



ORIGINAL

Valores de referencia de hormonas tiroideas en la población de mujeres gestantes de Jaén

Piedad Santiago^{a,*}, María Berrio^a, Pablo Olmedo^b, Inés Velasco^c, Baltasar Sánchez^a, Eduardo García^d, Julia Martínez^a y Federico Soriguer^d

^a UGC de Endocrinología, UGC de Análisis Clínicos y Servicio de Radiología, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España

^b Distrito Sanitario de Jaén, Jaén, España

^c Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital de Riotinto, Huelva, España

^d Servicio de Endocrinología, Hospital Civil de Málaga, Málaga, España

Recibido el 17 de octubre de 2010; aceptado el 9 de diciembre de 2010

Disponible en Internet el 17 de octubre de 2010

PALABRAS CLAVE

Hormonas tiroideas;
Embarazo;
Rangos de normalidad;
Ingesta de yodo

Resumen

Objetivo: Valorar la función tiroidea en los tres trimestres de gestación en mujeres sanas suplementadas con yodo y definir los límites de referencia de la normalidad de esta población.

Diseño: Estudio descriptivo sobre la mujer gestante para definir los límites de normalidad de hormonas tiroideas en esta población.

Emplazamiento: Jaén y Osuna.

Población: Gestantes sanas.

Métodos: Determinación de hormonas tiroideas en los tres trimestres de gestación en mujeres sanas suplementadas con yodo.

Resultados: Cuatrocientas veintinueve gestantes fueron suplementadas con yodo para mantener nivel de yoduria en los límites de normalidad. Las concentraciones de T4-l estuvieron entre 0,60 y 1,06 para el primer trimestre, entre 0,43 y 0,85 ng/dl en el segundo trimestre y entre 0,40 y 0,82 ng/dl en el tercer trimestre. Para la TSH los valores de referencia son: 0,23 y 4,18 μ UI/ml en el primer trimestre, 1,78 y 3,89 μ UI/ml en el segundo trimestre y 2,01 y 4,30 μ UI/ml en el tercer trimestre. Para T3-l los límites en el primer trimestre es de 2,33 a 3,84 pg/ml, entre 2,04 y 3,51 pg/ml en el segundo trimestre y entre 1,99 y 3,46 pg/ml en el tercer trimestre.

Conclusión: Los límites de referencia para nuestra población teniendo en cuenta los percentiles 3 y 97 están muy por debajo del recomendado por nuestro laboratorio de referencia, lo que obliga a redefinir estas concentraciones para evitar diagnosticar de forma incorrecta de hipotiroxinemia a la mujer gestante sana.

© 2010 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: santiago11@ono.com, piedad.santiago.sspa@juntadeandalucia.es (P. Santiago).

KEYWORDS

Thyroid hormones;
Pregnancy;
Normal ranges;
Intake of iodine

Reference values for thyroid hormones in the population of pregnant women in Jaen (Spain)**Abstract**

Objective: To evaluate thyroid function in the three trimesters of pregnancy in healthy women taking iodine and to define the reference ranges of normality in this population.

Design: Descriptive study of pregnant women to define the ranges of normality of thyroid hormones in this population.

Setting: Jaen and Osuna (Spain).

Population: Healthy pregnant women.

Methods: Thyroid hormone determination in the three trimesters of pregnancy in healthy women taking iodine supplements.

Results: A total of 429 pregnant women taking iodine supplements to maintain urinary iodine levels within the normal range were included. T4-l levels were between 0.60 and 1.06 in the first trimester, between 0.43 and 0.85 ng/dl in the second and between 0.40 and 0.82 ng/dl in the third. Thyroid stimulating hormone (TSH) reference values were between 0.23 and 4.18 μ UI/ml in the first trimester, 1.78 and 3.89 μ UI/ml in the second and 2.01 and 4.30 μ UI/ml in the third. T3-l values were between 2.33 and 3.84 pg/ml in the first trimester, between 2.04 and 3.51 pg/ml in the second and between 1.99 and 3.46 pg/ml in the third.

Conclusion: Bearing the 3rd and 97th percentiles in mind, the reference ranges in our population were far below those recommended by our reference laboratory. In view of these results, these values should be redefined to avoid incorrect diagnoses of hyperthyroxinemia in healthy pregnant women.

© 2010 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Durante la gestación es imprescindible que haya unas concentraciones suficientes de hormonas tiroideas para asegurar el adecuado desarrollo neurointelectual y motor en los hijos¹⁻³; estudios recientes han demostrado que la suplementación yódica puede mejorar aspectos del desarrollo neurointelectual de la descendencia^{4,5}. En la literatura se recoge que la yododeficiencia puede ser causa de hipotiroxinemia durante el embarazo y que esta va ligada a menor puntuación en las escalas de maduración neurointelectual^{6,7}.

Actualmente, España mantiene un nivel de yodación en gestantes muy variable dependiendo de la Comunidad Autónoma, región o comarca estudiada. En Jaén, la mediana de yoduria en mujeres embarazadas es de 108 μ g/dl, por lo que no alcanza los mínimos recomendados por la OMS⁸.

Los valores de referencia de hormonas tiroideas de la población general no son superponibles a los de la población gestante, ya que durante el primer trimestre de embarazo suceden una serie de cambios en las concentraciones de hormonas tiroideas, proteínas transportadoras, tiroglobulina y β HCG en respuesta a la elevación de estrógenos, que determinan resultados de laboratorio diferentes a los de las mujeres no gestantes. En la práctica clínica esto puede inducir a una interpretación errónea de los resultados^{9,10}.

Asimismo, la presencia de anticuerpos antiperoxidasa positivos se relaciona con concentraciones de TSH más elevadas y de T4-l más bajas¹¹. En zonas donde la nutrición yódica es suficiente, estos cambios ocurren de manera fisiológica, sin que se modifiquen los niveles de tiroglobulina ni el volumen tiroideo. Cuando la nutrición yódica es insuficiente, las concentraciones de hormonas tiroideas pueden ser menores⁶. Aún no existe consenso sobre cuáles son los

límites aceptables de TSH en la gestación, pues si bien se acepta que en la población general los valores de TSH sean menores de 5 μ UI/l, en gestantes se han propuesto límites más bajos, considerando normales las concentraciones menores de 2,5 μ UI/ml en el primer trimestre y menores de 3 μ UI/ml en el segundo y tercer trimestre¹². No obstante, hay datos actuales que hacen cuestionar estas concentraciones, pues incluso se debería ser más estricto a la hora de establecer límites ya que se ha relacionado unos niveles más bajos de TSH con menor incidencia de aborto o parto pretérmino¹³.

Por otro lado, la patología tiroidea es frecuente en mujeres embarazadas. Entre un 0,2 y 1% de las gestantes sufre hipertiroidismo, siendo la causa más frecuente la enfermedad de Graves-Basedow; entre 0,2 y 0,5% sufren hipotiroidismo primario y un 2,5% hipotiroidismo subclínico, porcentaje que se incrementa tras el parto¹⁴. La enfermedad tiroidea autoinmunitaria también es frecuente en gestantes con una prevalencia de anticuerpos antiperoxidasa positivos del 9% y del 4%⁹; este porcentaje es aún mayor en gestantes que tienen otras enfermedades de origen autoinmunitario tales como la diabetes mellitus tipo 1 o la artritis reumatoide.

Por todo ello es conveniente definir cuáles son los valores poblacionales en mujeres embarazadas en cada trimestre, e incluso, semana de gestación y para cada laboratorio y área de procedencia a fin de diagnosticar enfermedades clínicas o subclínicas, y poder valorar la necesidad de tratamiento bien sustitutivo, bien antitiroideo¹⁴.

El objetivo de este trabajo es estimar los valores poblacionales, en los tres trimestres de gestación, de hormonas tiroideas en una población de mujeres gestantes sanas que habitan en una población catalogada como yododeficiente.

Material y métodos

Material

Se estudiaron mujeres sanas procedentes de los centros de salud de Atención Primaria que acuden al programa de «embarazo, parto y puerperio» de la capital jiennense y al Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de Osuna.

Todas las mujeres son reclutadas antes de la semana 10 de gestación por la matrona del Centro de Salud y remitidas para su seguimiento a la consulta de Endocrinología del CH de Jaén o a la consulta de Ginecología del hospital de Osuna. Las gestantes no tomaron suplementos yodados hasta después de hacer las primeras determinaciones analíticas antes de la semana 10 de gestación. Una vez realizada la primera determinación recibieron una dosis de yodo que permitió mantener la yoduria por encima de 100 $\mu\text{g/l}$ a partir del primer trimestre del embarazo.

A todas las gestantes se les informó del objetivo del estudio y firmaron un consentimiento informado normalizado para participar en el mismo. El estudio ha obtenido la autorización del Comité Ético de la Comisión de Investigación del CH de Jaén.

Variables

En todas las mujeres se ha medido hormonas tiroideas: TSH, T4-l, T3-l y tiroglobulina; βHCG y yoduria, en primer trimestre (antes de la semana 10 de gestación), en el segundo trimestre (entre 24 y 26 semana de gestación) y en el tercer trimestre (a la 36 semana de gestación).

Métodos de laboratorio

Las hormonas tiroideas y la tiroglobulina se han determinado por un inmunoensayo quimioluminiscente con partículas paramagnéticas para la determinación cuantitativa de las concentraciones de TSH, T4-l, T3-l y tiroglobulina en suero o plasma humano¹⁵.

- TSH (intervalo entre 0,26-5,6 $\mu\text{UI/ml}$).
- T4 libre. Límites de normalidad para primer trimestre: 0,73-1,13 ng/dl, segundo trimestre: 0,54-1,09 ng/dl, tercer trimestre: 0,56-1,09 ng/dl.
- T3- libre. Límites: 1,80-4,6 pg/ml.
- Tiroglobulina. Límites entre 0-43 ng/ml.
- TPO (anticuerpos antiperoxidasa) (enzimoinmunoensayo). Límites entre 0-65 UI/ml. Se consideró positividad cuando los valores están por encima de 65 UI/ml.
- TSI (*Enzymoimmunoassay for the quantitative determination of autoantibodies against TSH receptor in human serum. Using human monoclonal thyroid stimulating antibody thirth generation*). Se hace en la plataforma DYN-EX de la casa comercial Palex. Se consideran que son positivos si son superiores a 2 UI/ml.
- Yoduria: muestra de orina de 24 horas. Método de Benotti y Benotti¹⁶.

Análisis estadístico

Los datos de las variables fueron recogidas en un soporte informático validado que permite realizar estudios estadísticos. Para evitar sesgos en las determinaciones analíticas hemos eliminado del estudio estadístico y del análisis de los resultados a aquellas mujeres que tenían anticuerpos antitiroideos positivos y concentraciones de TSH mayores de 5 $\mu\text{UI/ml}$. Los resultados descriptivos se hicieron para cada variable de forma individual y para cada trimestre, siendo representados estos valores en media, mediana y desviación estándar así como en percentiles del 3 al 97. Para todas las variables continuas se ha realizado un ajuste a la normalidad de la distribución mediante el test de Shapiro. El contraste de hipótesis entre dos muestras se hizo mediante el test de la «t» de Student o el test de Wilcoxon o Mann-Wittney, teniendo en cuenta la posible dependencia entre variables (por ejemplo, a lo largo de los tres trimestres del embarazo) y para variables de clasificación de más de dos niveles con los test ANOVA y Kruskal-Wallis, según al ajuste a la normalidad de la distribución. La dependencia entre variables se valoró mediante los coeficientes de correlación (r de Pearson o R de Sperman, según el ajuste a la normalidad). Para determinar la tendencia de los resultados analíticos durante el embarazo se utilizan modelos de regresión lineal que permiten determinar los efectos de los diferentes trimestres en el nivel de hormona. En todos los casos la decisión estadística se hará para un nivel de rechazo de H_0 de $\alpha = 0,05$, para dos colas.

Resultados

En total se han incluido en el estudio 429 mujeres con una media de edad de 30,9 años (18 a 41 años). Con relación a la valoración de la autoinmunidad, de las 305 mujeres analizadas en primer trimestre ha habido 19 (6%) con TPO positivos; en segundo trimestre de las 239 mujeres analizadas, 18 (7%) tienen TPO positivos; y en tercer trimestre de las 171 mujeres analizadas 7 (4%) tienen TPO (+). Con respecto a TSI, 7 mujeres (3%) en primer trimestre tienen estos anticuerpos positivos, 11 en segundo trimestre (5%) y 7 en tercer trimestre (4%). Datos recogidos en la [tabla 1](#).

Las concentraciones de T4-l sufren un descenso significativo a lo largo de la gestación con valores medios de 0,8 ng/dl, 0,61 ng/dl y 0,59 ng/dl en primer, segundo y tercer trimestre ($p < 0,001$). Los valores de la media, mediana y percentiles de la TSH, T4-l, T3-l y tiroglobulina se recogen en [largo tabla 2](#).

En 106 mujeres (30%) las concentraciones de T4-l en primer trimestre están por debajo del límite inferior del límite de referencia de nuestro laboratorio (0,73 ng/dl); un 22% de las mismas tiene la T4-l en segundo trimestre por debajo del límite inferior del límite de normalidad de nuestro laboratorio (0,54 ng/dl) y en tercer trimestre el 37% tienen concentraciones de T4-l menor o igual a 0,57 ng/dl que es límite inferior de la normalidad de nuestro laboratorio.

Se produce un incremento progresivo de las concentraciones de TSH a lo largo de la gestación con medias de 1,67 $\mu\text{g/dl}$, 1,86 $\mu\text{g/dl}$ y 2,13 $\mu\text{g/dl}$ en primer, segundo y tercer trimestre respectivamente ($p < 0,005$) ([fig. 1](#)).

Tabla 1 Prevalencia de anticuerpos positivos.

	1.º trimestre	2.º trimestre	3.º trimestre
TPO positivos	Analizadas: 305 n = 19 (6%)	Analizadas: 239 n = 18 (7%)	Analizadas: 171 n = 7 (4%)
TSI positivos	n = 7 (3%)	n = 11; 5%	n = 7; (4%)

TPO: anticuerpos antiperoxidasa; TSI: anticuerpos contra el receptor de la TSH.

Tabla 2 Distribución de las concentraciones de hormonas tiroideas, tiroglobulina y yoduria en los tres trimestres de gestación.

	Trimestre	Media	Mediana	P3	P50	P97
TSH μ UI/ml	Primero ^a	1,67	1,52	0,23	1,5	4,18
	Segundo ^b	1,86	1,78	0,36	1,78	3,89
	Tercero ^c	2,13	2,01	0,30	2,01	4,30
T4-libre ng/dl	Primero	0,80	0,80	0,60	0,80	1,06
	Segundo	0,61	0,60	0,43	0,60	0,85
	Tercero	0,59	0,57	0,40	0,57	0,82
T3-libre pg/ml	primero	3,07	3,04	2,33	3,03	3,84
	Segundo	2,71	2,68	2,04	2,68	3,51
	Tercer	2,79	2,62	1,99	2,62	3,46
Tiroglobulina ng/dl	Primero	17,20	11,60	1,176	11,6	61,50
	Segundo	13,63	10,82	1,92	10,81	37,98
	Tercero	17,45	10,85	1,69	10,85	59,87
Yoduria μ g/l	Primero	129,06	109,87			
	Segundo	202,31	179,53			
	Tercero	195,64	181,78			

^a Primer trimestre: entre la séptima y décima semana de gestación.

^b Segundo trimestre: semanas 24 a 28 de gestación.

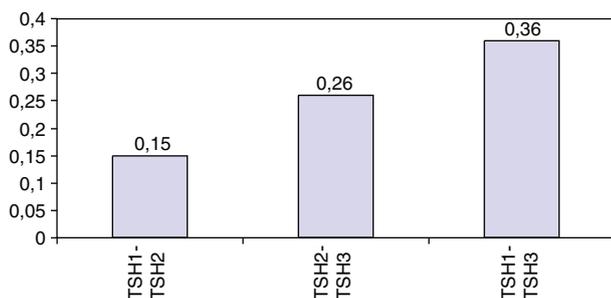
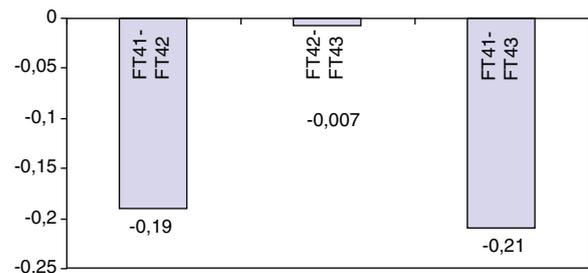
^c Tercer trimestre: semana 36 a 38.

Paralelamente, las concentraciones de T4-l fueron disminuyendo a lo largo de la gestación con medias de 0,80 ng/dl, 0,61 ng/dl y 0,59 ng/dl, respectivamente ($p < 0,005$) (fig. 2).

Existe correlación entre las concentraciones de TSH y de β HCG en el primer trimestre ($p < 0,001$); en el segundo y tercer trimestre se observa un incremento progresivo de las concentraciones de TSH paralelamente a un descenso de las concentraciones de β HCG (tabla 2 y fig. 3).

Con relación a la T3-l, esta sufre un descenso en sus concentraciones a lo largo de la gestación, siendo este descenso estadísticamente significativo entre el primer trimestre con respecto al segundo y tercer trimestres con concentraciones medias de 3,07 pg/ml, 2,71 pg/ml y 0,79 pg/ml en primer, segundo y tercer trimestre, respectivamente.

La mediana de yoduria es de 108,34 μ g/l y la media de 128,57 μ g/l. En nuestro estudio hay un 45,5% de

**Figura 1** Porcentaje de incremento de TSH a lo largo de la gestación.**Figura 2** Porcentaje de descenso de T4-libre en los tres trimestres de gestación. $p < 0,005$.

gestantes con yoduria inferior a 100 μ UI/ml y un 14% con yoduria inferior a 50 μ UI/ml. Las concentraciones de yoduria se incrementaron a lo largo del segundo trimestre con respecto al primero en todas las gestantes pero descendieron en el tercer trimestre (tabla 2). No encontramos diferencias significativas en los valores de hormonas tiroideas en relación con las concentraciones de yoduria ni antes de iniciar la suplementación yódica, es decir, en la primera determinación, ni a lo largo del embarazo.

Discusión

El debate establecido sobre cuándo iniciar el tratamiento de un posible hipotiroidismo durante la gestación nos obliga a replantearnos seriamente cuándo hacer este diagnóstico y qué criterios seguir para iniciar el tratamiento¹⁷. Por lo tanto, esta investigación se hace necesaria cuando

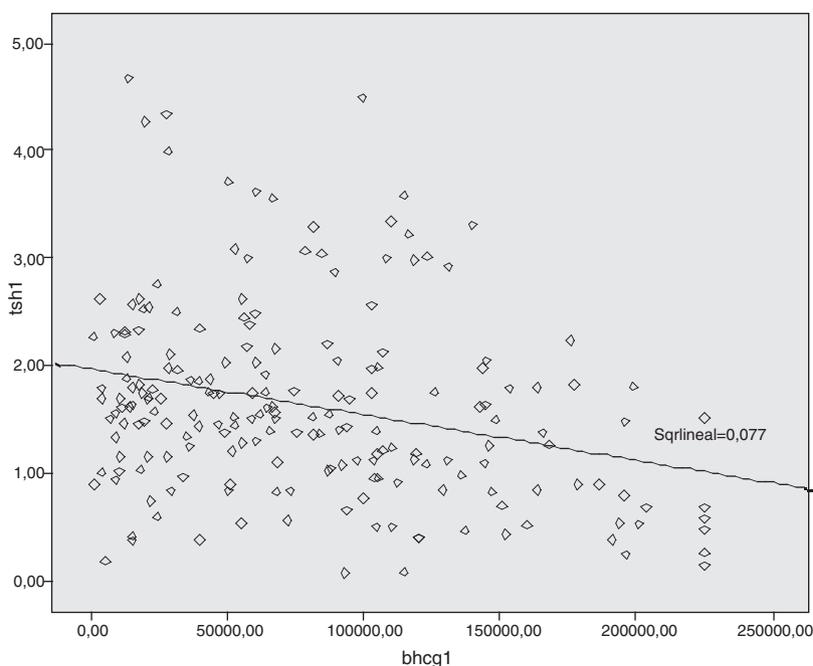


Figura 3 Correlación entre TSH y β HCG en primer trimestre ($p < 0,001$).

conocemos, además, que en nuestro país hay zonas claramente yododeficientes. Por otro lado, el hecho de que no exista uniformidad en los métodos analíticos utilizados en los diferentes laboratorios de referencia, incluso, la utilización de unidades de medida diferentes obligan a un ejercicio de autoevaluación, digamos local, para poder armar al médico en la práctica habitual de un derecho a intervenir si se diera el caso de necesidad al detectar una hipotiroxinemia en la gestante evaluada.

El presente estudio pretende definir los límites de normalidad de las hormonas tiroideas en mujeres gestantes sanas de una población yododeficiente para un método analítico determinado y para un hospital de referencia concreto sabiendo de antemano que las hormonas tiroideas se comportan con gran variabilidad según el trimestre de gestación analizado^{18,19}.

En nuestro estudio contamos con una ventaja importante: la homogeneidad de la muestra en cuanto a raza, ya que en algunos estudios se ha encontrado variabilidad en los valores hormonales según la misma^{20,21}; todas nuestras gestantes son de raza blanca; y por otro lado, casi todas tienen un nivel cultural similar. El consumo de sal yodada apenas alcanza el 30% en el total de las mujeres encuestadas. Por otro lado, también se puede ver afectado por el consumo de complejos multivitamínicos que contienen yodo²², pero todas nuestras gestantes estuvieron sometidas a suplementación yódica.

La fiabilidad de los datos analíticos obtenidos está garantizada porque los controles de calidad de las determinaciones se realizan de forma periódica en nuestro laboratorio de referencia.

Como primer dato significativo, las embarazadas de nuestra área presentan antes de la décima semana de gestación unas concentraciones de T4-l muy bajas, cuya media coincide con el límite inferior de la normalidad del laboratorio de referencia. Este hecho implica que la mitad de las gestantes estudiadas presentan una hipotiroxinemia en el

primer trimestre, y que existe un compromiso potencial en el desarrollo cerebral en una etapa crucial para el embrión.

Por otro lado, las concentraciones de T4-l disminuyen progresivamente a medida que avanza la gestación, pero persisten las concentraciones medias de T4-l en el límite inferior para la normalidad de nuestro laboratorio de referencia; esto difiere de otros estudios realizados recientemente en nuestro país en gestantes con el mismo perfil clínico que las de nuestro estudio y cuyos resultados en primer trimestre de gestación concuerdan con sus valores de referencia²³. Nos cuestionamos si los valores de T4-l obtenidos para nuestra muestra obedecen a que nuestra población presenta una mediana de yoduria muy por debajo de las recomendaciones de la OMS⁸ tal como se concluye en un estudio previo realizado en Andalucía²⁴; sin embargo, en el análisis estadístico de los datos no se han encontrado diferencias significativas en las concentraciones de T4-l según la yoduria de las gestantes analizadas.

Los valores de TSH presentan un descenso significativo durante el primer trimestre concordante con una elevación en las concentraciones de β HCG, y observando, cómo sufren un incremento progresivo coincidiendo con el descenso de las concentraciones de T4-l en el segundo y tercer trimestre.

Por todo ello, la fisiología tiroidea en nuestras gestantes tiene un comportamiento acorde al ya descrito en estudios publicados anteriormente^{9,10}.

A diferencia de otros estudios, solo hemos encontrado una prevalencia de TPO positivos en el 5,4% de nuestras gestantes.

Puesto que del análisis estadístico hemos excluido aquellos casos que presentaban anticuerpos anti-TPO positivos, hemos de pensar que no hay motivo para que el tiroideo de nuestras gestantes se vea comprometido en su funcionamiento y que, por tanto, todo el tejido tiroideo de las mujeres sometidas al análisis estadístico funciona de forma adecuada. Así mismo, los valores de TSH son

discretamente superiores en las gestantes con TPO positivos y esto concuerda con los hallazgos de otros autores, por ejemplo de Pearce et al¹¹.

Conclusión

Podemos concluir que los límites de referencia para mujeres embarazadas de nuestra comarca teniendo en cuenta que los percentiles 3 y 97 se sitúan por debajo de los facilitados por el laboratorio de referencia siendo para T4-l entre 0,60 y 1,06 para primer trimestre, entre 0,43 y 0,85 ng/dl en segundo trimestre y entre 0,40 y 0,82 ng/dl en tercer trimestre. Para la TSH los valores de referencia son: 0,23 y 4,18 μ UI/ml en primer trimestre, 1,78 y 3,89 μ UI/ml en segundo trimestre y 2,01 y 4,30 μ UI/ml en tercer trimestre. Para T3-l los límites en primer trimestre es de 2,33 a 3,84 pg/ml, entre 2,04 y 3,51 pg/ml en segundo trimestre y entre 1,99 y 3,46 pg/ml en tercer trimestre.

Estos resultados ponen de manifiesto la necesidad de mantener e insistir en la recomendación de promover el consumo de sal yodada a toda la población y asegurar la suplementación con yodo durante la gestación.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por una beca/ayuda de la Consejería de salud de la Junta de Andalucía.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Reuss ML, Paneth N, Pinto-Martin JA, Lorenz JM, Susser M. The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurologic development at two years of age. *N Engl J Med*. 1996;334:821–7.
2. Santiago P, Torres R, Muela JA, Rojo G, García E, Garriga MJ, et al. Intelligence quotient and iodine intake: a cross-sectional study in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3851–7.
3. Lavado-Autric R, Ausó E, García-Velasco JV, Arufe MC, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny. *J Clin Invest*. 2003;111:1073–82.
4. Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008;18:225–48.
5. Velasco I, Carreira M, Santiago P, Muela JA, García E, Sánchez B, et al. Effect of iodine prophylaxis during pregnancy on neurocognitive development of children during the first two years of life. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:3234–41.
6. Berbel P, Mestre JL, Santamaría A, Palazón I, Franco A, Graells M, et al. Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. *Thyroid*. 2009;19:511–9.
7. Enrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, Ghassabian A, Schmidt HG, Visser TJ, et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: The Generation R Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4227–34.
8. WHO, UNICEF, ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2007. p. 10–1.
9. Glinoe D. What happens to the normal thyroid during pregnancy. *Thyroid*. 1999;9:631–5.
10. Haddow J, McClain M, L Lambert-Messerlian G, Palomaki G, Canick JA, Cleary-Goldman J, et al. Variability in thyroid stimulating hormone suppression by human chorionic gonadotropin during early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3341–7.
11. Pearce EN, Oken E, Gillman MW, Lee SL, Magnani B, Platek D, et al. Association of first-trimester thyroid function test values with thyroperoxidase antibody status, smoking, and multivitamin use. *Endocr Pract*. 2008;14:33–9.
12. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8 Suppl):S1–47.
13. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:E44–8.
14. Galofré JC, Corrales JJ, Pérez B, Cantón A, Alonso N, 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.
15. BECKMAN ACCESS. Immuno Assay System. HYPERsensitive hTSH.
16. Benotti J, Benotti N. Protein bound iodine, total iodine and protein and butanol extractable iodine by partial automation. *Clin Chem*. 1963;9:408–16.
17. Gharib H, Tuttle RM, Baskin J, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Consensus Statement: Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Thyroid Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:581–5.
18. Debiève F, Dulière S, Bernard P, Hubinont C, De Nayer P, Daumerie C. To treat or not to treat euthyroid autoimmune disorder during pregnancy? *Gynecol Obstet Invest*. 2009;67:178–82.
19. Marwaha RK, Chopra S, Gopalakrishnan S, Sharma B, Kanwar RS, Sastry AA, et al. Establishment of reference range for thyroid hormones in normal pregnant Indian women. *BJOG*. 2008;115:602–6.
20. Rebagliato M, Murcia M, Espada M, Álvarez Pedrerol M, Bolúmar F, Vioque J, et al. Iodine intake and maternal thyroid function during pregnancy. *Epidemiology*. 2010;21:62–9.
21. La'ulu SL, Roberts WL. Second-trimester reference intervals for thyroid tests: the role of ethnicity. *Clin Chem*. 2007;53:1658–64.
22. Leung AM, Pearce EN, Braverman LE. Iodine content of prenatal multivitamins in the United States. *N Engl J Med*. 2009;26:939–40.
23. Maldonado A, Guerrero E, Rodríguez MA, Andrés JM, Frontela C, Moreira M, et al. Yododeficiencia en mujeres gestantes del Área Sanitaria de Palencia (España). *Endocrinol Nutr*. 2009;56:452–7.
24. Domínguez I, Reviriego S, Rojo-Martínez G, Valdés MJ, Carrasco R, Coronas I, et al. Déficit de yodo y función tiroidea en una población de mujeres embarazadas sanas. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:449–53.