



Medicina de Familia SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



ORIGINAL

Valores de referencia de hormonas tiroideas en la población de gestantes de Guadalajara



A.M. Rodrigo Valero^{a,*}, S. Herranz Antolín^b, M. Bienvenido Villalba^a
y N. Cisneros Gutiérrez del Olmo^a

^a Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

^b Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

Recibido el 13 de septiembre de 2023; aceptado el 1 de diciembre de 2023

Disponible en Internet el 30 de diciembre de 2023

PALABRAS CLAVE

Gestación;
Valores de referencia;
Función tiroidea;
Tirotropina;
Tiroxina libre

Resumen

Introducción: La disfunción tiroidea durante la gestación repercute sobre la salud maternofoetal y puede influir en el desarrollo neurocognitivo del niño. La fisiología tiroidea cambia durante el embarazo y obliga a establecer intervalos de referencia específicos por trimestre y para cada población y método. Los objetivos de nuestro estudio fueron analizar la función tiroidea a lo largo del embarazo y establecer los intervalos de referencia de TSH y T4L en cada trimestre para nuestra población y metodología.

Material y métodos: Estudio analítico prospectivo de 598 gestantes que abarca desde marzo de 2018 hasta octubre de 2020. En todas ellas se determinaron TSH, T4L, T3L, ATPO y ATG. Se excluyeron 151 gestantes por presentar inmunidad tiroidea positiva, enfermedad tiroidea previa en tratamiento con levotiroxina, embarazo gemelar, diagnóstico de hipotiroidismo e hipertiroidismo en la petición o ausencia de algunos de los parámetros estudiados, siendo la población de referencia de 447 gestantes.

Resultados: Los valores de referencia para la TSH fueron 0,07-3,14 mUI/l para el primero, 0,66-3,21 mUI/l para el segundo y 0,52-2,97 mUI/l para el tercer trimestre. Los valores de referencia para la T4L fueron 0,81-1,19 ng/dl para el primero, 0,71-1,07 ng/dl para el segundo y 0,69-1,06 ng/dl para el tercer trimestre.

Conclusiones: Los intervalos de referencia para TSH y T4L obtenidos en este trabajo difieren de los utilizados para la población general, por lo que se han podido generar errores en la clasificación y tratamientos innecesarios en las gestantes.

© 2023 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: albarodrigo28@gmail.com (A.M. Rodrigo Valero).

KEYWORDS

Pregnancy;
Reference levels;
Thyroid function;
Thyrotropin;
Free thyroxine

Reference levels of thyroid hormones in pregnant woman from Guadalajara**Abstract**

Introduction: Thyroid dysfunction during gestation impacts on maternal-fetal health and may influence the neurocognitive development of the child. Thyroid physiology changes during pregnancy and requires the establishment of specific reference levels per trimester and for each population and method. The objectives of our study were to analyse thyroid function throughout pregnancy and to establish reference levels for TSH and T4L in each trimester for our population and methodology.

Material and methods: Prospective analytical study of 598 pregnant women from March 2018 to October 2020. TSH, T4L, T3L, ATPO and ATG were determined in all of them. A total of 151 pregnant women were excluded due to positive thyroid immunity, previous thyroid disease in treatment with levothyroxine, twin pregnancy, diagnosis of hypothyroidism and hyperthyroidism in the request or absence of some of the parameters studied, with a reference population of 447 pregnant women.

Results: The reference levels for TSH were 0.07-3.14 mIU/L for the first, 0.66-3.21 mIU/L for the second and 0.52-2.97 mIU/L for the third trimester. Reference levels for T4L were 0.81-1.19 ng/dL for the first, 0.71-1.07 ng/dL for the second and 0.69-1.06 ng/dL for the third trimester.

Conclusions: The reference levels for TSH and T4L obtained in this study differ from those used for the general population, which may have led to misclassification errors and unnecessary treatment in pregnant women.

© 2023 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Durante la gestación se producen importantes cambios fisiológicos en la glándula tiroidea materna que se resumen en un aumento del tamaño de esta, un aumento en la producción de hormonas tiroideas y un aumento de los requerimientos de yodo diarios, lo que provoca que durante el embarazo se incremente el riesgo de disfunción tiroidea^{1,2}.

La determinación plasmática de la concentración de tirotrópina (TSH) y de tiroxina libre (T4L) son actualmente las principales herramientas para el diagnóstico de las alteraciones de la función tiroidea. Sin embargo, su evaluación es compleja, ya que la interpretación de los biomarcadores de función tiroidea es distinta en mujeres gestantes³. Así, durante el embarazo se observa un descenso en la concentración de TSH, más notable durante el primer trimestre debido al efecto estimulador de los receptores tiroideos, por acción de la gonadotropina coriónica humana (hCG), y un aumento de T4L durante el primer trimestre y un descenso durante el segundo y el tercero. Es por ello por lo que se requieren rangos de referencia específicos de TSH y de T4L para una correcta valoración de la función tiroidea materna⁴⁻⁸.

Diversas sociedades científicas, como la *American Thyroid Association* (ATA) y la *Endocrine Society* (ES), recomendaban en sus directrices en 2011 y 2012, respectivamente, que, en ausencia de valores de referencia propios, el límite superior de TSH durante el primer trimestre de gestación debía ser de 2,5 mUI/l, y de 3,0 mUI/l durante el segundo y el tercer trimestres^{9,10}. Pero esta recomendación tampoco parecía muy precisa, dado que la gran mayoría

de las publicaciones posteriores, tanto nacionales como internacionales, con los diferentes inmunoanálisis actuales, reportaban valores de normalidad significativamente superiores. Esto elevaba de forma importante el diagnóstico de hipotiroidismos subclínicos, con las consiguientes repercusiones económicas, laborales y médicas. Esta misma apreciación ha sido puesta de manifiesto en la nueva guía de la ATA para el diagnóstico y el manejo de la enfermedad tiroidea durante el embarazo y el posparto, publicada en enero de 2017, que recomienda, en primer lugar, establecer valores de referencia específicos y por trimestres para cada población y método, pero en caso de no disponer de ellos aconseja emplear los intervalos aportados por estudios en poblaciones similares que hayan empleado el mismo inmunoanálisis de TSH que el utilizado en cada uno de nuestros laboratorios correspondientes. Estos valores, según la guía, suelen corresponder a un descenso de entre 0,5 y 1 mUI/l del límite superior del ensayo para población no gestante, con un valor medio de 4 mUI/l para la mayoría de los métodos¹¹. Esta última recomendación, si bien parece ser bastante más precisa que la de 2011, puede no corresponderse con determinados inmunoanálisis.

Por último, recalcar la recomendación de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) de 2012 de la realización de cribado universal para la detección de la disfunción tiroidea en la población gestante de forma precoz (antes de la semana 10)¹². Para el cribado bastaría con la determinación de TSH, y solo si esta está alterada debería analizarse la T4L o la tiroxina total. Debe recordarse también que una adecuada nutrición de yodo desde antes

y durante el embarazo es fundamental para contribuir a la normalidad de la función tiroidea materno-fetal.

Los objetivos de nuestro estudio son analizar la función tiroidea de las gestantes de nuestra población en los tres trimestres de gestación y establecer los intervalos de referencia de TSH y T4L en cada trimestre para nuestra población y con la metodología empleada en nuestro laboratorio.

Material y métodos

Material

Se trata de un análisis prospectivo a partir de 598 mujeres gestantes pertenecientes al área sanitaria de nuestro hospital que han acudido para el control analítico de su embarazo en el período comprendido entre marzo de 2018 y octubre de 2020. Se han definido los trimestres de gestación por semanas. El primer trimestre abarca desde la semana 6 hasta la semana 12 + 6, el segundo trimestre abarca desde la semana 13 hasta la semana 27 + 6 y el tercer trimestre desde la semana 28 hasta la semana 42. Todas las mujeres gestantes de nuestra área sanitaria realizan tres analíticas de control a lo largo del embarazo con perfiles de pruebas específicos en cada una de ellas, lo que nos permite identificar en qué trimestre se encuentra la gestante. Para el presente trabajo se ha utilizado la primera analítica, que se realiza alrededor de la semana 10, para el cribado combinado del primer trimestre; la segunda analítica, que se realiza sobre la semana 26 y que incluye el test de O'Sullivan para el cribado de diabetes gestacional, y la última analítica, que se realiza sobre la semana 34. A dichas peticiones se le han añadido los parámetros analíticos de TSH, T4L, T3L, anticuerpos antiperoxidasa (ATPO) y anticuerpos antitiroglobulina (ATG) si no se incluían en la petición. En nuestro estudio no se han realizado determinaciones de yoduria para evaluar el estado nutricional del yodo de las gestantes; sin embargo, sí que se comprobó que estuvieran en tratamiento con yoduro potásico durante la gestación.

Los criterios de exclusión son: presentar autoinmunidad tiroidea definida por ATPO y/o ATG positivos, enfermedad tiroidea previa en tratamiento con levotiroxina u otros anti-tiroideos, embarazo gemelar y/o ausencia de alguno de los parámetros a estudio en la petición.

Métodos

Las determinaciones de TSH, T4L, T3L, ATPO y ATG se han realizado en el analizador Architect i2000sr (Abbott Diagnostics, Sligo, Irlanda) mediante las siguientes técnicas.

Los niveles de TSH se han analizado mediante un inmunoanálisis de micropartículas quimioluminiscentes. Los valores de normalidad (VN) de TSH abarcan desde 0,35 mUI/l a 4,94 mUI/l, la sensibilidad analítica es $\leq 0,0025$ mUI/l y la funcional $\leq 0,01$ mUI/l, la precisión es $< 10\%$ y la especificidad analítica se define como $< 10\%$ de reactividad cruzada con FSH, LH y hCG a las concentraciones de ≤ 500 mUI/l para los dos primeros y ≤ 200.000 mUI/l para el último.

Los niveles de T3L y T4L se analizaron mediante un inmunoanálisis de micropartículas quimioluminiscentes. Los VN de T3L abarcan desde 1,71 pg/ml a 3,71 pg/ml, la sensibilidad

del ensayo es $\leq 1,0$ pg/ml, la precisión es de $< 10\%$ y la especificidad analítica se define como $\leq 0,001\%$ de reactividad cruzada con T4 a una concentración de 1.000.000 pg/ml. Los VN de T4L abarcan desde 0,70 ng/dl a 1,48 ng/dl, la sensibilidad del ensayo es de $\leq 0,4$ ng/dl, la precisión es de $< 10\%$ y la especificidad analítica se define como $\leq 0,0035\%$ de reactividad cruzada con T3 a una concentración de 12.000 ng/dl.

Los niveles de ATG y ATPO se analizaron mediante un inmunoanálisis de micropartículas quimioluminiscentes. El VN de ATG es $< 4,11$ IU/ml, la sensibilidad del ensayo es ≤ 1 UI/ml y la precisión $\leq 10\%$ del coeficiente de variación para muestras es ≥ 4 IU/ml. El VN de ATPO es $< 5,61$ IU/ml, la sensibilidad del ensayo es ≤ 1 UI/ml y la precisión $\leq 10\%$ del coeficiente de variación para muestras es $\geq 5,61$ IU/ml.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de los datos se ha utilizado el programa IBM SPSS Statistics 27®. En primer lugar, se ha realizado el test de Tukey para la detección de los valores atípicos, los cuales han sido eliminados para su posterior análisis. Para comprobar la normalidad de la distribución se ha empleado el test de Kolmogorov-Smirnov, ya que nuestro tamaño muestral es superior a 50. Se ha considerado estadísticamente significativa una $p < 0,05$. Los resultados de cada variable han sido expresados como media, mediana y percentiles 2,5 y 97,5, definiendo así el intervalo de referencia de cada una de las hormonas tiroideas, siguiendo las recomendaciones de la *International Federation of Clinical Chemistry* (IFCC). Para comparar las posibles diferencias entre las distribuciones de TSH y T4L según el trimestre de gestación, se ha empleado el test paramétrico de ANOVA de un factor.

Resultados y discusión

Se incluyeron en el estudio 598 gestantes (edad mediana: 32 años; rango: 18-44 años), de las cuales se excluyeron 151 para el estudio de valores de referencia por presentar autoinmunidad tiroidea positiva en 88 casos (15%), enfermedad tiroidea previa en tratamiento y ausencia de algún parámetro a estudio en 30 casos (5%), respectivamente, y embarazo gemelar en 3 (0,5%) de ellos. La prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmunitaria en nuestra población (15%) fue similar a la descrita por Bocos et al. (14,77%)¹³, Álvarez Fernández et al. (13,95%)³, Pearce et al. (12,4%)¹⁴ y Vila et al. (11,7%)¹² y muy superior a la descrita por Ortega Carpio (6,4%)⁴, García de Guadiana et al. (5,2%)⁷, Santiago et al. (5,4%)² y Lombardo Grifol et al. (5,1%)¹.

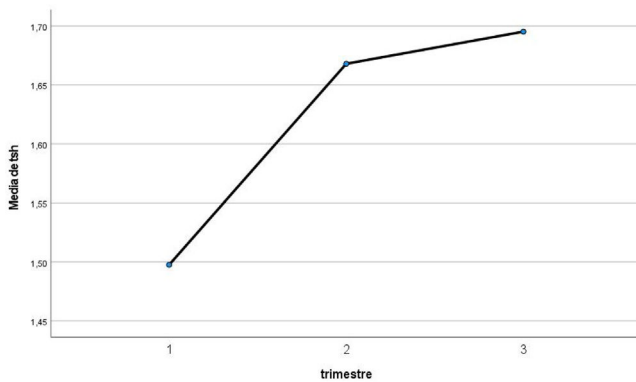
Las restantes 447 (edad mediana: 32 años; rango: 18-44 años) gestantes constituyeron la población de referencia: 197 para el primer trimestre, 123 para el segundo y 127 para el tercero.

Las medidas de centralización y dispersión de la muestra, así como los intervalos de referencia de TSH y T4L definidos por los percentiles 2,5 y 97,5 tras la eliminación de los valores atípicos, se recogen en la [tabla 1](#).

En relación con los resultados obtenidos en nuestro estudio, hay que destacar la diferencia del límite superior del intervalo de referencia de la TSH en el primer trimestre

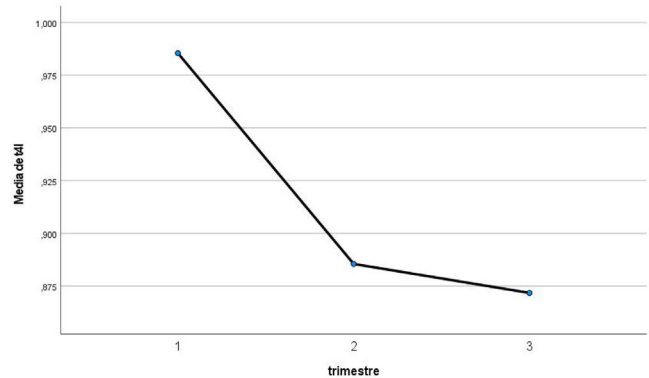
Tabla 1 Medidas de centralización y dispersión e intervalos de referencia de TSH y T4L

Trimestre	n	Media (DE)	Mediana (IQR)	Intervalo de referencia P 2,5 P 97,5	
<i>TSH (mUI/l)</i>					
Primero	197	1,498 (0,759)	1,400 (1,07)	0,069	3,138
Segundo	123	1,681 (0,596)	1,660 (0,79)	0,660	3,206
Tercero	127	1,695 (0,618)	1,715 (0,81)	0,521	2,970
<i>T4L (ng/dl)</i>					
Primero	197	0,985 (0,091)	0,980 (0,12)	0,810	1,190
Segundo	123	0,886 (0,095)	0,885 (0,14)	0,711	1,069
Tercero	127	0,872 (0,099)	0,870 (0,15)	0,692	1,065

**Figura 1** Evolución de la concentración de TSH a lo largo de los trimestres de gestación.

(3,14 mUI/l) respecto del límite propuesto por las sociedades internacionales (2,50 mUI/l)¹¹ y del límite utilizado para población adulta no gestante (4,5 mUI/l). Dicha diferencia en el punto de corte ocasionaría un importante porcentaje de errores de clasificación, especialmente a expensas de las alteraciones subclínicas. Así, la utilización en nuestra población de los umbrales internacionales produciría un incremento de hipotiroidismo subclínico, pasando de una prevalencia real del 5,08% (10 casos) al 12,69% (25 casos), ocasionando un sobrediagnóstico de disfunción tiroidea. Aplicando los nuevos criterios obtenemos un porcentaje de hipotiroidismo subclínico más acorde con el descrito en la literatura¹⁻⁵. Respecto a los casos de hipotiroidismo clínico, no hubo diferencia al aplicar los valores de referencia propios.

El estudio de comparación de medias de TSH y T4L entre los trimestres de gestación mostró diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$). En el caso de la TSH se observó un claro aumento entre el primer y el segundo trimestres, seguido de un ligero aumento en el tercero, como se observa en la [figura 1](#). Por el contrario, en el caso de la T4L se mostró un claro descenso entre el primer y segundo trimestres, seguido de un ligero descenso en el tercero, como se observa en la [figura 2](#). Ambos acontecimientos concuerdan con la fisiología tiroidea y con otros estudios nacionales revisados¹⁻⁴.

**Figura 2** Evolución de la concentración de T4L a lo largo de los trimestres de gestación.

Conclusiones

Nuestro estudio pone de manifiesto que el empleo de umbrales locales específicos de hormonas tiroideas para cada trimestre y población, determinadas mediante las técnicas de laboratorio propias, resulta fundamental para un correcto diagnóstico de las alteraciones tiroideas en las mujeres gestantes. La utilización de umbrales universales ocasiona un importante porcentaje de errores de clasificación con el consiguiente sobrediagnóstico, sobre todo de hipotiroidismo subclínico, que daría lugar a sobrecostes económicos y asistenciales importantes.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Lombardo Grifol M, Gutiérrez Menendez ML, García Menéndez L, Valdazo Revenga MV. Valores de referencia y estudio de la variabilidad de hormonas tiroideas en gestantes de El Bierzo. *Endocrinol Nutr.* 2013;60:549–54, <http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2013.04.007>.
2. Santiago P, Berrio M, Olmedo P, Velasco I, Sánchez B, García E, et al. Valores de referencia de hormonas tiroideas en la población de mujeres gestantes de Jaén. *Endocrinol Nutr.* 2011;58:62–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gine.2020.04.010>.
3. Álvarez Fernández T, González Vilanova MM, Bal Alvarado MJ, Sánchez Pérez-Mel MC, Máiz Suarez L. Valores de referencia de hormonas tiroideas en la población de gestantes en Lugo. *Clin Invest Gin Obst.* 2020;47:143–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gine.2020.04.010>.
4. Ortega Carpio A, Vázquez Rico I, Castaño López MA, Duarte González L, Montilla Álvaro M, Ruiz Reina A. Intervalos de referencia de la tirotropina durante la gestación en la provincia de Huelva. *Semergen.* 2018;44:372–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2017.08.008>.
5. Ruiz Ochoa D, Piedra León M, Lavín Gómez BA, Baamonde Calzada C, García Unzueta MT, de Castro Fernández R, et al. Impacto del empleo de umbrales específicos de referencia en el diagnóstico de las alteraciones funcionales tiroideas en la mujer gestante. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2017;54:21–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.raem.2016.12.003>.
6. Donnay Candil S, Oleaga Alday A, Álvarez-García E. Valores de referencia de TSH en población gestante española. ¿Podemos unificar criterios? *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2019;66:124–31, <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2018.09.007>.
7. García de Guadiana Romualdo L, González Morales M, Martín-Ondarza González MC, Martín García E, Martínez Uriarte J, Blázquez Abellán A, et al. Valoración de la función tiroidea durante la gestación: intervalos de referencia de tirotropina y tiroxina no unida a proteína durante el primer trimestre. *Endocrinol Nutr.* 2010;57:290–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2010.05.002>.
8. Akarsu S, Akbiyik F, Karaismailoglu E, Gunnur Dikmen Z. Gestation specific reference intervals for thyroid function tests in pregnancy. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54:1377–83, <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2015-0569>.
9. 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, <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2011.0087>.
10. 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, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-2803>.
11. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of the thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid.* 2017;27:315–89, <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2011.0087>.
12. 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2012.06.014>.
13. Bocos-Terraz JP, Izquierdo-Álvarez S, Bancalero-Flores JL, Álvarez-Lahuerta R, Aznar-Sauca A, Real López E, et al. Thyroid hormones according to gestational age in pregnant Spanish women. *BMC Res Notes.* 2009;2:237–45, <http://dx.doi.org/10.1186/1756-0500-2-237>.
14. Pearce E, Oken E, Guillman MW, Lee SL, Magnani B, Platteck 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, <http://dx.doi.org/10.4158/EP.14.1.33>.