincidentes con valores altos de hCG.

Relacionada con el aumento de hCG hay una condición clínica, la hiperemesis gravídica, que ocurre en 1.5 % de los embarazos y se caracteriza por severas náuseas y vómitos que llevan a pérdida de peso, deshidratación y cetosis; su etiología no es clara pero podría involucrar altos niveles de hCG. Aunque hay trabajos que lo contradicen, se ha visto que en hiperemesis gravídica hay una asociación entre altas hormonas tiroideas libres y hCG [13].

Un elevado porcentaje de embarazadas hipereméticas tiene evidencias de alta actividad tiroidea pero sólo una pequeña fracción son clínicamente hipertiroides o sufren tirotoxicosis gestacional.

Algunos adjudican este efecto a la secreción de formas de hCG con mayor poder estimulante del receptor tirotrófico (isoformas acídicas) o también a la presencia en ciertas pacientes de una mutante del receptor de TSH más sensible a hCG.

Se ha comprobado una predisposición familiar a hiperemesis gravídica lo cual sugiere que están involucrados factores genéticos.

En resumen, la hCG interviene en el sostén de la función tiroidea materna durante el primer trimestre de embarazo, es un regulador tiroideo alternativo del embarazo temprano pudiendo cumplir un rol protector para asegurar la provisión de hormonas tiroideas en este período y puede jugar un rol etiológico en la hiperemesis gravídica.

3. Cambios en el metabolismo periférico de las hormonas tiroideas

La tercera serie de eventos se relaciona a la modificación del metabolismo periférico de las hormonas tiroideas maternas que ocurre a todo lo largo del embarazo pero es más marcado en la segunda mitad del mismo [14].

El estudio de los tres sistemas deiodinantes descritos en los tejidos humanos ha demostrado

a) la actividad 5'-deiodinasa 1 prácticamente no se modifica durante el embarazo

b) la actividad del sistema enzimático 5'-deiodinasa 2 se expresa en placenta y su actividad puede representar un mecanismo homeostático para mantener la producción local necesaria de T3 a partir de T4 materna para sostener el metabolismo placentario

c) la actividad 5-deiodinasa 3 es alta en placenta y aumenta durante el curso del embarazo como consecuencia del aumento en la masa placentaria, se propone también su expresión en útero grávido. Este sistema enzimático promueve una acelerada inactivación de T3 y T4.

La alta actividad 5-deiodinasa 3 en tejidos fetales explicaría en parte las características del metabolismo periférico de las hormonas tiroideas durante la vida fetal (baja concentración de T3 y alta de T3 reversa) [2,15].

Por consiguiente: Los cambios en el metabolismo periférico de las hormonas tiroideas determinan un incrementado recambio o *turnover* de T4 y T3 maternas presumiblemente por influencia mayormente de alta actividad 5-deiodinasa 3 placentaria.

Los cambios metabólicos mencionados antes, requieren una aumentada producción de T4 durante el embarazo y esto ayuda a explicar los mayores requerimientos de L-tiroxina durante la gestación en las mujeres que son medicadas por padecer un hipotiroidismo primario.

Es decir con el curso del embarazo va en aumento la demanda hormonal hasta el término y a esto contribuye:

-El aumento de TBG que exige mayor cantidad de hormona para su saturación.

-Pasaje transplacentario de hormonas tiroideas maternas.

-Aumento en el metabolismo de las hormonas tiroideas.

Esta situación de aumentada producción de T4, aumenta los requerimientos de iodo exógeno, estos requerimientos se ven comprometidos además por las siguientes situaciones:

a. Durante el embarazo hay un aumento en el flujo sanguíneo renal y en la filtración glomerular lo cual lleva a un aumento en el *clearance* renal de yoduro del plasma y mayor pérdida renal de iodo.

b. La madre debe proveer el iodo necesario para el pasaje transplacentario para la síntesis de iodotironinas fetales, la tiroides fetal se vuelve progresivamente funcional después del primer trimestre ya que como dijimos su actividad empieza a partir de las 10-12 semanas.

Todos estos aspectos aumentan más las necesidades de iodo dietético, en mujeres con iodo suficiente hay muy poco impacto en la función tiroidea ya que sus reservas de iodo intratiroideas serán adecuadas al momento de la concepción para responder inicialmente a la pérdida obligada de iodo renal pero en regiones con disponibilidad de iodo baja o límite la tiroides materna deberá extremar los mecanismos necesarios para aumentar la captación de este sustrato indispensable para la síntesis hormonal [2,16].

La embarazada debe tener una ingesta de iodo mayor para cubrir las necesidades propias y las fetales a partir del segundo trimestre de gestación. Si no

se suplementa adecuadamente con yodo se producen disminuciones en las concentraciones de hormonas tiroideas y aumentos en el tamaño tiroideo materno y fetal (bocio).

La placenta humana transporta eficazmente yoduro de la madre al feto. Esta serie de eventos se ha documentado bien en las áreas con deficiencia de yodo endémica o con suministro de yodo límite, se han realizado estudios por ejemplo en la ciudad de Bruselas comprobando que en ella el 70% de mujeres embarazadas cuidadosamente supervisadas a lo largo de su embarazo tenían aumentos en el volumen tiroideo durante la gestación iguales o mayores al 20% en contraposición con la ausencia de bocio durante el embarazo en estudios realizados en zonas con suficiente yodo.

La conclusión coincidente de distintos trabajos fue: la restricción de yodo lleva a alteraciones que se reflejan en aumentado estímulo tiroideo revelado por una relativa hipotiroxinemia y bociogénesis, que se correlaciona directamente con el grado de restricción de yodo [17]. Este efecto se corrige y/o previene si se suplementa adecuadamente desde el comienzo del embarazo.

La provisión normal necesaria de yodo durante el curso del embarazo es de 200 µg/día (Tabla 2).

Tabla 2: Dosis diaria recomendada de yoduro (µg/día)	
Niños	90-120
Embarazadas	200
Adultos	150

En mujeres normales con yodo suficiente el desafío a la tiroides materna que le representa el embarazo se reduce a ajustar la producción hormonal para responder a una mayor demanda alcanzando nuevos y sucesivos estados de equilibrio hasta el término.

Interacciones materno-fetales: Consideraciones que resultan pertinentes en este aspecto * yodo radiactivo inadvertidamente dado a la madre será concentrado por la tiroides fetal con los potenciales efectos deletéreos consecuentes y * grandes

cantidades de yoduro suministradas a la mujer gestante puedan bloquear la secreción tiroidea fetal y llevar a bocio e hipotiroidismo fetal.

El eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo fetal funciona como una unidad esencialmente independiente del materno, la hormona hipotalámica liberadora de TSH (TRH) materna atraviesa libremente placenta aunque se desconoce su rol fisiológico.

El pasaje transplacentario de TSH de la madre al feto es despreciable, no ocurre lo mismo con las hormonas tiroideas.

La transferencia de T4 de la madre al feto ha sido documentada por distintos medios, por ejemplo:

1. Se ha demostrado la presencia de T4 en el líquido amniótico antes del comienzo de la función tiroidea fetal
2. En infantes con hipotiroidismo congénito causados por atiroxis se hallaron concentraciones de T4 en sangre del cordón umbilical en valores iguales a una tercera o la mitad de la concentración normal.

Es decir: cuando el gradiente de concentración materno-fetal es alto pasa significativa cantidad de T4 de circulación materna a circulación fetal.

El mayor factor limitante del transporte de T4 y T3 de la madre al feto es la actividad 5 deiodinasa 3 notablemente expresada en la placenta, la presencia de esta alta actividad deiodinante placentaria inactiva T4 y T3 promoviendo el pasaje de T4 a T3 reversa y de T3 a T2.

Experiencias perfundiendo un lóbulo placentario con un agente bloqueante de la actividad 5 deiodinasa comprobaron significativos aumentos en la cantidad de T4 que cruza placenta hacia el compartimiento fetal.

En lo relacionado al comportamiento de anticuerpos antitiroideos presentes en sangre materna se ha comprobado que los autoanticuerpos cuantitativamente más significativos (especie química inmunoglobulina G) cruzan libremente placenta. No se han descrito efectos tirotóxicos significativos sobre el feto para los

anticuerpos más frecuentemente presentes "antitiroglobulinas" y "antiperoxidasas" pero si posibles disfunciones tiroideas fetales y/o neonatales cuando la madre es portadora de anticuerpos al receptor de TSH (TRAb) con acciones tiroestimulantes y/o bloqueantes.

Las drogas antitiroideas administradas a la madre también son susceptibles de ser transferidas al feto y causar bocio e hipotiroidismo fetal.

Durante el embarazo frecuentemente se evalúa la función tiroidea materna ya sea para detectar anomalías tiroideas sospechadas o para controlar el estado de una disfunción preexistente

Deben conocerse los cambios en la función tiroidea asociados al embarazo para poder identificar pacientes con enfermedades tiroideas y para diferenciarlos de aquellos cambios que son parte de la respuesta adaptativa normal del embarazo (Tabla 3).

Tabla 3: Resumen de los cambios adaptativos de la función tiroidea materna durante el embarazo

Cambio adaptativo	Consecuencias	
Aumento de TBG	Aumento en las HT circulantes.	Aumentada actividad tiroidea.
Efecto tirotrófico de hCG	Aumenta la producción de HT . Disminuye TSH circulante.	
Modificación del metabolismo de las HT.	Aumenta la producción de HT.	
Aumento de la actividad tiroidea materna.		Aumentado requerimiento de iodo
Aumento de la depuración renal de Ioduro.		
Provisión de sustrato para la síntesis hormonal fetal.		

TBG:globulina transportadora de hormonas tiroideas ; hCG: gonadotrofina coriónica humana;

HT:hormonas tiroideas

Después del parto los cambios en la función tiroidea gradualmente revierten.

En conclusión generalmente la adaptación fisiológica al estado de embarazo con una tiroides normofuncionante se hace sin dificultad, puede no ser así cuando la capacidad funcional tiroidea está alterada (ejemplo: hipotiroidismo, enfermedades agudas o crónicas no tiroideas etc.) o cuando el embarazo cursa con restricción de iodo, aún en mujeres normales.

Los cambios en la función tiroidea materna son regulados por distintos mecanismos que llevan a asegurar la provisión de hormonas tiroideas al feto antes del establecimiento de la función tiroidea fetal y a proteger el suministro fetal de iodo durante todo el embarazo.

Bibliografía:

- 1- Glinoe D. The Regulation of Thyroid Function in Pregnancy: Pathways of Endocrine Adaptation from Physiology to Pathology .Endocrine Reviews 18 (3): 404-433
- 2- Larsen R, Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K. Williams textbook of Endocrinology.10th Ed Saunders;2002.
- 3- Ain KB,Refetoff S.Relationship of oligosaccharide modification to the cause of serum thyroxine-binding globulin excess.J Clin Endocrinol Metab 1988;66:1037-1043
- 4- Brent GA. Maternal thyroid function:interpretation of thyroid function test in pregnancy.Clin Obstet. Gynecol 1997;40(1):3-15.
- 5-Kimura N,Amino N ,Tamaki H. Physiologic thyroid activation in normal early pregnancy is induced by circulating hCG. Obstet Gynecol 1990;75:775-778.
- 6- Costagliola S, Urizar E, Mendive F and Vassart G. Specificity and promiscuity of gonadotropin receptors. Reproduction, September 1, 2005; 130(3): 275 - 281.
- 7- Dussault J H and Fisher D A.Thyroid Function in Mothers of Hypothyroid Newborns.Obstet. Gynecol., January 1, 1999; 93(1): 15 - 20.
- 8- Blazer S, Moreh Y, Waterman .Maternal Hypothyroidism May Affect Fetal Growth and Neonatal Thyroid Function. Obstet. Gynecol., August 1, 2003; 102(2): 232-241.
- 9- Calvo R M, Jauniaux E, Gulbis B, Asuncion M, Gervy C, Contempre B, and Morreale de Escobar G .Fetal Tissues Are Exposed to Biologically Relevant Free Thyroxine Concentrations during Early Phases of Development. J. Clin. Endocrinol. Metab., April 1, 2002; 87(4): 1768 - 1777
- 10- Smallridge R C and Ladenson P W.Hypothyroidism in Pregnancy:Consequences to Neonatal Health J. Clin. Endocrinol. Metab., June 1, 2001; 86(6): 2349 - 2353.
- 11- Utiger R D .Maternal Hypothyroidism and Fetal Development.N. Engl. J. Med., August 19, 1999; 341(8): 601 - 602.

12- Verberg M F , D.J. Gillott D J , Al-Fardan N, and Grudzinskas J G. Hyperemesis gravidarum, a literature review.Hum. Reprod. Update, September 1, 2005; 11(5): 527 - 539

13-Rodien P,Bremont C, Sanson L R,Parma J.Van Sande J,Costagliola S. Luton J P et al Familial gestational hyperthyroidism caused by a mutant thyrotropin receptor hypersensitive to human chorionic gonadotropin .N. Engl. J ,December 17,1998;339(25):1823-1826

14- Fantz C R , Dagogo-Jack S , Ladenson J H and Gronowski A M.Thyroid Function during Pregnancy Clin. Chem., December 1, 1999; 45(12): 2250 - 2258.

15- Galton V A, Martinez A , Hernandez A, St. Germain E A, Bates J M, and St. Germain D L Pregnant rat uterus expresses high levels of the type 3 iodothyronine deiodinase J. Clin. Invest., April 1, 1999; 103(7): 979 - 987.

16- Delange F. Iodine deficiency as a cause of brain damage. Postgrad. Med. J., April 1, 2001; 77(906): 217 - 220.

17- Vermiglio F, Lo Presti V P ,Castamagna M G, Violi M A,Moleti M, Finicchiario MD, Mattina F et al .Increased risk of maternal thyroid failure with pregnancy progression in an iodine deficient area with mayor iodine deficiency disorders. Thyroid 1999;9(1):19-24.