

Bioquímica del embarazo: Hipotiroidismo y Diabetes



Esther Fernández Grande
R2 ACL

Test positivo...B-HCG



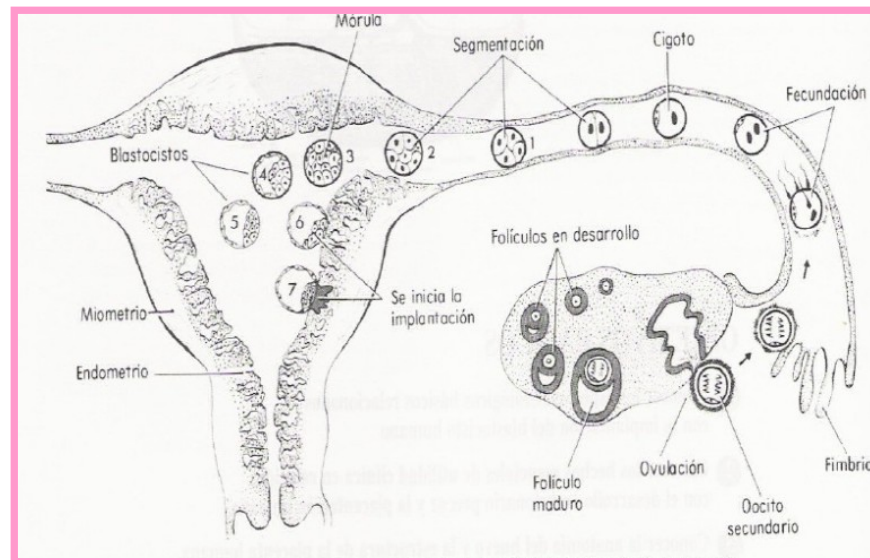
Está constituida por dos subunidades, alfa (α) y beta (β).

La subunidad alfa es similar en las hormonas glucoproteicas: LH, FSH y TSH.



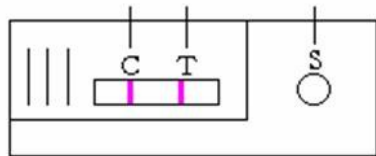
*La subunidad β es específica del trofoblasto, la produce desde el momento de la implantación. Los niveles de HCG se elevan desde la implantación de forma creciente hasta alcanzar el máximo a los 9-10 semanas, luego disminuyen hasta un punto mínimo entre la semana 14 y 16.

*Mantiene el cuerpo lúteo, que sigue creciendo y segregando progesterona a lo largo de las primeras semanas de gestación. A partir de la semana 11 la placenta reemplaza al cuerpo lúteo en la producción de esteroides.



Ensayo y Rango de detección

- La **inmunocromatografía** es la técnica empleada en las pruebas de embarazo. Se aplican unas gotas de orina sobre una membrana porosa que contiene zonas de anticuerpos monoclonales, separadas, que por inmunocromatografía producen un trazo coloreado en presencia de orina con HCG. Son capaces de detectar **25-50 mU/ml** de β -HCG.



Normal

2-4 semanas

5-6 semanas

6-8 semanas

8-10 semanas

10-12 semanas

13-27 semanas

28-40 semanas

Inferior a 10 mUI/mL

39.1-8388 mUI/mL

861-88.769 mUI/mL

8636-218.085 mUI/mL

18.700-244.467 mUI/mL

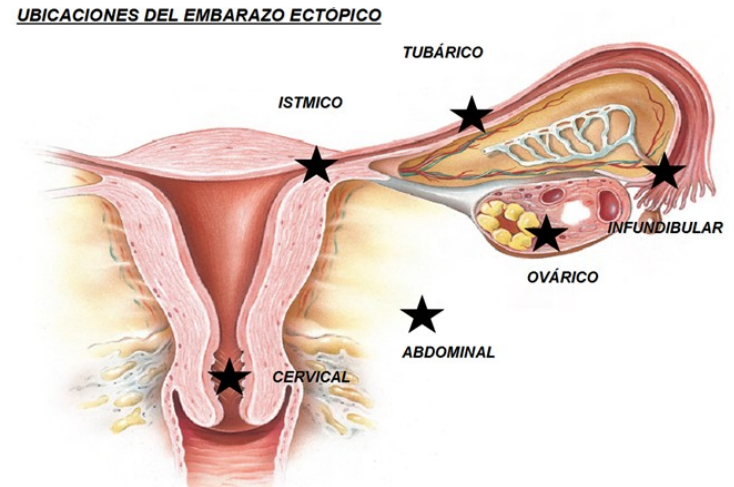
23.143-181.899 mUI/mL

6.303-97.171 mUI/mL

4360-74.883 mUI/mL

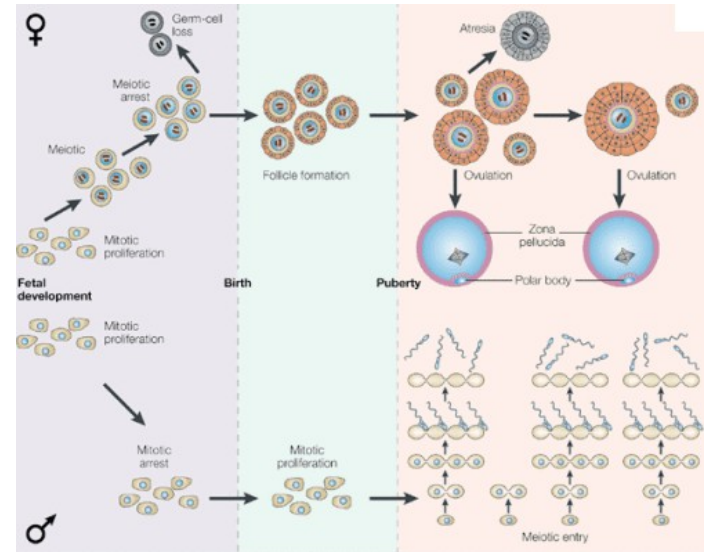
Embarazo ectópico

- Un embarazo ectópico se define cuando el ovocito fertilizado se implanta fuera de la cavidad endometrial. Se interrumpe espontáneamente en el 80% de las gestaciones ectópicas.
- El diagnóstico se basa en: exploración clínica, ecografía y las determinaciones seriadas de la β -HCG. En las primeras semanas de un embarazo normoevolutivo, aproximadamente duplica su valor cada 2 días. Un aumento menor es sugestivo de embarazo no viable.
- Si la gestación intrauterina no es visible por ecografía transvaginal con valores de β -HCG 1.000-2.000 mUI/mL, existe una alta probabilidad de gestación ectópica.
- Ecografía transvaginal + β -HCG = sensibilidad 96% y especificidad 97%.



Otras patologías

- La subunidad β también es secretada por coriocarcinoma, los tumores de células germinales, la formación de mola hidatidiforme... Por esta razón, un resultado positivo en hombres puede ser una prueba de cáncer. El rango normal para los hombres es de 0-5 mUI/ml.



- Los tumores testiculares pueden producir hCG intacta, subunidad β libre o ambas. Por ello, se recomienda el uso de inmunoanálisis que valoren ambas formas, la intacta y la subunidad β libre, lo que se ha dado en llamar hCG total por los fabricantes de reactivos, o bien determinar cada una de ellas por separado.
- Otro requisito obligatorio es que el diagnóstico y el seguimiento del paciente se hagan utilizando siempre el mismo método y en el mismo laboratorio.

Seguimiento trimestral



1º Trimestre

Primer Trimestre

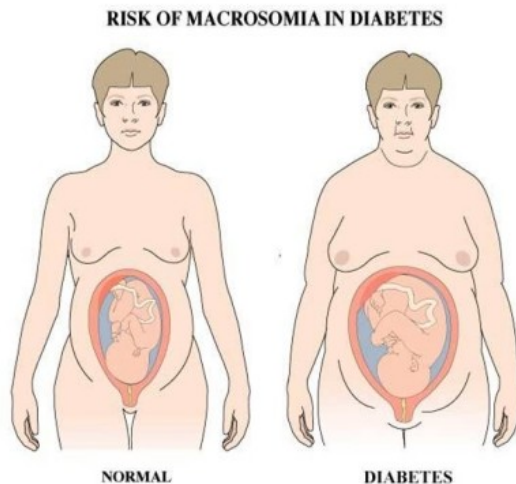
- Coombs indirecto, hemograma y Grupo ABO y Rh0
- Glucemia y cribado de diabetes.
- Perfil tiroideo.
- Ácido úrico y Proteinuria.
- Cribado cromosomopatías.
- Serología: rubeola, toxoplasmosis, sífilis, hepatitis B y VIH.
- Cultivo de orina y citología vaginal.

Importancia del diagnóstico y el tratamiento de la diabetes gestacional

- Para cubrir las necesidades energéticas del feto se producen cambios en el metabolismo de la glucosa materna:
 - **Ayuno acelerado:** se alcanzan antes los niveles de ayuno debido al consumo fetal de glucosa y la disminución de la neoglucogénesis hepática por falta de sustratos.
 - **Reducción de la sensibilidad a la insulina** permite un aumento de glucosa y ácidos grasos libres maternos para cubrir las demandas fetales, que se manifiesta en la segunda mitad del embarazo y que conlleva un incremento de la secreción de insulina. Se debe a la acción de hormonas y citocinas elevados durante el embarazo: lactógeno placentario, progesterona, prolactina, cortisol, estradiol, TNF placentario...

Trastornos madre y feto

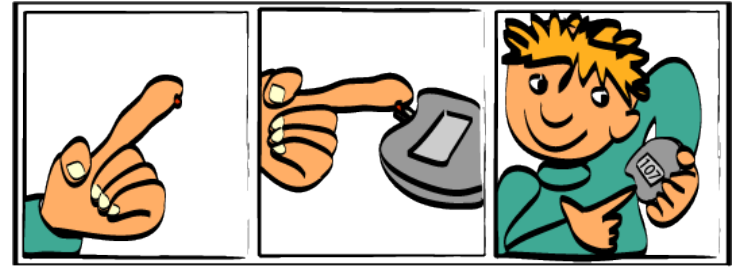
Madre	Feto
Preeclampsia	Prematuridad
Cesárea	Malformaciones /aborto
Infecciones urinarias	Macrosomía
Candidiasis	Alteraciones metabólicas
Hidramnios	Distrés respiratorio
Retinopatía	Hipoglucemia neonatal
Desarrollo DM 2	Mayor prob. Obesidad y DM



Glucemia y embarazo

- **Pregestacional:** diagnóstico antes del embarazo.
 - **DM tipo I:** propician que una cetoacidosis se desarrolle con mayor rapidez y con cifras de glucemia menos elevadas. El riesgo de hipoglucemia es mayor debido al tratamiento intensivo con insulina.
 - **DM de tipo II:** aumentan los requerimientos de insulina pero el riesgo de cetoacidosis y de hipoglucemia no parece incrementarse por la gestación.
- **Gestacional:** intolerancia a la glucosa diagnosticada durante el embarazo que suele desaparecer tras el parto.
 - Necesidades de insulina varían:
 - Primer trimestre: descenso.
 - Segundo trimestre: +50% insulina.
 - Tercer trimestre: caída en las necesidades de insulina a partir de la semana 36.

Diagnóstico DM (Pregestacional)



- Síntomas y glucemia casual $> 200 \text{ mg/dl}$
 - Glucemia basal $> 126 \text{ mg/dL}$
 - S.O.G (75 g) 2 horas $> 200 \text{ mg/dL}$
- 1997 Asociación Americana de Diabetes:
- Alteración de la glucemia:
glucemia basal = $110\text{-}125 \text{ mg/dl}$



Probable riesgo cardiovascular

Glucemia y diabetes en el embarazo.



- Glucosa basal < 126 mg/dl.
- Para el diagnóstico de la diabetes gestacional se utiliza el test de O'Sullivan basado en la determinación de la glucemia en plasma 60 min después de la ingestión de 50 gramos de glucosa:
 - Negativa < 140 mg/dl
 - Positiva ≥ 140 mg/dl \longrightarrow **S.O.G**

Sobrecarga Oral de glucosa

Basal >126mg/dl → T.S >140mg/dl → S.O.G (24-28 semanas).

Glucemia	100 gr
Ayunas	105 mg/dl
1h	190 mg/dl
2h	165 mg/dl
3h	145 mg/dl

Para el diagnóstico de Diabetes, 2 de los cuatro valores de glucosa deben ser mayor o igual a los de la tabla.

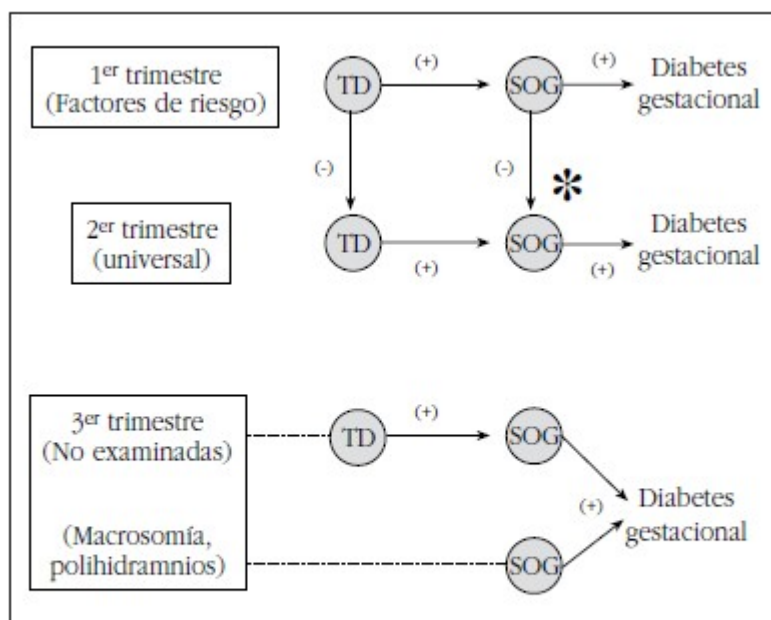


Figura 1. Estrategia diagnóstica de diabetes gestacional en el embarazo (TD: test de despistaje; SOG: sobrecarga oral de glucosa con 100g) *Opcionalmente se puede repetir TD.

1er trimestre en gestantes de alto riesgo²

- Edad ≥ 35 años
- Obesidad (índice masa corporal ≥ 30 kg/m²).
- Antecedentes personales de DG u otras alteraciones del metabolismo de la glucosa.
- Resultados obstétricos previos que hagan sospechar una DG no diagnosticada (p. ej. macrosomía).
- Historia de DM en familiares de primer grado.

2º trimestre (semanas 24ª-28ª gestación)

- En todas las gestantes no diagnosticadas previamente (despistaje universal).

3er trimestre

- En gestantes que no han sido estudiadas en el 2º trimestre y en aquellas en las que el estudio resultara negativo pero posteriormente desarrollan complicaciones que característicamente se asocian a la DG (macrosomía fetal o polihidramnios); en estos casos se obviará la prueba de despistaje, y se acudirá directamente a la realización de una sobrecarga oral de glucosa (SOG).

Tratamiento

■ Medidas generales:

-
-
-



■ Medidas farmacológicas:

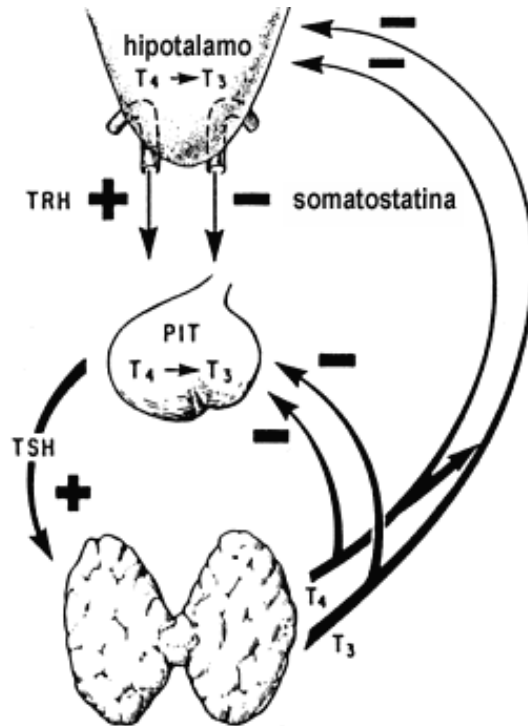
-
-
-

Insulina
biosintética

Primer Trimestre

- Coombs indirecto y Grupo ABO y Rh0
- Glucemia y cribado de diabetes.
- Perfil tiroideo.
- Ácido úrico y Proteinuria.
- Serología: rubeola, sífilis, hepatitis B y VIH.
- Cultivo de orina y citología vaginal.
- Cultivo de *S. agalactiae*.
- Cribado cromosomopatías

Metabolismo tiroideo y patología



Valores de referencia

TSH 0,35 -5,5 $\mu\text{UI/mL}$

FT4 0,81 -1,76 ng/dL

FT3 2,3 -4,2 pg/mL

Hipotiroidismo Subclínico:

- TSH ++
- FT4 normal

Hipotiroidismo (primario):

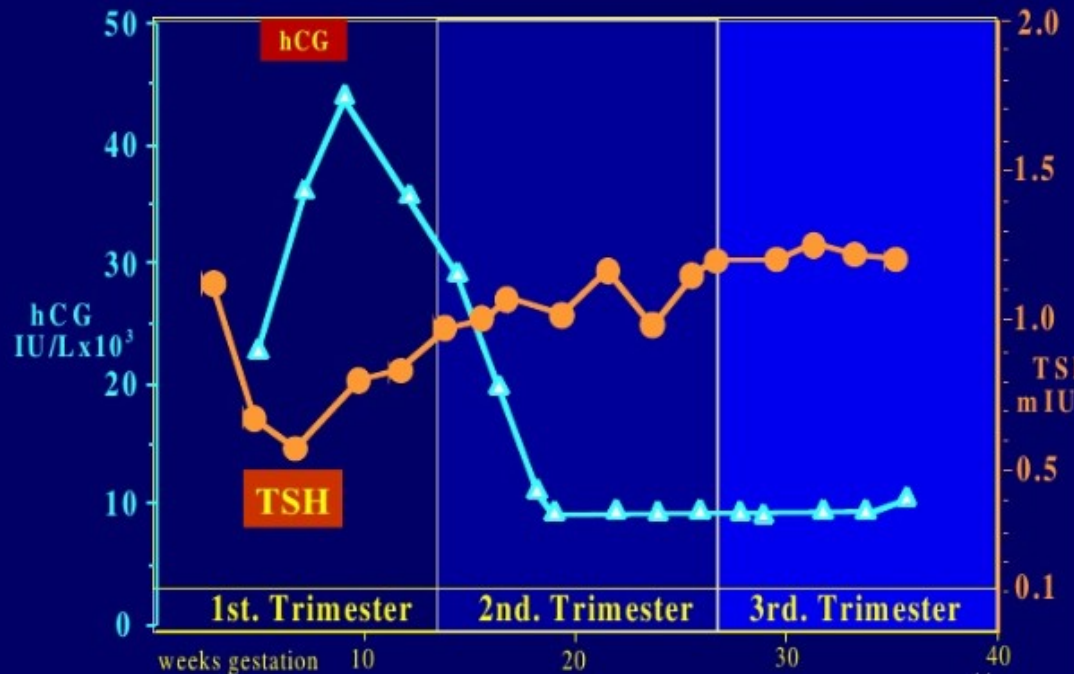
- TSH ++
- FT4 --

Hipertiroidismo:

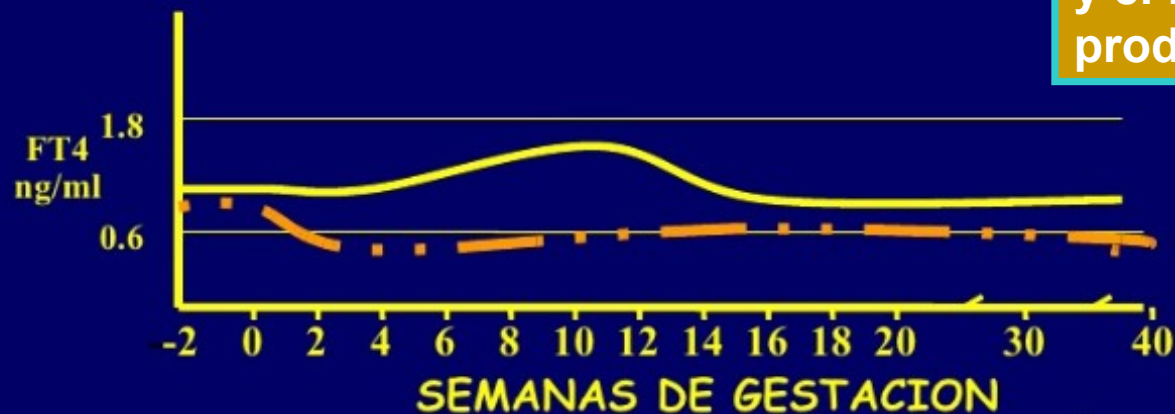
- FT4 ++
- TSH --

- El embarazo supone un estrés para la glándula tiroidea:
- Los estrógenos **aumentan la concentración de TBG**:
 - Aumento de síntesis de HT
 - Aumento de hormonas tiroideas totales, pero menor concentración FT4.
- Aumenta el **aclaramiento de Yodo** y, en torno a la semana 10 de gestación, el tiroides fetal empieza a captar yodo para la síntesis de hormonas propias, de forma que si la madre no aumenta la dosis de yodo puede producirse disfunción tiroidea.
- La glándula es **estimulada por la HCG**, esto es posible ya que su subunidad B tiene gran homología con la de la TSH y los receptores son similares. Los niveles de TSH y HCG guardan una relación inversa.

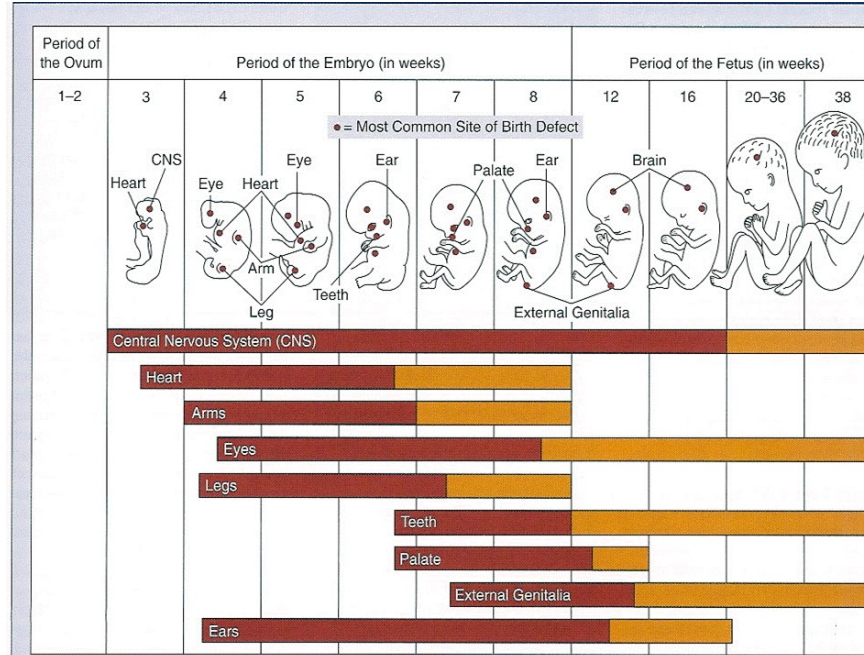
hCG vs. TSH Changes during Gestation



Mecanismo de protección que permite conservar el metabolismo tiroideo cuando las demandas hormonales aumentan y el feto es incapaz de producirlas



FT4*



- Valores de referencia (SEE):
 - 1º Trimestre TSH < 2.5 mcUI/mL
 - 2º Trimestre TSH < 3.0 mcUI/mL
 - 3º Trimestre TSH < 3.0 mcUI/mL

Valores de referencia deberían:

- Para cada trimestre
- Para cada zona/población
- Técnicas propias.

Perfil tiroideo

- Diagnóstico:
 - HSC: TSH >2.5 mUI/L y FT4 normales
 - HC:
 - TSH > 2.5mUI/L y FT4 disminuidos.
 - TSH \geq 10 mUI/L
- Hipotiroidismo materno:
 - Abortos espontáneos
 - preeclampsia.
 - Desprendimiento precoz de placenta.
 - Parto prematuro.
 - Hemorragias postparto
 - RN con bajo peso y deficiencias cognitivas
- Tratamiento:
 - Levotiroxina
 - Gestación: TSH < 2.5-3 mcUI/L según trimestre
 - HC pregestacional: aumentar dosis 25-30%

Prevalencia

HSC: 2-5 %

HC <1%

Hipert 0.1-0.4%

¿Se debe hacer cribado en gestantes con factores de riesgo o cribado universal?



■ ¿Enfermedad es prevalente?

- **Sí, 4-5%**

■ ¿Fácil determinación?

- **Sí, se puede hacer en el primer control en suero.**

■ ¿Determinación sensible, precisa y fiable?

- **Sí, TSH y FT4**

■ ¿Tratamiento precoz cambia el curso de la enfermedad?

- **Sí, para el hipertiroidismo y el hipotiroidismo**
- **No hay consenso para el HSC**

■ ¿Coste/efectivo?

- **En estudio**

SEEN y AEGO defienden el
cribado universal mediante
TSH (+→ FT4 y Ac.AnT)

Primer Trimestre

- Coombs indirecto y Grupo ABO y Rh0
- Glucemia y cribado de diabetes.
- Perfil tiroideo.
- Ácido úrico y Proteinuria.
- Serología: rubeola, sífilis, hepatitis B y VIH.
- Cultivo de orina y citología vaginal.
- **Cribado cromosomopatías**

Cribado del primer trimestre.

- La determinación de la proteína A plasmática asociada al embarazo (**PAPP-A**) y de la **BHCGL** entre las semanas **9 y 11** permite alcanzar una alta tasa de detección de cromosomopatías.
- Las extracciones realizadas entre la semana 8+0 días hasta la semana 13+6 días pueden ser válidas, nunca antes ni después.
- En combinación con translucencia nucal (TN), medida entre las semanas 11+0 días y 13+6 días, alcanzan tasas de detección del **91%**.
- Si se combina con otro marcador ecográfico, la ausencia de hueso nasal, aumentaría la tasa de detección al **97%**. La ausencia del hueso nasal se encuentra en un 73% de los fetos con síndrome de Down y sólo en un 0,5% de los fetos normales.

Fracción libre de la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (β -hCG libre)

VALORES DE REFERENCIA INDICATIVOS SUBUNIDAD BETA LIBRE DE LA GONADOTROFINA CORIÓNICA

8+3 semanas	93,1 ng/mL
9+3 semanas	74,8 ng/mL
10+3 semanas	60,0 ng/mL
11+3 semanas	48,1 ng/mL
12+3 semanas	38,6 ng/mL
13+3 semanas	31,0 ng/mL

- Ante valores muy elevados, debemos sospechar enfermedad trofoblástica (mola), gestación múltiple o alguna cromosomopatía.
- Valores muy bajos o negativos aparecen en abortos en curso o diferidos y en embarazos ectópicos.

Proteína A plasmática asociada al embarazo

- Es una glicoproteína derivada de la placenta. Durante el embarazo es producida en altas concentraciones por el trofoblasto y liberada a la circulación materna.

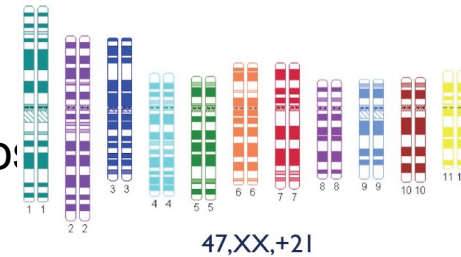
VALORES DE REFERENCIA INDICATIVOS PAPP-A (PREGNANCY ASSOCIATED PLASMA PROTEIN-A)

Embarazo	Promedio
8+3 semanas	0,41 mUI/mL
9+3 semanas	0,68 mUI/mL
10+3 semanas	1,23 mUI/mL
11+3 semanas	2,06 mUI/mL
12+3 semanas	3,17 mUI/mL
13+3 semanas	4,55 mUI/mL

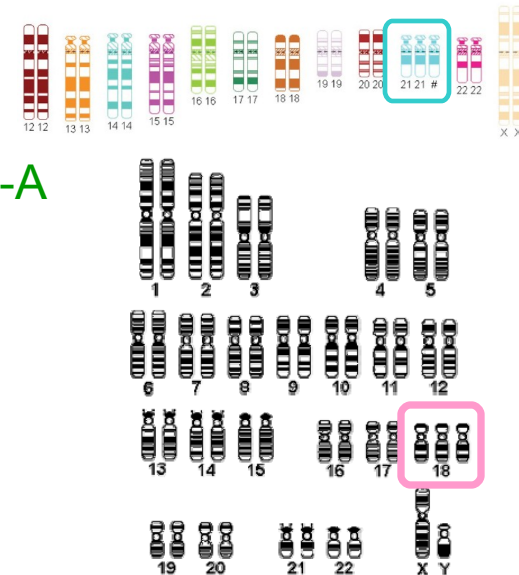
- Los niveles en suero materno se eleva con la edad gestacional.

Síndromes

- Los niveles de β HCGL están aumentados y los niveles de PAPP-A están disminuidos en los fetos con Síndrome de Down.
1/750 nacidos vivos.



- Los niveles de β HCGL y los niveles de PAPP-A están disminuidos en los fetos con Síndrome Edwards y de Patau (trisomía 13).



- Los marcadores de aneuploidias utilizados en el primer trimestre de gestación, también predicen bajo peso al nacer, demostrando que existe una relación estadísticamente significativa entre niveles bajos de PAPP-A y β -hCG y bajo peso al nacer.

Determinaciones

Determinación	Muestra	Analizador	Ensayo
β -HCG	Suero	A. Centaur	I. Sándwich
β -HCGL	Suero	Inmulite	Secuencial inmunométrico con dos sitios de unión quimioluminiscente en fase sólida
PAPPA	Suero	Inmulite	Enzimático inmunométrico quimioluminiscente en fase sólida
TSH	Suero	A. Centaur	I. Sandwich
FT4	Suero	A. Centaur	Inmunoensayo Competitivo

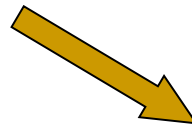
Seguimiento trimestral



1º Trimestre



2º Trimestre



3º Trimestre

Segundo y tercer trimestre

- Hemograma
- Proteinuria
- Marcadores bioquímicos: E3, B-HCG y alfa-FP
- Perfil o seguimiento tiroideo.
- VIH y cultivo de *S. agalactiae* e. vaginal y rectal (semana 36)

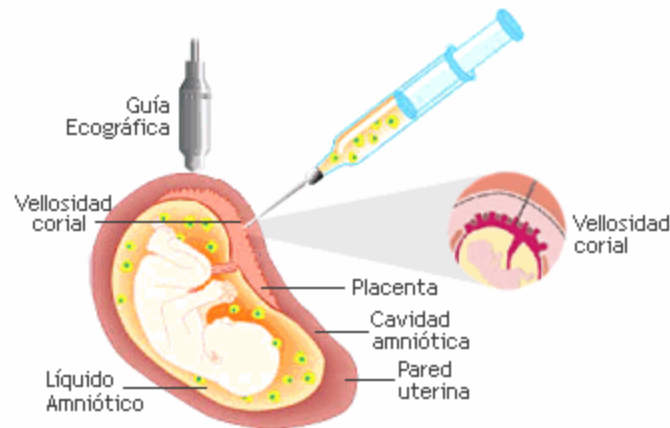
Proteinuria

- **Preeclampsia:** HTA a partir de la semana 20 acompañada de proteinuria > 300 mg/24 horas (<150 mg/24h), aparición de edemas.
- **Preeclampsia grave:**
 - TA $> 160/110$ mmHg;
 - Proteinuria ≥ 2 g/24 horas;
 - Plaquetopenia $< 100.000/dl$
 - Transaminasas elevadas; hemólisis; dolor epigástrico, cefalea...
- **Eclampsia:** cuadro de convulsiones generalizadas o coma en una paciente con preeclampsia y al que no se puede atribuir a otra causa.

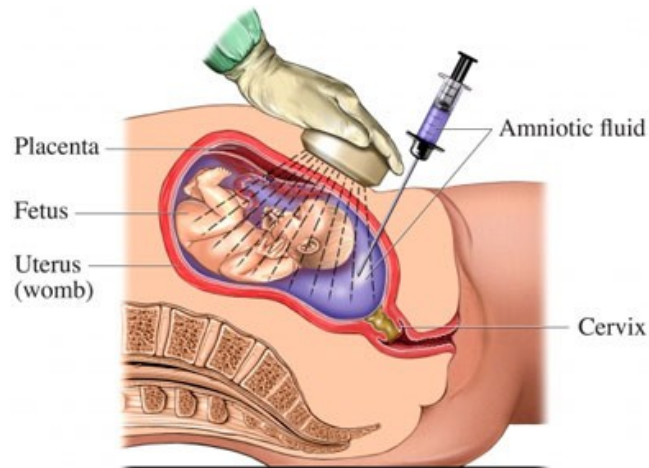


Cribado del segundo trimestre

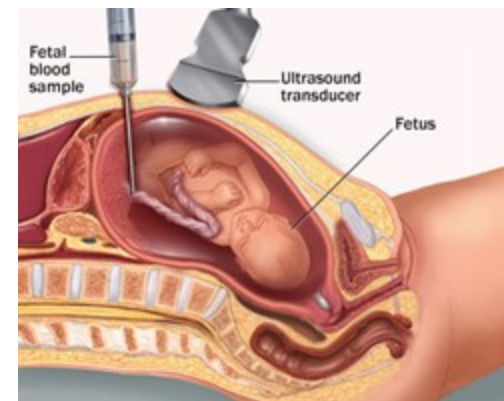
- En los casos en los que no se pudo hacer en el primer trimestre.
- Entre las semanas 15-20, la AFP y β HCG llegan a un 63% de detección.
- Tras el cribado, las técnicas invasivas son las únicas que permiten hacer un diagnóstico de certeza:
 - **Biopsia corial:** semanas 9-12. El riesgo de aborto y pérdida de embarazo es del 1-2%.



- **Amniocentesis:** semanas 15-17. El riesgo de aborto es de aproximadamente el 1%. Presenta un inconveniente: los resultados tardan 4 semanas, y no se dispone de ellos hasta después de la semana 18, cuando muchas mujeres ya perciben los movimientos fetales.



- **Cordocentesis:** se reserva para los embarazos más avanzados, (semana 20) y situaciones especiales (anomalías hematológicas fetales, errores metabólicos congénitos, valoración de enfermedades infecciosas, crecimientos intrauterinos retardados, etc). La tasa de pérdidas fetales puede ser mayor.



Muchas gracias

