

ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

www.elsevier.es/endo



ORIGINAL

Valores de referencia y estudio de la variabilidad de hormonas tiroideas en gestantes de El Bierzo

Manuel Lombardo Grifol*, María Luisa Gutiérrez Menéndez, Luís García Menéndez y María Vega Valdazo Revenga

Servicio de Análisis Clínicos, Hospital del Bierzo, Ponferrada (León), España

Recibido el 11 de febrero de 2013; aceptado el 22 de abril de 2013

Disponible en Internet el 25 de julio de 2013

PALABRAS CLAVE

Tirotropina;
Tiroxina libre;
Triyodotironina libre;
Embarazo;
Índice de masa corporal;
Fumar;
Edad

Resumen

Antecedentes y objetivos: La zona de El Bierzo se caracteriza por una baja yoduria en la población gestante. Las guías recomiendan establecer valores de referencia locales para el diagnóstico de la disfunción tiroidea en el embarazo. Los objetivos fueron obtener valores de referencia de tirotropina (TSH), tiroxina libre (T4L) y triyodotironina libre (T3L) en gestantes de primer trimestre y estudiar los factores que intervienen en la variabilidad de estas hormonas.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo de 412 gestantes con determinaciones en suero de TSH, T4L y T3L en el primer trimestre; se excluyeron 163 por condiciones con posible influencia sobre la función tiroidea. Para el estudio de los valores de referencia se excluyeron además 30 mujeres fumadoras. El estudio de la variabilidad se realizó para los factores edad, índice de masa corporal (IMC) y fumar, mediante análisis de la covarianza multifactorial.

Resultados: Los valores de referencia en gestantes de primer trimestre fueron: TSH: 0,497-3,595 mUI/l; T4L: 0,90-1,42 ng/dl; T3L: 2,49-3,56 pg/ml. La TSH depende de la edad de la madre y de la interacción entre la edad y fumar. La T3L depende del IMC de la madre y de fumar, existiendo además una interacción entre ambos factores.

Conclusión: Los valores de referencia obtenidos pueden utilizarse para valorar la disfunción tiroidea en mujeres gestantes de El Bierzo. Los valores de TSH y T3L están influidos por la edad de la madre, el IMC y fumar, además de por las interacciones entre estos factores.

© 2013 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Thyroid-stimulating hormone;
Free thyroxine;
Free triiodothyronine;

Reference values and variability study of thyroid hormones in pregnant women from El Bierzo

Abstract

Background and objectives: El Bierzo area is characterized by low urinary iodine levels in the pregnant population. Guidelines recommend that local reference values are established for the diagnosis of thyroid dysfunction in pregnancy. Our objectives were to establish reference

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: mlombardo@saludcastillayleon.es, malombardo@telefonica.net (M. Lombardo Grifol).

Pregnancy;
Body mass index;
Smoking;
Age

values for thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine (FT4) and free triiodothyronine (FT3) in women in the first trimester of pregnancy and to explore the factors influencing variability in these hormones.

Patients and methods: A retrospective study of 412 women in the first trimester of pregnancy who were measured serum levels of TSH, FT4, and FT3; 163 women with conditions with a potential influence on thyroid function were excluded. Thirty smoking pregnant women were also excluded from the study of reference values. Factors examined in the variability study included age, body mass index (BMI), and smoking. A multifactorial analysis of covariance was performed.

Results: Reference values in first-trimester pregnant women were: TSH: 0.497–3.595 mIU/L; FT4: 0.90–1.42 ng/dL; FT3: 2.49–3.56 pg/mL. TSH levels depended on mother age and on interaction between age and smoking. FT3 levels depended on the mother's BMI and smoking, and there was also an interaction between both factors.

Conclusion: The reference values found may be used to assess thyroid dysfunction in pregnant women from El Bierzo. TSH and FT3 levels are influenced by age and BMI of the mother and by smoking, in addition to the interaction of these factors.

© 2013 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El embarazo plantea una demanda excepcional para el tiroides, y el embarazo normal conlleva complejos cambios en la fisiología tiroidea, haciendo que durante la gestación se incremente el riesgo de disfunción tiroidea¹. Al menos el 5% de las mujeres embarazadas experimentan alguna clase de disfunción tiroidea². Estas disfunciones tiroideas están asociadas a complicaciones del embarazo así como en los recién nacidos. En el embarazo se asocian principalmente a abortos^{3–5}, parto prematuro^{4–6}, anemia y hemorragia posparto⁷ e incremento de pérdida fetal (odds ratio: 13,5)⁸. En el recién nacido se asocia con bajo peso e inadecuado desarrollo neurofisiológico, que incluso puede causar una disminución de 7 puntos en el cociente de inteligencia en niños de 7 a 9 años⁹.

El yodo es un elemento fundamental en la síntesis de las hormonas tiroideas y España tiene un nivel muy variable de yodación en gestantes. La zona geográfica de El Bierzo se caracteriza por una yoduria en gestantes de primer trimestre inferior a la recomendada ($\geq 150 \mu\text{g/l}$ según la Organización Mundial de la Salud)¹⁰, con mediana de $118 \mu\text{g/l}$, siendo causa de la alta prevalencia de disfunción tiroidea en las embarazadas^{11,12}. Solamente el 15,6% de dichas gestantes tomaban preparados con suplemento de yodo¹¹.

Los valores de referencia de las hormonas tiroideas en mujeres embarazadas son distintos a los de la población general por los cambios fisiológicos del embarazo sobre todo en el primer trimestre. Precisamente, en este trimestre es cuando se produce el desarrollo neurológico del feto, con lo que cualquier intervención tiene que realizarse al inicio del embarazo, para conseguir un buen desarrollo neurofisiológico del mismo. Todo ello implica que debe de realizarse el diagnóstico de la disfunción tiroidea en el primer trimestre del embarazo, determinando principalmente tirotrópina (TSH), y cuando esta se encuentra alterada midiendo tiroxina libre (T4L) y triyodotironina libre (T3L).

Diversas sociedades científicas, como la American Thyroid Association (ATA) y la Endocrine Society, han publicado recientemente nuevas guías para el diagnóstico y manejo de

la disfunción tiroidea en el embarazo^{13,14}. Existe asimismo un documento de consenso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) para mejorar el diagnóstico de una patología que considera infradiagnosticada¹⁵. Entre las sociedades científicas existe cierta controversia sobre si debe o no realizarse un cribado universal de hormonas tiroideas en el primer trimestre del embarazo. La ATA y la Endocrine Society solo recomiendan cribado a las pacientes que definen como de alto riesgo^{13,14}, pero la SEEN, en su documento, preconiza un cribado universal en España¹⁵. La zona de El Bierzo, por la baja ingesta de yodo, ya se define como una zona de alto riesgo y todas las sociedades recomendarían un cribado universal. Para el diagnóstico de disfunción tiroidea en el embarazo, todas estas sociedades científicas recomiendan que las hormonas tiroideas se evalúen frente a los valores de referencia de cada trimestre y para cada zona, con las técnicas de laboratorio propias^{13–15}. Solo en caso de no disponerse de valores de referencia para las técnicas propias y la zona, hacen una serie de recomendaciones sobre cuáles deberían de ser los valores de referencia adecuados; en concreto, la SEEN y la ATA recomiendan tomar como valor de corte $2,5 \mu\text{UI/ml}$.

El objetivo de este estudio fue establecer valores de referencia para las hormonas TSH, T4L y T3L en mujeres gestantes en su primer trimestre para nuestra zona, que puedan ser utilizados en el cribado universal de disfunción tiroidea en población gestante. Asimismo, se pretendía encontrar factores poblacionales que expliquen la variabilidad de las hormonas TSH, T4L y T3L en gestantes.

Material y métodos

Se trata de un estudio retrospectivo a partir de 412 mujeres gestantes que acudieron al Hospital del Bierzo, consecutivamente entre febrero de 2011 y abril de 2012, para el estudio de cribado de cromosomopatías de primer trimestre. Se recogieron los resultados de TSH, T4L y T3L que se habían obtenido de muestras de suero entre las semanas 8 y 13 de gestación. Se consultaron las historias clínicas

de las embarazadas y la base de datos del cribado de cromosopatías para obtener los datos poblacionales en el momento de la extracción para la determinación de las hormonas tiroideas. Los datos poblacionales que se recogieron fueron: edad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), enfermedades previas y/o actuales (tiroidea y no tiroideas), y si fumaban 3 o más cigarrillos al día.

Las causas de exclusión del estudio fueron: embarazadas que tuvieran alteraciones endocrinas, que no se dispusiera de datos de hormonas tiroideas entre 8 y 13 semanas de gestación, y embarazadas de las cuales no se dispusiera de información de datos poblacionales o enfermedades previas y embarazos gemelares o con síndrome de Down. En las causas endocrinológicas se incluyeron las embarazadas con tratamiento con tiroxina u otros fármacos que alteren las hormonas tiroideas, las mujeres con anticuerpos antitiroideos positivos, las diagnosticadas anteriormente de hipo o hipertiroidismo, o con problemas nutricionales y las diagnosticadas de diabetes mellitus o diabetes gestacional. Como fumar puede alterar los niveles de hormonas tiroideas¹⁶, para el cálculo de los valores de referencia en el primer trimestre se descartaron, además, las gestantes que fumaban 3 o más cigarrillos al día.

Las determinaciones de TSH, T4L y T3L se realizaron en un aparato ADVIA CENTAUR XP de Siemens Healthcare Diagnostics®. Para la determinación de TSH se utilizó un ensayo ultrasensible de doble anticuerpo, con un rango de ensayo de 0,008 a 150 mUI/l y con los siguientes coeficientes de variación interensayo (CVi) para 3 niveles: nivel 1 = 0,418 mUI/l, CVi = 2,1%; nivel 2 = 5,685 mUI/l, CVi = 2,4%; nivel 3 = 36,4 mUI/l, CVi = 3,1%. La determinación de T4L se realizó mediante un ensayo de tipo competitivo, con un rango de ensayo de 0,1 a 12 ng/dl (1,3-155 pmol/l) y CVi para 3 niveles: nivel 1 = 0,883 ng/dl, CVi = 5,9%; nivel 2 = 2,155 ng/dl, CVi = 5,1%; nivel 3 = 4,1 ng/dl, CVi = 5,2%. La determinación de T3L se realizó mediante un ensayo de tipo competitivo, con un rango de ensayo de 0,2 a 20 µg/ml (0,3-30,8 µmol/l) y CVi para tres niveles: nivel 1 = 2,53 µg/ml, CVi = 3,2%; nivel 2 = 6,31 µg/ml, CVi = 2,2%; nivel 3 = 11,24 µg/ml, CVi = 3,4%.

Análisis estadístico

Los datos se recogieron en Excel versión 2003, y para el cálculo de los valores de referencia se utilizó el programa CBStat ver. 5.1¹⁷. La normalidad de la distribución de las hormonas tiroideas se estudió mediante la prueba de Anderson-Darling¹⁸ y en las variables que no seguían una distribución normal se realizaron transformaciones hasta que se ajustaran a una distribución paramétrica¹⁹. T3L seguía una distribución paramétrica, pero T4L exigió una transformación mediante logaritmos naturales y TSH una doble transformación exponencial y modular^{20,21}. Se estudiaron las posibles particiones²² según semanas de gestación, edad, e IMC, y se estudiaron los posibles valores fuera de límite (*outliers*) para descartarlos o no²³. Los valores de referencia se establecieron entre el percentil 2,5 y el percentil 97,5 con intervalos de confianza del 90% como indica la Internacional Federation of Clinical Chemistry²⁴. La comparación entre grupos se efectuó mediante t de Student, U de

Mann-Whitney, H de Kruskal-Wallis o ANOVA para un factor según correspondiera su aplicación.

En el estudio de la variabilidad de las hormonas tiroideas se utilizó el programa SPSS (PASW Statistics 18®). Se realizaron estudios de regresión lineal multivariante para obtener una aproximación de las variables significativas, seguido de un estudio exhaustivo de la covarianza multifactorial (ANCOVA) para TSH, T4L y T3L, y así conocer los factores principales y las interacciones que explicaran la variabilidad de las hormonas tiroideas. Los factores de variabilidad estudiados fueron: edad ≥ 30 años, IMC ≥ 30 kg/m² y consumir 3 o más cigarrillos al día (fumadora). Como covariables se introducía en los modelos TSH, T4L o T3L si eran significativas y así poder diferenciar mejor la variabilidad de los factores. En el modelo de la TSH la covariable era la T4L, en el de la T4L la covariable era la TSH y en el de la T3L la covariable era la T4L. Se realizaron pruebas de homogeneidad, de falta de ajuste de los modelos y estudios de los gráficos de residuos para determinar si los modelos de covarianza eran correctos. Se consideró siempre $p < 0,05$ para todos los test de significación.

Resultados

Se estudiaron 412 mujeres embarazadas de primer trimestre entre 16 y 43 años, de las cuales se excluyeron 193 para el estudio de valores de referencia y 163 para el estudio de variabilidad, cuya descripción se encuentra en la [tabla 1](#). La prevalencia de embarazadas con anticuerpos antitiroideos fue del 5,1%. En la [tabla 2](#) se describen las características de la población del estudio, no observándose diferencias significativas entre las gestantes excluidas y no excluidas.

Los valores de referencia obtenidos de las embarazadas de primer trimestre para TSH, T4L y T3L, con los intervalos de confianza, se muestran en la [tabla 3](#). Al estratificar entre las semanas 8 y 13 de gestación, no encontramos diferencias significativa de TSH ($p = 0,502$), T4L ($p = 0,979$) y T3L ($p = 0,564$) entre las semanas de gestación, aplicando ANOVA para un factor que tiene en cuenta las medias de estos parámetros en cada semana (datos no mostrados). Se observó una disminución de la TSH significativa con relación a la edad de la embarazada ($p < 0,001$). En la [tabla 3](#) se describen también los valores de referencia de TSH para gestantes de edad < 30 años y ≥ 30 años. Se apreció también un aumento significativo de la T3L con relación al IMC ($p < 0,001$), pero no se realizó partición por el bajo número de casos con IMC ≥ 30 kg/m² ($n = 24$).

Del estudio ANCOVA se desprende que la TSH disminuye con la edad, fundamentalmente en las embarazadas ≥ 30 años ($p < 0,05$), pero las mujeres fumadoras no tienen TSH distintas de las no fumadoras ($p = 0,471$). Sí existe, en cambio, una interacción entre las 2 variables, haciendo que las mujeres ≥ 30 años y fumadoras sean las que tengan las TSH más bajas ($p < 0,05$). En la [figura 1](#) se puede observar el gráfico de perfil para las medias marginales estimadas por el modelo de la TSH.

No se observó que los factores edad, IMC o fumadora afectaran a la variabilidad de la T4L. En cuanto a la T3L, en el estudio ANCOVA se observó que la T3L aumenta con el IMC, fundamentalmente en las embarazadas con IMC ≥ 30 kg/m²

Tabla 1 Descripción de las causas de exclusión del estudio

n = 412	Causa exclusión	Número de casos	%
Excluidas	Anticuerpos antitiroideos positivos	21	5,1
	Otras causas endocrinológicas	79	19,1
	Sin datos de hormonas primer trimestre (semanas 8-13)	37	9
	Sin datos de enfermedades previas	7	1,7
	Otras patologías que puedan afectar a las hormonas tiroideas	10	2,4
	Embarazos gemelares y síndrome de Down	9	2,2
Excluidas del estudio variabilidad		163	39,6
Excluidas	Fumadoras	30	7,3
Excluidas del estudio de valores de referencia		193	46,8

Tabla 2 Descripción de la población del estudio

	Estudio (n = 249)	Excluidas (n = 163)	p*
Edad (media)	30,9	30,2	0,22
Peso (media)	65,1	67,4	0,11
Talla (media)	162,9	162,1	0,43
IMC (media)	24,51	25,32	0,11
Fumadora (%)	12,0	6,7	0,19

IMC: índice de masa corporal.

* p: significación obtenida por t de Student o comparación de proporciones.

($p < 0,05$). El hábito de fumar también aumenta la T3L de la embarazada ($p < 0,05$). Igualmente, existe una interacción entre $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ y el hecho de fumar, haciendo que las mujeres fumadoras con $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ($p < 0,05$) sean las que tienen mayor T3L. Esta interacción se aprecia mejor en el gráfico de perfil (fig. 2).

Discusión

La aparición de diversas recomendaciones de las sociedades científicas y la falta de valores de referencia para TSH, T4L y T3L en una zona como El Bierzo, donde ya está estudiado que un alto porcentaje de gestantes tienen un déficit de yodo, nos llevó a calcular de la manera más precisa los valores de referencia para aquellas de primer trimestre. A pesar de ser un estudio retrospectivo, se tomaron las

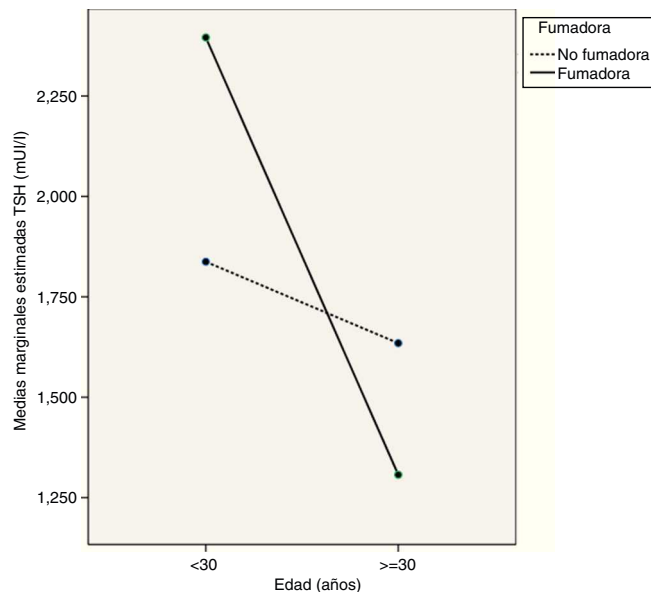


Figura 1 Gráficos de perfil TSH. Covariable T4L se evalúa a 1,1391 ng/ml para eliminar su efecto significativo ($p < 0,05$) sobre la TSH. TSH: tirotropina; T4L: tiroxina libre.

Significación: edad $p < 0,05$; fumar $p = 0,471$; interacción entre edad y fumar $p < 0,05$.

máximas precauciones en los criterios de exclusión. Toda mujer gestante cuya historia clínica planteara la más mínima duda acerca de si un tratamiento o enfermedad influía en la función tiroidea se excluyó del estudio. Esto explica la

Tabla 3 Valores de referencia en embarazadas de primer trimestre (semanas 8 a 13) en El Bierzo

	n ^a	Valores de referencia			
		P2,5	(IC)	P97,5	(IC)
TSH ($\mu\text{UI/ml}$) (edad 16-43 años)	219	0,497	(0,415-0,584)	3,595	(3,298-3,914)
TSH ($\mu\text{UI/ml}$) ≥ 30 años	140	0,499	(0,401-0,605)	3,459	(3,079-3,888)
TSH ($\mu\text{UI/ml}$) < 30 años	79	0,481	(0,331-0,647)	3,798	(3,352-4,275)
T4L (ng/dl)	219	0,90	(0,88-0,92)	1,42	(1,39-1,45)
T3L (pg/ml)	219	2,49	(2,44-2,54)	3,56	(3,51-3,61)

IC: intervalo de confianza; P: percentil; TSH: tirotropina; T3L: triyodotironina no unida a proteína; T4L: tiroxina no unida a proteína. Mediana de yodurias en embarazadas de primer trimestre en El Bierzo: 118 $\mu\text{g/l}$.

^a Se excluyeron 30 mujeres que consumían 3 o más cigarrillos/día.

Las negritas son los valores de referencia.

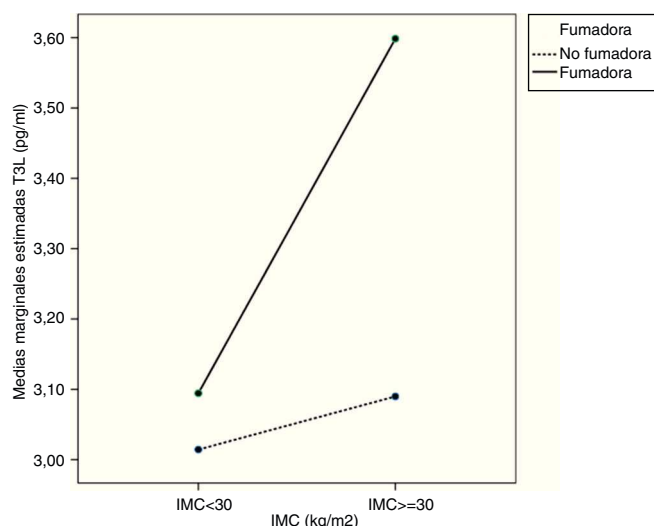


Figura 2 Gráficos de perfil T3L. Covariable T4L se evalúa a 1,1391 ng/ml para eliminar su efecto significativo ($p < 0,05$) sobre T3L. IMC: Índice de masa corporal; T3L: triyodotironina libre; T4L: tiroxina libre.

Significación: IMC $p < 0,05$; fumar $p < 0,05$; interacción entre IMC y fumar $p < 0,05$.

alta proporción de excluidas (39,6%); pero, como se desprende de la [tabla 2](#), tanto las embarazadas excluidas como las del estudio no se diferencian en los datos poblacionales, presumiéndose una población homogénea.

En el cálculo de los valores de referencia, las distribuciones se llevaron a la normalidad para, de este modo, obtener los valores de referencia con los intervalos de confianza lo más ajustados posible, haciendo que el número de individuos fuera menos relevante. El valor de referencia superior de TSH (percentil 97,5 = 3,595 μ UI/ml) es algo más alto de 2,5 μ UI/ml, que es el valor recomendado por las guías en caso de no disponerse de valores de referencia locales¹³⁻¹⁵. Algunos autores relacionan este valor más alto con la baja ingesta de yodo en la población²⁵, aunque otros indican que no hay asociación entre valores de yoduria y TSH en el primer trimestre de embarazo²⁶. A pesar de hacer una partición por la edad de la gestante, para el posterior uso en el cribado de disfunción tiroidea en el primer trimestre de embarazo, pensamos que sería recomendable definir los valores de referencia de toda la población, sin partición por edades, por ser más práctica.

Tanto para TSH, como para T4L y T3L, no observamos que los valores sean diferentes entre las semanas 8 y 13 de gestación, con lo que no es necesario diferenciar los valores de referencia por semanas, siendo suficiente con agruparlas como primer trimestre. Algunas publicaciones ofrecen valores de referencia según semanas de gestación^{27,28}, mientras que otras no lo hacen^{29,30}, pero incluso García de Guadiana et al.²⁷, que separan por semanas de gestación, indican que no hay diferencias significativas entre las semanas de gestación en la TSH en el primer trimestre.

La comparación directa de los valores de referencia del presente estudio con otros publicados, incluso con la misma tecnología, es muy complicada por diversas razones. Muchos estudios poblacionales retrospectivos utilizan como único criterio la positividad en los anticuerpos antitiroideos, pero como indican Spencer et al.³¹, esta técnica sesga el valor

de referencia superior de TSH debido a otras disfunciones tiroideas ocultas. Otros utilizan poblaciones no comparables a la nuestra, tanto en raza²⁵, como por no estar estudiado el estado nutricional de yodo en la población²⁸. A ello se suma que no existe un método de referencia internacional reconocido para la estandarización de los test de hormonas tiroideas libres.

Del estudio ANCOVA se desprende que los valores de TSH de las gestantes están influidos por la edad de la mujer y por la interacción entre la edad y fumar. Como en otros estudios, hemos observado que el factor aislado de fumar no da lugar a una concentración distinta de TSH¹⁶, aunque otras investigaciones sí encuentran tales diferencias^{32,33}. Con relación a la edad de la mujer gestante, como factor aislado, no hemos encontrado bibliografía que indique que la concentración de TSH disminuya al aumentar la edad de la embarazada, fundamentalmente a partir de los 30 años de edad. Si se han observado aumentos³¹ o disminuciones³⁴ de TSH en la población general en relación con la edad. En concreto, Völzke et al.³⁴ plantean la hipótesis de que la relación inversa entre la TSH y la edad se observa en poblaciones yododeficientes, presumiblemente por ser dominante la patología nodular y un incremento de la autonomía tiroidea con la edad. Tampoco hemos encontrado referencias que indiquen una posible interacción entre la edad y fumar, haciendo que las embarazadas de edad ≥ 30 años y fumadoras tengan la TSH más baja. Esto sí es un hallazgo novedoso que debería de investigarse en otros estudios, para corroborarlo con mayor número de casos. De confirmarse, los valores de referencia de TSH en gestantes de primer trimestre para el cribado de disfunción tiroidea tendrían que estratificarse según la edad de la madre y si la mujer fuma o no.

Respecto a la T4L, no hemos observado que la edad ≥ 30 años, el IMC ≥ 30 kg/m² o el estado de fumadora influyeran en esta hormona. Otros estudios también llegan a esta misma conclusión con relación al tabaco¹⁶.

Respecto a la T3L, existen otros estudios que indican que esta hormona aumenta con el IMC^{35,36}, y también con el tabaco¹⁶, pero de forma independiente. En ninguno se observa una interacción entre IMC ≥ 30 kg/m² y fumar, tal como hemos apreciado en este trabajo. Esta interacción puede ser debida a un mayor metabolismo periférico inducido por el hecho de fumar¹⁶ e incrementado por la mayor superficie corporal.

Concluimos que los valores de referencia obtenidos para TSH, T4L y T3L se pueden utilizar para el estudio de disfunción tiroidea en el primer trimestre de la gestación en la zona de El Bierzo. La TSH en el primer trimestre de embarazo está influida por la edad de la madre y por la interacción entre la edad y fumar. La T3L en el primer trimestre de embarazo depende del IMC de la madre y de fumar, existiendo también una interacción entre ambos factores.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Yazbeck CF, Sullivan SD. Thyroid disorders during pregnancy. *Med Clin N Am.* 2012;96:235-56.

2. Negro R, Mestman JH. Thyroid disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25:927–43.
3. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid.* 2002;12:63–8.
4. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: Implications for population screening. *J Med Screen.* 2000;7:127–30.
5. 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.
6. Stagnaro-Green A. Maternal thyroid disease and preterm delivery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:21–5.
7. Davis LE, Leveno KJ, Cunningham FG. Hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1988;72:108–12.
8. Su PY, Huang K, Hao JH, Xu YQ, Yan SQ, Li T, et al. Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: A prospective population-based cohort study in China. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3234–41.
9. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* 1999;341:549–55.
10. Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J, WHO Secretariat. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: Conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public Health Nutrition.* 2007;10:1606–11.
11. González Mateo MC, Fernández Fernández M, Valdazo Revenga V, García Menéndez L, Díez Hernández A, Rodríguez Rodríguez R. Valoración del estado de nutrición yódica y niveles de tiroxinemia en mujeres embarazadas de diferentes áreas geográficas de Castilla y León. *Endocrinol Nutr.* 2011;58:416–21.
12. González Mateo MC, Fernández Fernández M, Díez Hernández A, Delgado González M, Díaz Cadorniga F. Bocio, función tiroidea y excreción de yodo en gestantes de la zona de El Bierzo. *Endocrinol Nutr.* 2002;49:284–92.
13. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid.* 2011;21:1081–125.
14. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2543–65.
15. Vila L, Velasco I, González S, Morales F, Sánchez E, Lailla JM, et al. Detección de la disfunción tiroidea en la población gestante: está justificado el cribado universal. *Endocrinol Nutr.* 2012;59:547–60.
16. Männistö T, Hartikainen AL, Väärasmäki M, Bloigu A, Surcel HM, Pouta A, et al. Smoking and early pregnancy thyroid hormone and anti-thyroid antibody levels in euthyroid mothers of the Northern Finland Birth Cohort 1986. *Thyroid.* 2012;22:944–50.
17. Linnet K. CBStat: a program for statistical analysis in clinical chemistry: reference manual. Risskov, Denmark: K Linnet; 1999. p. 1–53. Disponible en: <http://www.cbstat.com> [consultado: 15 Ene 2013].
18. Linnet K. Testing normality of transformed data. *Appl Statist.* 1988;37:180–6.
19. Box GEP, Cox DR. An analysis of transformations. *J R Stat Soc Ser B.* 1964;26:211–52.
20. Linnet K. Two-stage transformation systems for normalization of reference distributions evaluated. *Clin Chem.* 1987;33:381–6.
21. John JA, Draper NR. An alternative family of transformations. *Appl Statist.* 1980;29:190–7.
22. Harris EK, Boyd JC. Statistical bases of reference values in laboratory medicine. New York: Marcel Dekker Inc; 1995.
23. Horn PS, Feng L, Li Y, Pesce AJ. Effect of outliers and non-healthy individuals on reference interval estimation. *Clin Chem.* 2001;47:2137–45.
24. Solberg H. International Federation of Clinical Chemistry, Expert Panel on Theory of Reference Values. Approved recommendation (1987) on the theory of reference values: Part 5. Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1987;25:645–56.
25. Yan YQ, Dong ZL, Dong L, Wang FR, Yang XM, Jin XY, et al. Trimester- and method-specific reference intervals for thyroid tests in pregnant Chinese women: Methodology, euthyroid definition and iodine status can influence the setting of reference intervals. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;74:262–9.
26. Brucker-Davis F, Ferrari P, Gal J, Berthier F, Fenichel P, Hieronimus S. Iodine status has no impact on thyroid function in early healthy pregnancy. *J Thyroid Res.* 2012;2012:168764.
27. García de Guadiana Romualdo L, González Morales M, Martín-Ondarza González Mdel C, Martín García E, Martínez Uriarte J, Blázquez Abellán A, et al. Evaluation of thyroid function during pregnancy: First-trimester reference intervals for thyroid-stimulating hormone and free thyroxine. *Endocrinol Nutr.* 2010;57:290–5.
28. Bocos-Terraz JP, Izquierdo-Alvarez S, Bancalero-Flores JL, Alvarez-Lahuerta R, Aznar-Sauca A, Real-López E, et al. Thyroid hormones according to gestational age in pregnant Spanish women. *BMC Res Notes.* 2009;2:237.
29. Santiago P, Berrio M, Olmedo P, Velasco I, Sánchez B, García E, et al. Reference values for thyroid hormones in the population of pregnant women in Jaen (Spain). *Endocrinol Nutr.* 2011;58:62–7.
30. Vila L, Serra-Prat M, Palomera E, Casamitjana R, de Castro A, Legaz G, et al. Reference values for thyroid function tests in pregnant women living in Catalonia, Spain. *Thyroid.* 2010;20:221–5.
31. Spencer CA, Hollowell JG, Kazarosyan M, Braverman LE. National Health and Nutrition Examination Survey III thyroid-stimulating hormone (TSH)-thyroperoxidase antibody relationships demonstrate that TSH upper reference limits may be skewed by occult thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4236–40.
32. McDonald SD, Walker MC, Ohlsson A, Murphy KE, Beyene J, Perkins SL. The effect of tobacco exposure on maternal and fetal thyroid function. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;140:38–42.
33. Shields B, Hill A, Bilous M, Knight B, Hattersley AT, Bilous RW, et al. Cigarette smoking during pregnancy is associated with alterations in maternal and fetal thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:570–4.
34. Völzke H, Alte D, Kohlmann T, Lüdemann J, Nauck M, John U, et al. Reference intervals of serum thyroid function tests in a previously iodine-deficient area. *Thyroid.* 2005;15:279–85.
35. Marwaha RK, Tandon N, Garg MK, Ganie MA, Narang A, Mehan N, et al. Impact of body mass index on thyroid functions in Indian children. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79:424–8.
36. Männistö T, Surcel HM, Ruokonen A, Väärasmäki M, Pouta A, Bloigu A, et al. Early pregnancy reference intervals of thyroid hormone concentrations in a thyroid antibody-negative pregnant population. *Thyroid.* 2011;21:291–8.