

Trabajo original

Impacto del empleo de umbrales específicos de referencia en el diagnóstico de las alteraciones funcionales tiroideas en la mujer gestante



David Ruiz Ochoa^{a,*}, María Piedra León^b, Bernardo Alio Lavín Gómez^b,
Carmela Baamonde Calzada^a, María Teresa García Unzueta^b,
Rocío de Castro Fernández^a y José Antonio Amado Señarís^b

^a Hospital Sierrallana, Torrelavega, Cantabria, España

^b Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de octubre de 2016

Aceptado el 23 de diciembre de 2016

On-line el 16 de febrero de 2017

Palabras clave:

Tiroides

Gestación

Yodo

Intervalos específicos

RESUMEN

Objetivo: Establecer los umbrales específicos de referencia de cada uno de los parámetros de función tiroidea en cada trimestre de la gestación y determinar el impacto del uso de umbrales no específicos en el diagnóstico de las alteraciones funcionales en el primer trimestre.

Métodos: Entre enero y septiembre de 2014 se contactaron 759 mujeres embarazadas con edad mayor de 18 años y sin alteraciones funcionales tiroideas conocidas. Tras excluir a todas las pacientes que no completaron el seguimiento durante toda la gestación y las que presentaron inmunidad tiroidea positiva, 411 gestantes configuraron nuestra población de referencia. Se determinaron los niveles de TSH, T4L y T3L en cada trimestre, los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea y antitiroglobulina en el primero y se recogió una muestra de orina en los trimestres primero y tercero para la determinación del yodo urinario.

Resultados: Un total de 411 gestantes completaron el seguimiento en los 3 trimestres. Un 38,69% consumían sal yodada y un 72,20% suplementos yodados. Los valores de referencia de TSH expresados como mediana y percentiles 2,5 y 97,5 fueron: 1,53 μ UI/ml (0,26-3,95), 1,90 μ UI/ml (0,78-3,85) y 1,89 μ UI/ml (0,71-3,61) en el primer, segundo y tercer trimestre, respectivamente. El nivel de yoduria fue de 171,31 μ g/l (90,7-274,9) en el primer trimestre y de 190,37 μ g/l (96,44-360,38) en el tercero. La aplicación en el primer trimestre de los umbrales propuestos por las sociedades internacionales ocasionaría una clasificación errónea del 19,8% de las gestantes en relación con su función tiroidea, mientras que los umbrales no específicos de nuestro laboratorio lo harían en el 8,52%.

Conclusiones: La utilización de umbrales no específicos para el diagnóstico de las alteraciones funcionales tiroideas durante la gestación ocasiona un importante porcentaje de errores de clasificación, contribuyendo a una atención inadecuada.

© 2017 Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: david.ruiz@scsalud.es (D. Ruiz Ochoa).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.raem.2016.12.003>

0326-4610/© 2017 Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Impact of using specific reference intervals on the diagnosis of thyroid dysfunction during pregnancy

A B S T R A C T

Keywords:
Thyroid
Pregnancy
Iodine
Specific intervals

Objective: To determine trimester- and assay-specific reference intervals for thyroid hormones during pregnancy, and the impact of using non-specific intervals on the diagnosis of functional disorders in the first trimester.

Methods: A total of 759 healthy pregnant women older than 18 years with uncomplicated single intrauterine gestations and attending Primary Care Centres were consecutively recruited from January 2014 to September 2014. After excluding women who did not complete the follow-up during pregnancy, and those with functional thyroid disorders or with thyroid-specific autoantibodies, a total of 411 pregnant women were selected as the reference population. TSH, FT4, and FT3 were measured in each trimester using electrochemiluminescence immunoassay, and urinary iodine concentration was measured in the first and in the third trimester using high performance liquid chromatography.

Results: The TSH reference intervals expressed as median and 2.5-97.5 percentiles were: 1.53 μ IU/ml (0.26-3.95), 1.90 μ IU/ml (0.78-3.85) and 1.89 μ IU/ml (0.71-3.61) in first, second and third trimesters, respectively. The median urinary iodine concentration (UIC) was 171.31 μ g/l (90.7-274.9) in the first trimester and 190.37 μ g/l (96.44-360.38) in the third. Interpretation of thyroid function tests using non-local-pregnant reference intervals would result in misclassification of the thyroid function in a significant percentage of pregnant women (19.8% with the proposed international specific reference intervals, and 8.52% with the non-specific reference intervals of our assay).

Conclusions: The use of non-local reference intervals for the diagnosis of thyroid disorders during pregnancy could lead to a large number of misclassified results, contributing to sub-optimal patient care.

© 2017 Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Las hormonas tiroideas juegan un papel fundamental en todas las etapas de la vida, incluido el período fetal. En esta etapa son especialmente importantes sus acciones sobre el desarrollo del sistema nervioso central, asociándose sus alteraciones con importantes consecuencias en el desarrollo neurocognitivo. Es posible detectar tiroxina (T4) materna en el fluido celómico en una fase tan temprana como la semana 6 de la gestación¹, y el cerebro fetal dispone de receptores para las hormonas tiroideas desde la semana 10², sin embargo, el tiroides fetal solo es capaz de sintetizar sus propias hormonas a partir de las semanas 11-12³; por tanto, existen unas semanas críticas en las que el sistema nervioso central es exclusivamente dependiente de las hormonas tiroideas de origen materno, que son capaces de atravesar la placenta a lo largo de toda la gestación. Por otra parte, el yodo resulta un elemento fundamental en la síntesis de las hormonas tanto maternas como fetales a lo largo de toda la gestación (fig. 1).

La determinación plasmática de tirotrópina (TSH) y la fracción no unida a proteínas de las hormonas tiroideas tetrayodotironina libre (T4L) y triyodotironina libre (T3L) son actualmente las principales herramientas para el diagnóstico de las alteraciones funcionales tiroideas. Sin embargo, durante la gestación se producen una serie de cambios fisiológicos que influyen de manera determinante sobre la función tiroidea.

Estos cambios podrían resumirse en 3 aspectos generales: el incremento de los niveles de la globulina transportadora de la tiroxina (TBG) debido al efecto de los estrógenos, el efecto de la gonadotropina coriónica (hCG), que por su analogía estructural con la TSH es capaz de fijarse a su receptor y simular sus efectos, y por último los cambios en el metabolismo periférico de las hormonas tiroideas por la expresión de la desyodasa tipo 3 (D3), y en menor medida de la desyodasa tipo 2 (D2), en la placenta⁴.

El hipotiroidismo clínico se diagnostica por una elevación de las cifras de TSH y un descenso de la T4L o por un valor de TSH mayor de 10 mUI/ml. El hipotiroidismo subclínico es un diagnóstico bioquímico basado en un incremento de los valores de TSH con unos niveles normales de T4L. Actualmente se recomienda disponer de unos umbrales específicos de referencia en la población gestante. En ausencia de estos umbrales, las sociedades internacionales recomiendan un valor de TSH entre 0,1-2,5 mUI/ml en el primer trimestre, entre 0,2-3,0 mUI/ml en el segundo y entre 0,3-3,0 mUI/ml en el tercero^{5,6}. Estos valores han sido aceptados por la mayoría de las sociedades de endocrinología cuando no se disponga de rangos de referencia de trimestre y metodología específicos⁷, sin embargo, una creciente evidencia pone en duda su universalización dado que no tienen en cuenta 2 aspectos fundamentales de carácter local, como son la influencia del estado de yodación sobre la función tiroidea⁸ y las diferencias entre los propios ensayos de laboratorio empleados para

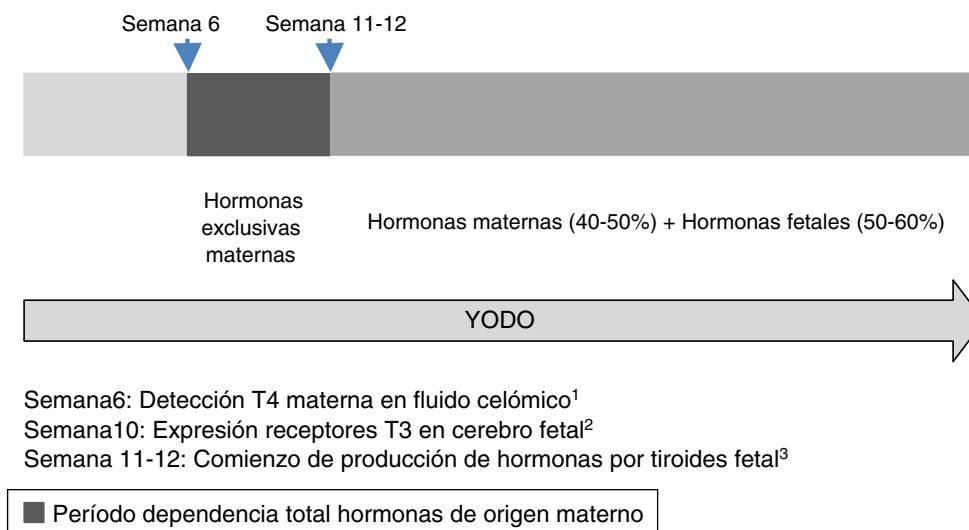


Figura 1 – Importancia de las hormonas tiroideas maternas en el feto a lo largo de la gestación.

su determinación⁹. El umbral superior de TSH en el primer trimestre incluye valores tan dispares como 2,15 mUI/ml en Australia¹⁰, 3,65 mUI/ml en China¹¹, 5,09 mUI/ml en Estados Unidos¹² o 5,5 mUI/ml en el Reino Unido¹³, por citar algunos ejemplos.

Los objetivos de este estudio son establecer los intervalos de referencia de TSH, T4L y T3L en cada uno de los trimestres de la gestación según un diseño prospectivo longitudinal, definiendo en la misma población el estado de yodación mediante la determinación del yodo eliminado en la orina tanto en el primer como en el tercer trimestre y descartando fehacientemente la presencia de autoinmunidad tiroidea. De esta forma determinaremos la prevalencia real de las alteraciones funcionales tiroideas en las mujeres gestantes de nuestra área y compararemos si esta prevalencia se ve modificada por la aplicación de los umbrales recomendados por las sociedades internacionales.

Material y métodos

Población de estudio

Trabajo prospectivo y longitudinal en el que se contactó con 759 gestantes. Tras excluir a aquellas que no cumplían todos los criterios de inclusión: edad mayor de 18 años, ausencia de alteraciones funcionales tiroideas previas a la gestación, primera visita dentro del primer trimestre de la gestación y ausencia de cualquier enfermedad crónica intercurrente —incluyendo la presencia de cualquier enfermedad autoinmune—, y a aquellas gestantes con tratamientos de fertilidad y embarazos gemelares, de la cifra inicial se evaluaron en el primer trimestre 610 gestantes. En este momento, ante la ausencia de umbrales de TSH específicos, se emplearon para el diagnóstico, en todos los trimestres, los límites entre 0,1-4,67 mUI/ml con base en los resultados de estudios transversales previos en gestantes de áreas geográficas próximas a la nuestra, tanto con el mismo¹⁴ como con otros ensayos¹⁵. Se definió el hipotiroidismo clínico como unos niveles

descendidos de T4L y una TSH > 4,67 mUI/ml o un nivel de TSH superior a 10 mUI/ml independientemente de los valores de T4L; el hipotiroidismo subclínico como un nivel de TSH entre 4,67-10 mUI/ml con unos niveles normales de T4L; el hipertiroidismo clínico como unos niveles de TSH < 0,1 mUI/ml y aumentados de T4L, y el hipertiroidismo subclínico como unos niveles de TSH < 0,1 mUI/ml con unos niveles de T4L dentro de los umbrales de normalidad. Fueron diagnosticadas 89 alteraciones de la función tiroidea no conocidas previamente a la gestación: 6 hipotiroidismos clínicos (0,98%), 16 hipotiroidismos subclínicos (2,62%), 3 hipertiroidismos clínicos (0,49%), 15 hipertiroidismos subclínicos (2,46%) y 49 gestantes presentaron inmunidad tiroidea positiva con cifras de TSH, T4L y T3L dentro de los umbrales de normalidad (8,03%). Tras excluir estas gestantes, 521 configuraron nuestra población de referencia en el primer trimestre. De esta cifra inicial, 411 mantuvieron todos los criterios para continuar en el estudio al final de la gestación. Estas 411 gestantes que completaron el seguimiento durante los 3 trimestres de la gestación sin apreciarse alteraciones funcionales tiroideas configuraron nuestra población final de referencia (fig. 2).

Métodos

El seguimiento de las gestantes fue realizado en los centros de atención primaria por matronas entrenadas. La edad gestacional se calculó en función de la fecha de la última regla. Entre las semanas 6-7 se realizaba la historia obstétrica y la historia sobre el consumo dietético de yodo y de suplementos farmacológicos yodados.

Tras completar esta historia se recomendó de forma universal el consumo de sal yodada, mientras que la indicación del suplemento yodado se individualizó a criterio del médico responsable. Entre las semanas 10-12 de la gestación se realizó la primera extracción para las determinaciones de TSH, T4L, T3L y anticuerpos antiperoxidasa tiroidea y antitiroglobulina. Además se recogió una muestra de la primera orina de la mañana para la posterior determinación de la yoduria.

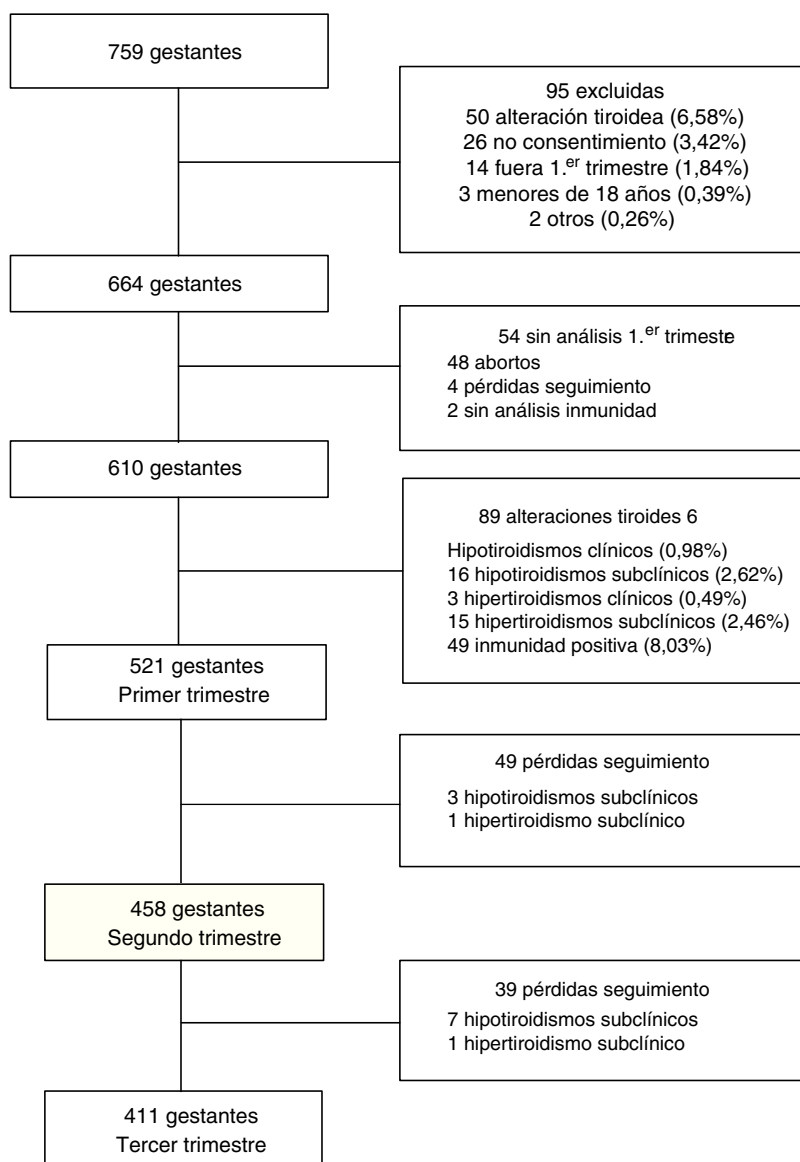


Figura 2 – Diagrama del proceso del estudio.

Entre las semanas 24-26 se realizó la segunda determinación de TSH, T4L y T3L y se volvía a interrogar sobre el consumo de sal yodada y suplementos farmacológicos yodados. Entre las semanas 36-38 se realizaron las últimas determinaciones de TSH, T4L y T3L, se recogió una nueva muestra de la primera orina de la mañana para la determinación de yoduria y se interrogó por última vez por el consumo de sal yodada y suplementos farmacológicos yodados.

Datos de laboratorio

Las determinaciones analíticas rutinarias de las hormonas tiroideas TSH, T4L y T3L se realizaron de forma centralizada en el mismo laboratorio y automatizada en el analizador ARCHITECT (Abbott Ireland Diagnostic Division, Linamuck, Longford, Irlanda) mediante las siguientes técnicas:

Los niveles de TSH se analizaron mediante un inmunoanálisis de micropartículas quimioluminiscentes. Sensibilidad del

ensayo: $\leq 0,01 \mu\text{UI/ml}$. Los valores de normalidad (VN) del laboratorio de nuestro hospital abarcan el rango 0,49-4,67 $\mu\text{UI/ml}$. Especificidad analítica: $< 10\%$ de reactividad cruzada con TSH, FSH y hCG. Se definió el intervalo de referencia para la TSH y en cada trimestre de la gestación como el intervalo comprendido entre los percentiles 2,5-97,5. Los niveles de T3L y T4L se analizaron mediante un inmunoanálisis de micropartículas quimioluminiscentes competitivo. Especificaciones analíticas de T3L: límite de detección de $< 1 \text{ pg/ml}$ e intervalo de referencia de 1,71 a 3,71 pg/ml . Especificidad analítica: $< 0,001\%$ de reactividad cruzada con T4. Especificaciones analíticas de T4L: límite de detección $\leq 0,4 \text{ ng/dl}$ e intervalo de referencia de 0,70 a 1,59 ng/dl . Especificidad analítica: $\leq 0,0035\%$ en la reactividad cruzada con triyodotironina (T3). Se definieron como umbrales inferior y superior de referencia para la T4L y T3L los valores correspondientes a los percentiles 10 y 90 respectivamente.

Anticuerpos antiperoxidasa y anticuerpos antitiroglobulina: se determinaron mediante inmunoanálisis específico con

un kit comercial (ELISA, Orgentec Diagnostika GmbH, Alemania). Anticuerpos antiperoxidasa: sensibilidad funcional de 75 IU/ml; coeficientes de variación intra e interensayo <2 y <5,4%, respectivamente, y VN <90 UI/ml. Especificaciones analíticas de la determinación de anticuerpos antitiroglobulina: sensibilidad funcional de 10 IU/ml; coeficientes de variación intra e interensayo <3,3 y <4%, respectivamente, y VN <70 UI/ml.

Yoduria: las muestras de orina remitidas para la determinación de la concentración de yoduros fueron analizadas mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en un equipo Hewlett Packard Series 1100 utilizando una columna (IC3100rp) y un kit para la determinación específica de yoduria —Iodide Test kit IC3100— de Immunochrom (Immunochrom GmbH, Heppenheim, Holanda). La detección del metabolito es electroquímica con electrodo de plata. Los coeficientes de variación intra e interensayo son de <3,5 y <4,8% respectivamente; la sensibilidad es de 0,02 $\mu\text{mol/l}$, y se considera yodo suficiencia una yoduria entre 150-249 $\mu\text{g/l}$.

Análisis estadístico

Para comprobar la normalidad de la distribución de las distintas variables se empleó el test de Kolmogorov-Smirnov.

Para la comparación de las variables cuantitativas entre cada uno de los trimestres de la gestación se utilizó el test de la t de Student si seguían una distribución normal o la U de Mann-Whitney si no la seguían. En caso de que los datos fuesen emparejados, utilizamos la t de Student para datos emparejados si la distribución era normal y el test de Wilcoxon si no lo era. Para la comparación de variables cualitativas utilizamos el test de la χ^2 . Se consideró como estadísticamente significativa una $p < 0,05$. Se definió el intervalo de referencia para la TSH y en cada trimestre de la gestación como el intervalo comprendido entre los percentiles 2,5-97,5.

Todos los datos fueron almacenados y analizados en el programa estadístico SPSS v. 20.0 IBM.

Resultados

En la [figura 2](#) se ilustra la selección a lo largo de la gestación hasta una muestra total de 411 gestantes. La edad media fue de $31,7 \pm 4,7$ años (rango intercuartílico [RIC] de 6). Un 41,6% eran primigestas, un 26,28% tenían algún antecedente de aborto previo y un 20,44% eran fumadoras.

La mayoría de las gestantes consumían algún tipo de suplemento yodado (200 μg): 72,2, 98,2 y 97,9% en el primer, segundo y tercer trimestre respectivamente. Por el contrario, solo un 38,6% consumían sal yodada en el primer trimestre, aumentando su utilización hasta el 85,7 y el 90,8% en el segundo y tercero tras su recomendación. La población resultó yodo suficiente durante toda la gestación con una mediana de yoduria de 171,3 $\mu\text{g/l}$ (RIC de 184,1) en el primer trimestre y de 190,37 $\mu\text{g/l}$ (RIC de 263,94) en el tercero (p: NS).

La distribución de los niveles de TSH y la de las hormonas tiroideas (T4L y T3L) en cada uno de los trimestres de la gestación se detallan en la [tabla 1](#). Los niveles más bajos de TSH se encontraron en el primer trimestre, para ascender posteriormente y permanecer estables entre el segundo y el tercero. La cifra más alta de T4L se observó en el primer trimestre, con

Tabla 1 – Distribución de los niveles de TSH, T4L y T3L en cada uno de los trimestres de la gestación (n = 411)

Trimestre	Media $\pm$ DE	Mediana (RIC)	Percentiles	
			p2,5	p97,5
TSH (μ UI/ml)				
I	1,66 $\pm$ 0,9	1,53 (1,1)	0,26	3,95
II	2,03 $\pm$ 0,8	1,90 (1,2)	0,78	3,85
III	1,99 $\pm$ 0,7	1,89 (1,0)	0,71	3,61
			p10,0	p90,0
T4L (ng/dl)				
I	1,07 $\pm$ 0,11	1,07 (0,14)	0,94	1,22
II	0,91 $\pm$ 0,09	0,91 (0,12)	0,80	1,02
III	0,87 $\pm$ 0,09	0,87 (0,12)	0,75	1,00
T3L (pg/ml)				
I	2,97 $\pm$ 0,31	2,97 (0,38)	2,55	3,36
II	2,87 $\pm$ 0,31	2,86 (0,43)	2,47	3,29
III	2,89 $\pm$ 0,31	2,88 (0,44)	2,50	3,33
TSH: primer-segundo trimestre, p<0,01; primer-tercer trimestre, p<0,01; segundo-tercer trimestre, p: NS.				
T4L: primer-segundo trimestre, p<0,01; primer-tercer trimestre, p<0,01; segundo-tercer trimestre, p<0,01.				
T3L: primer-segundo trimestre, p<0,01; primer-tercer trimestre, p<0,01; segundo-tercer trimestre, p: NS.				

un descenso posterior a lo largo de toda la gestación. La T3L mostró su nivel más elevado en el primer trimestre, para descender posteriormente y mantenerse estable entre el segundo y el tercero.

Los nuevos umbrales de TSH (percentiles 2,5 y 97,5) específicos de nuestra población gestante y nuestro ensayo de laboratorio en el primer trimestre fueron de 0,26-3,95 $\mu\text{UI/l}$. Estos valores son diferentes de los propuestos por las sociedades internacionales para la población gestante en este período (0,10-2,50 $\mu\text{UI/l}$) y de los no específicos de población gestante empleados en nuestro laboratorio (0,49-4,67 $\mu\text{UI/l}$).

Estas diferencias ocasionarían un importante porcentaje de errores de clasificación, especialmente en el primer trimestre de la gestación. Un 19,18% de las gestantes, si se emplean los umbrales de las sociedades internacionales, y un 8,52% con los umbrales no específicos de la gestación serían mal clasificadas en ese primer trimestre.

Estos errores se producirían especialmente a expensas de las alteraciones subclínicas. La aplicación en nuestra población de los criterios universales de la *American Thyroid Association* (ATA) produciría un incremento significativo de los diagnósticos de hipotiroidismo subclínico, mientras que los umbrales no específicos ocasionarían un incremento en los diagnósticos de hipertiroidismo subclínico y una pérdida de gestantes con hipotiroidismo subclínico. No se apreciaron diferencias independientemente de los umbrales empleados en el diagnóstico de las alteraciones clínicas ([tabla 2](#)).

Discusión

Las hormonas tiroideas juegan un papel fundamental en el individuo desde el período fetal. Las alteraciones de la función tiroidea durante la gestación se han asociado con

Tabla 2 – Diagnóstico de las alteraciones funcionales tiroideas en el primer trimestre de la gestación en función de los umbrales empleados (n = 610)

Tipo de umbrales	Tipo de alteración de la función tiroidea n (%)				Total
	Hipot. clínico	Hipot. subclínico	Hipert. clínico	Hipert. subclínico	
Específicos («locales»)	6 (0,98)	37 (6,06)	3 (0,49)	28 (4,59)	74 (12,11)
No específicos	6 (0,98)	16 (2,62)*	3 (0,49)	59 (9,67)*	84 (13,74)
Específicos («universales»)	6 (0,98)	141 (23,11)*	3 (0,49)	15 (2,45)**	165 (27,0)

Los datos se expresan como número de casos y porcentaje (%).

p: comparación número de diagnósticos según umbrales no específicos y específicos «universales» vs. específicos «locales». Un valor < 0,05 es considerado significativo.

* p < 0,01.

** p = 0,043.

complicaciones obstétricas y con alteraciones en el desarrollo neurocognitivo de la descendencia^{16,17}. Las determinaciones plasmáticas de TSH y de las hormonas tiroideas (T4L y T3L) son la principal herramienta para el diagnóstico de dichas alteraciones. Los cambios fisiológicos generales que se producen en la economía tiroidea durante la gestación invalidan la utilidad de los umbrales extraídos de población no gestante. Del mismo modo, 2 aspectos de ámbito intrínsecamente local como son el estado de yodación de la población gestante y el tipo de ensayo de laboratorio empleado para la determinación de los parámetros de función tiroidea ponen en entredicho la posibilidad de generalizar unos umbrales durante la gestación, a diferencia de lo que ha sido aceptado por la mayoría de las sociedades de endocrinología.

La precisión de nuestros nuevos umbrales se ve fortalecida por la minuciosidad a la hora de seleccionar la muestra de referencia y, especialmente, por 2 aspectos fundamentales: en primer lugar el diseño longitudinal, ya que este diseño permite mejorar la selección de la muestra de referencia reflejando de una forma más realista los cambios de la función tiroidea durante la gestación y aumentando su valor, tanto con fines diagnósticos como terapéuticos¹⁸. En segundo lugar, la demostración en la misma población de la que se extraen los umbrales de referencia del adecuado estado de yodación dado el papel fundamental que juega el yodo en la síntesis de las hormonas tiroideas⁵. La mayoría de ensayos atribuyen el estado de yodación de su población gestante a resultados extraídos de población no gestante, especialmente niños en edad escolar, sin embargo, debido a los cambios en el metabolismo del yodo que se producen durante el embarazo, esta extrapolación ha sido recientemente puesta en entredicho¹⁹.

La utilización de umbrales no específicos durante la gestación se asoció con cerca de un 20% de errores diagnósticos en el primer trimestre si utilizamos los umbrales recomendados por las guías internacionales cuando no se dispone de rangos específicos de referencia, y aproximadamente un 9% si utilizamos los umbrales de nuestro laboratorio no específicos de población gestante. La proporción de errores diagnósticos en nuestro estudio es similar a la descrita previamente por otros autores²⁰. La prevalencia de las alteraciones tiroideas clínicas o manifestadas no se ven afectadas independientemente de los umbrales diagnósticos que sean empleados, en cambio, encontramos importantes diferencias en lo referente a las alteraciones subclínicas. La utilización en nuestra

población de los umbrales propuestos por la ATA produciría un incremento marcado del hipotiroidismo subclínico que pasaría de una prevalencia real del 6,06% al 23,1%, por lo que 2 de cada 10 pacientes de nuestra población diagnosticadas de un hipotiroidismo subclínico durante el embarazo con los criterios propuestos por la ATA, realmente no padecerían esta alteración. El uso de los umbrales de referencia de nuestro laboratorio, no específicos de población gestante, no supondría un incremento tan significativo en la prevalencia de alteraciones tiroideas durante la gestación como lo haría la aplicación de los criterios de la ATA. Sin embargo, habría un importante porcentaje de pacientes mal clasificadas con un incremento significativo del hipertiroidismo subclínico, que de una prevalencia real del 4,59% pasaría al 9,67%, y un infra-diagnóstico del hipotiroidismo subclínico, que tendría una prevalencia del 2,45% cuando la real es del 6,06%. Dada la asociación del hipotiroidismo subclínico materno con el incremento de riesgo de mortalidad perinatal²¹ y las alteraciones neurocognitivas en la descendencia²² observadas en algunas publicaciones resulta de vital importancia disponer de valores específicos de referencia, ya que la utilización de umbrales no específicos de la gestación supone un importante porcentaje de errores de clasificación.

Actualmente existe una importante controversia acerca de la necesidad de un cribado universal de la función tiroidea en la mujer gestante frente al cribado selectivo en mujeres de alto riesgo²³. El principal argumento en contra del cribado universal es la ausencia de demostración de forma consistente del beneficio del tratamiento con levotiroxina en las pacientes con hipotiroidismo subclínico^{24,25}. Sin embargo, como hemos demostrado en nuestro estudio, esta categoría diagnóstica se ve ampliamente influenciada en función de los umbrales diagnósticos que utilizemos. La utilización de umbrales no específicos aumenta el diagnóstico de hipotiroidismos subclínicos en gestantes que realmente no presentan ninguna alteración y, por tanto, puede minimizar el probable efecto beneficioso del tratamiento con levotiroxina en este grupo y justificar, al menos en parte, los resultados discordantes de los diferentes estudios al incluir en el tratamiento gestantes que no presentan ninguna alteración tiroidea²⁶. El establecimiento de valores específicos de referencia de la población gestante, y del ensayo de laboratorio, resulta el paso inicial e imprescindible para la realización de un cribado universal eficiente de la disfunción tiroidea durante la gestación.

La inmunidad tiroidea fue la alteración más frecuente en nuestra población y estuvo presente en el 8,03% de nuestras gestantes eutiroideas. Estas gestantes presentaron unos niveles de TSH superiores a los de las gestantes sin inmunidad tiroidea (datos no mostrados) y fueron excluidas de la población de referencia. El porcentaje fue inferior al descrito en otras poblaciones yodo suficientes entre las mujeres en edad fértil²⁷, pero superior a otras²⁸. Esta discordancia entre los estudios puede deberse a varios factores, entre ellos, las diferentes sensibilidades de los ensayos empleados para la determinación de los anticuerpos antitiroideos o las diferencias de las poblaciones empleadas para su determinación, como la inclusión de mujeres con problemas de fertilidad o edad avanzada dada la asociación de estas circunstancias con la presencia de autoinmunidad tiroidea. En realidad, se han descrito prevalencias de autoinmunidad tiroidea entre las mujeres gestantes que oscilan entre el 5-20%²⁹.

Conclusión

El empleo de umbrales locales específicos de la gestación resulta fundamental para un adecuado diagnóstico de las alteraciones funcionales tiroideas en la mujer gestante. Tanto el empleo de umbrales no específicos de la gestación como el de umbrales específicos universales ocasionan un importante porcentaje de errores de clasificación debido a los cambios fisiológicos que se producen en la economía durante la gestación en el primero de los casos, y a la influencia del estado de yodación y los diferentes ensayos de laboratorio y criterios para definir la población de referencia empleados en el segundo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

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 declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ninguna relación financiera o cualquier otro tipo de conflictos personales con este trabajo.

Agradecimientos

A las matronas de las áreas de salud III y IV de Cantabria por su colaboración a la hora de incluir a las gestantes (Azucena Setien Rodríguez, Raquel Zubeldia Valdés, Sonia Ojugas Zabala, Aranzazu Mouriz Monleon, Rosa Nuria Secadas López, Aurora García Otero, Laura Gutiérrez Chicote, Cristina

Temprano Maraño y Mercedes Álvarez del Campo). Nuestro agradecimiento a todas ellas por su colaboración.

BIBLIOGRAFÍA

- Contempré B, Jauniaux E, Calvo R, Jurkovic D, Campbell S, de Escobar GM. Detection of thyroid hormones in human embryonic cavities during the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77:1719-22.
- Bernal J, Pekonen F. Ontogenesis of nuclear 3,5,3'-triiodothyronine receptor in the human fetal brain. *Endocrinology.* 1984;114:677-9.
- Polak M. Human fetal thyroid function. *Endocr Dev.* 2014;26:17-25.
- Moleti M, Trimarchi F, Vermiglio F. Thyroid physiology in pregnancy. *Endocr Pract.* 2014;20:589-96.
- 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.
- 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.
- Teng W, Shan Z, Patil-Sisodia K, Cooper DS. Hypothyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1:228-37.
- Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:286-95.
- Bliddal S, Feldt-Rasmussen U, Boas M, Faber J, Juul A, Larsen T, et al. Gestational age-specific reference ranges from different laboratories misclassify pregnant women's thyroid status: Comparison of two longitudinal prospective cohort studies. *Eur J Endocrinol.* 2013;170:329-39.
- Gilbert RM, Hadlow NC, Walsh JP, Fletcher SJ, Brown SJ, Stuckey BG, et al. Assessment of thyroid function during pregnancy: First-trimester (weeks 9-13) reference intervals derived from Western Australian women. *Med J Aust.* 2008;189:250-3.
- Yu B, Wang QW, Huang RP, Cao F, Zhu ZQ, Sun DC, et al. Establishment of self-sequential longitudinal reference intervals of maternal thyroid function during pregnancy. *Exp Biol Med (Maywood).* 2010;10:1212-5.
- Casey BM, Dashe JS, Spong CY, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham GF. Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinaemia identified in the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2007;109:1129-35.
- Cotzias C, Wong SJ, Taylor E, Seed P, Girling J. A study to establish gestation-specific reference intervals for thyroid function tests in normal singleton pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;137:61-6.
- Sastre-Marcos J, Val-Zaballos F, Ruiz-Ginés MA, Saura-Montalbán J, Vengazonas-Pérez M. Valores de referencia y cribado universal de la función tiroidea en el primer trimestre de la población de mujeres gestantes del área de Toledo. *Endocrinol Nutr.* 2015;62:358-60.
- Aller Granda J, Rabal Artal A. Thyrotropin reference values in the first trimester of pregnancy. *Endocrinol Nutr.* 2013;60:405-6.
- Krassas GE, Poppe K, Glinioer D. Thyroid function human reproductive health. *Endocr Rev.* 2010;31:702-55.
- Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, William 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.

18. Boas M, Forman J, Juul A, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Hilsted L, et al. Narrow intra-individual variation of maternal thyroid function in pregnancy based on a longitudinal study on 132 women. *Eur J Endocrinol.* 2009;161:903-10.
19. Wong EM, Sullivan KM, Perrine CG, Rogers LM, Peña-Rosas JP. Comparison of median urinary iodine concentration as an indicator of iodine status among pregnant women, school-age children and nonpregnant women. *Food Nutr Bull.* 2011;32:206-12.
20. Stricker R, Echenard M, Eberhart R, Chevailler MC, Perez V, Quinn FA, et al. Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: The importance of using gestational age-especific reference intervals. *Eur J Endocrinol.* 2007;157:509-14.
21. Van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JA, Goddijn M, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: A systematic review. *Hum Reprod Update.* 2011;17:605-19.
22. LaFranchi SH, Haddow JE, Hollowell JG. Is thyroid inadequacy during gestation a risk factor for adverse pregnancy and developmental outcomes? *Thyroid.* 2005;15:60-71.
23. Vila L, Velasco I, González S, Morales F, Sánchez E, Torrejón S, et al. On the need for universal thyroid screening in pregnant women. *Eur J Endocrinol.* 2014;170:R17-30.
24. Reid SM, Middleton P, Cossich MC, Crowther CA, Bain E. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pre-pregnancy and during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5:CD007752.
25. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med.* 2012;366:493-501.
26. Wiles KS, Jarvis S, Nelson-Pierce C. Are we overtreating subclinical hypothyroidism in pregnancy? *BMJ.* 2015;351:h4726.
27. Hollowell JG, Staehling WD, Flanders WH, Hannon EW, Gunter CA, Spencer EL, et al. Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:489-99.
28. Lucas A, Julián MT, Cantón A, Castell C, Casamitjana R, Matínez-Cáceres EM, et al. Undiagnosed thyroid dysfunction, thyroid antibodies, and iodine excretion in a Mediterranean population. *Endocrine.* 2010;38:391-6.
29. Poppe K, Velkeniers B, Glinioer D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4:394-405.