

ARTÍCULO ESPECIAL

Valores de referencia de TSH en población gestante española. ¿Podemos unificar criterios? ☆



Sergio Donnay Candil^a, Amelia Oleaga Alday^{b,*} y Elías Álvarez-García^c

^a Unidad de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón (Madrid), España

^b Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Basurto, Bilbao (Vizcaya), España

^c Servicio de Análisis Clínicos, Hospital do Meixoeiro, Complexo Hospitalario Universitario, Xerencia de Xestión Integrada de Vigo, Vigo (Pontevedra), España

Recibido el 22 de marzo de 2018; aceptado el 25 de septiembre de 2018

Disponible en Internet el 11 de diciembre de 2018

PALABRAS CLAVE

Valores de referencia de TSH;
Gestación;
Inmunoanálisis

Resumen

Introducción: Durante la gestación, se requieren rangos de referencia específicos de TSH y de tiroxina libre para la correcta valoración de la función tiroidea materna.

Objetivo: Revisión de estudios sobre valores de referencia para TSH y tiroxina libre durante el primer trimestre de gestación de población española.

Material y métodos: Búsqueda bibliográfica y selección de estudios que contengan rangos de referencia de TSH en el primer trimestre de gestación.

Resultados: El punto de corte de TSH para definir hipotiroidismo (P97,5) varió según el inmunoanálisis utilizado. La edad gestacional, la autoinmunidad tiroidea y el estado nutricional de yodo de las poblaciones utilizadas condicionaron la variación observada en los resultados.

Conclusiones: Las diferencias encontradas en los estudios revisados no permiten establecer un rango de referencia unificado para TSH. No obstante, se observa que el límite superior del rango para TSH está próximo a 4 μ U/mL. Sería conveniente disponer de rangos de referencia propios para cada población y específicos para cada inmunoanálisis.

© 2018 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Reference TSH levels;
Pregnancy;
Immunoassay

Reference TSH levels in Spanish pregnant women. Is it possible to unify criteria?

Abstract

Introduction: Specific TSH and free thyroxine ranges are needed to adequately assess maternal thyroid function during pregnancy.

☆ En representación de los miembros de la Comisión de Función Tiroidea del Área de Tiroides de la SEEN: M. Pino Alberiche, Orosia Bandrés, Gema Grau, Piedad Santiago, Julia Sastre y Lluís Vila.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aoleagaalday@hotmail.com (A. Oleaga Alday).

Aim: The aim of this review is to review studies reporting data on references TSH and free thyroxine levels in Spanish women during the first trimester of pregnancy.

Material and methods: Literature search and selection of studies providing reference TSH ranges in the first trimester of pregnancy.

Results: The TSH cut-off point to define hypothyroidism (P97.5) was different depending on the immunoassay used. Gestational age, thyroid autoimmunity, and maternal iodide nutritional status can determine the variability seen in the results.

Conclusions: Differences found in the studies do not allow for establishing a unified TSH reference range. However, results suggest that the TSH upper reference limit is close to 4 $\mu\text{U/mL}$. Reference TSH ranges specific for each population and immunoassay during pregnancy should be defined.

© 2018 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La gestación condiciona importantes cambios fisiológicos de la glándula tiroidea materna, que debe adaptarse a un incremento de los requerimientos de yodo y de la producción de hormonas tiroideas¹. La medida de la concentración de tirotrópina (TSH) sérica constituye una prueba muy sensible para el diagnóstico de las alteraciones de la función tiroidea. Sin embargo, debido a los cambios fisiológicos acaecidos durante la gestación, se requieren rangos de referencia específicos de TSH y de tiroxina libre (T4L) para una correcta valoración de la función tiroidea materna.

Durante el embarazo se observa un descenso en la concentración de TSH, más notable durante el primer trimestre debido al efecto estimulador del receptor de TSH, por acción de la hCG. La concentración de la T4L evoluciona de forma opuesta: sube en el primer trimestre para descender durante el segundo y el tercero.

Basándose en el límite superior de los valores de referencia de TSH durante el primer trimestre de gestación, obtenidos en estudios con muestras amplias de población gestante y en las numerosas complicaciones materno-fetales asociadas a la hipofunción tiroidea subclínica gestacional, la Endocrine Society², de forma conjunta con otras sociedades internacionales, declaró en 2007 que, en ausencia de valores de referencia propios, el límite superior de TSH durante el primer trimestre de gestación debe ser de 2,5 $\mu\text{U/mL}$ y de 3,0 $\mu\text{U/mL}$ durante el segundo y tercer trimestres. La posterior confirmación de una mayor tasa de complicaciones materno-fetales observada en gestantes con valores de TSH > 2,5 $\mu\text{U/mL}$ en el primer trimestre³ condiciona que estos valores de referenciase mantengan sin cambios en las recomendaciones de las diferentes guías internacionales publicadas hasta 2012⁴⁻⁶. En nuestro país, desde la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) en 2009⁷ y en una revisión posterior de 2013³, se aboga por el seguimiento de los valores de TSH durante la gestación establecidos hasta ese momento por las guías internacionales.

A partir de 2009 varios autores de nuestro país publican los rangos de referencia de TSH y T4L, fundamentalmente del primer trimestre, obtenidos en sus respectivas poblaciones de gestantes. Tras la recomendación de la realización de

cribado universal para la detección de disfunción tiroidea en la población gestante propuesta por la SEEN en 2012⁸, se produce un incremento aún mayor de las publicaciones y comunicaciones referentes a valores de referencia de la función tiroidea en mujeres gestantes. Si bien numerosos factores (raciales, autoinmunidad tiroidea positiva, estado nutricional de yodo, índice de masa corporal, hábito tabáquico, edad, paridad, etc.)⁹, además del método de medida utilizado, influyen sobre las concentraciones plasmáticas de TSH obtenidas. Para un adecuado cálculo de los rangos de referencia de TSH y T4L en población gestante deben incluirse, al menos, las condiciones de adecuada nutrición de yodo y de autoinmunidad tiroidea negativa¹⁰.

Material y métodos

Se procedió a la búsqueda de trabajos sobre valores de referencia para TSH y T4L de población gestante española en el período de tiempo comprendido entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2017. Para tal fin se consultó la base de datos de PubMed incluyendo en la búsqueda las siguientes palabras clave: «pregnancy, TSH reference values, Spain», «pregnancy, TSH, Spain», «pregnant women thyroid function Spain» Mediante esta búsqueda se encontraron 151 trabajos, de los cuales se seleccionaron 9.

Igualmente se consultó la base de datos de artículos publicados en la REVISTA ENDOCRINOLOGÍA, DIABETES Y NUTRICIÓN (Elsevier) y en la REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MÉDICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA (SEMERGEN) durante ese período, incluyendo en la búsqueda las siguientes palabras clave «valores de referencia, hormonas tiroideas, gestación». En esta búsqueda se seleccionaron 2 trabajos más. Además, se consultaron los libros de comunicaciones a congresos españoles de Endocrinología y Nutrición y de Laboratorio Clínico, y se seleccionaron 4 trabajos más. Adicionalmente se solicitó a los 20 miembros del grupo de trabajo de *Disfunción Tiroidea Gestacional* del Área de Conocimiento de Tiroides de la SEEN, la remisión de todos los trabajos sobre valores de referencia para TSH y T4L en gestantes que hubieran publicado en revistas o comunicado a congresos de carácter internacional, nacional o autonómico durante ese período.

Inicialmente, se definió como requisito mínimo de los trabajos disponibles, para proceder al cálculo de valores de referencia de TSH y T4L durante la gestación, el que hubieran sido publicados en revistas o comunicados a congresos adecuadamente referenciados. Sin embargo, teniendo en cuenta que el objetivo del trabajo consistía en recoger el mayor número de datos sobre valores de referencia de TSH y T4L en gestación de población española, se incluyeron 4 estudios que no habían sido previamente publicados o comunicados en congresos, aportados por miembros del Área de Tiroides de la SEEN (Hospital de Málaga, Virgen del Rocío y Valme en Sevilla y Puerto Real en Cádiz).

Los criterios de selección que consideramos imprescindibles para la inclusión de trabajos para la revisión fueron los siguientes:

- Inclusión del método analítico utilizado.
- Definición de los percentiles P2,5 y P97,5 de los valores de TSH en el primer trimestre de gestación.
- Trabajos realizados en España.

Con el fin de realizar el análisis, se recogieron los siguientes datos de los estudios seleccionados: autor, año de publicación, localidad, número de gestantes incluidas en cada estudio, semana de gestación en la que se realizó la extracción de la muestra de sangre para la medida de la concentración de TSH, presencia o no de autoinmunidad tiroidea (Ac anti-TPO y Ac anti-Tg), método de inmunoanálisis utilizado, situación del estado nutricional de yodo mediante la medida de yoduria y los valores de los percentiles 2,5 y 97,5 para TSH y, en los casos en que lo incluía, para T4L.

Se presenta un análisis descriptivo del P97,5 del valor de TSH del primer trimestre de gestación. Se han descrito las diferencias agrupando los estudios en función del inmunoanálisis utilizado. Igualmente, se han analizado los datos seleccionando los estudios con una n superior a 400 gestantes, aquellos con Ac anti-TPO y anti-Tg negativos y, los estudios correspondientes a gestantes con yoduria > 150 µg/L con objeto de comprobar la posible existencia de diferencias respecto a los datos globales.

No ha sido posible disponer de los datos individuales de cada estudio, ni de los intervalos de confianza del P97,5 del valor de TSH de la mayoría de ellos. Esto, unido a la heterogeneidad de las poblaciones de los diferentes estudios, ha condicionado la imposibilidad de realizar un metaanálisis con los datos revisados.

Resultados

Se incluyeron 19 trabajos. En la [tabla 1](#) se muestran, en función del inmunoanálisis utilizado, los valores de referencia de TSH y T4L de los diferentes estudios revisados.

En todos los trabajos se excluye a las mujeres con enfermedad tiroidea previamente conocida. El número de gestantes incluidas en los trabajos osciló entre 106 y 1.156.

Según los datos de todos los estudios seleccionados, los puntos de corte promedio de TSH para definir hipotirodismo (P97,5) en función del inmunoanálisis utilizado son los siguientes: Abbott 3,5 µU/mL (2,63-3,95); Siemens Centaur 4,06 µU/mL (3,42-4,75); Roche 4,11 µU/mL (3,71-4,68) y Beckman 4,24 µU/mL (4,06-4,49).

Teniendo en cuenta la heterogeneidad de los trabajos recogidos, se analizaron las posibles diferencias en el valor de la TSH (P97,5) respecto a los datos globales en función de los siguientes aspectos:

Si consideramos como primer trimestre gestacional el espacio de tiempo comprendido hasta la semana 12, en los trabajos de Bocos et al.¹¹, Lombardo et al.¹² y García de Guadiana et al.¹³ se incluyen gestantes hasta la semana 13-14, por lo que los valores de TSH y T4L de estas mujeres, en sentido estricto, no debieran considerarse del primer trimestre gestacional.

En cuanto a la autoinmunidad tiroidea, todos los trabajos, excepto el de Rebagliato et al.¹⁴, excluyen pacientes con Ac anti-TPO positivos, aunque únicamente se determinaron Ac anti-Tg en los trabajos de Bocos et al.¹¹, García de Guadiana et al.¹³, Sastre et al.¹⁵, Ruiz Ochoa et al.¹⁶, Álvarez Ballano et al.¹⁷ y en los de los hospitales de Virgen del Rocío y Valme, de Sevilla. En ellos el P97,5 del valor de TSH se encuentra entre 2,63 y 4,39 µU/mL.

Con relación a la influencia del estado nutricional de yodo, se realizó determinación de yoduria en 8 de los 19 estudios incluidos y, solo en los de Vila et al.¹⁸, Aller y Rabal¹⁹, Ruiz Ochoa et al.¹⁶ y Álvarez Ballano et al.¹⁷, las gestantes presentaban valores de yoduria superiores a 150 µg/L, límite inferior del rango establecido como de adecuado estado nutricional de yodo por la OMS²⁰.

Únicamente los trabajos de Ruiz Ochoa et al.¹⁶ y Álvarez Ballano et al.¹⁷ cumplen todos los requisitos anteriormente definidos (hasta 12 semanas de gestación, autoinmunidad tiroidea negativa, definida por negatividad de los Ac anti-TPO y anti-Tg y adecuado estado nutricional de yodo), aunque el método de laboratorio empleado es distinto.

Discusión

Los métodos de medida usados tienen una gran influencia en los resultados obtenidos de TSH y, especialmente, de T4L.

Medida de la concentración de TSH

Los métodos de inmunoanálisis usados para la medida de la concentración de TSH son bastante sólidos y precisos, pero no existe método de referencia y, por tanto, no están estandarizados. Se han propuesto algunas opciones para intentar reducir la variabilidad entre los resultados producidos con distintos métodos, como la expresión de los resultados obtenidos en forma de múltiplos de mediana (MoM)²¹. El MoM se calcula dividiendo cada valor individual por la mediana de la población de referencia (compuesta por los valores de TSH de un número significativo de mujeres, revisados y ajustados, si fuera necesario, de forma periódica). Los valores de MoM son independientes de las diferencias entre inmunoanálisis y, por lo tanto, los puntos de corte para diferentes métodos se pueden generalizar más fácilmente. Esta forma de trabajo reduce las diferencias entre distintos inmunoanálisis y laboratorios, y podría permitir tener en cuenta la influencia de factores que influyen en la concentración de TSH y T4L, como la edad gestacional o el peso materno, pero no es sencilla de implementar y no soluciona el problema de la variabilidad de los rangos de referencia en función de la elección de la población de referencia.

Tabla 1 Valores de referencia de TSH y T4L en población gestante española

Autor, año de publicación	Localidad	Semanas gestación	Autoinmunidad tiroidea	Yoduria (µg/L)	N	Método de laboratorio	TSH 1.º trimestre (µU/mL)			T4L 1.º trimestre (ng/dL)	
							Mediana	P2,5 (IC 2,5%)	P97,5 (IC 90%)	P2,5 (IC 2,5%)	P97,5 (IC 90%)
Rebagliato et al., 2010 ¹⁴	Valencia	8-12	ND	131,5	530	Auto-DELFA		0,17	4,13	0,66	1,12
	Guipúzcoa			171	106			0,05	4,33	0,65	1,06
	Sabadell			97	112			0,12	4,44	0,65	1,09
Bocos-Terraz et al., 2009 ¹¹	Aragón	< 14	Negativa		481	Architect Abbott	0,94	0,41	2,63	0,84	1,38
Sastre et al., 2015 ¹⁵	Toledo	9	Negativa	ND	261	Architect Abbott	1,6	0,21 (0,14-0,28)	3,8 (3,73-3,87)		
		12	Negativa	ND	335						
Ruiz Ochoa et al., 2017 ¹⁶	Cantabria	10-12	Negativa	171,3	411	Architect Abbott	1,53	0,26	3,95	0,6	(P10) 0,94
Santiago et al., 2011 ³⁴	Jaén	7-10	Negativa	109,85	305	Access Beckman	1,52	(P3) 0,23	(P97) 4,18	0,6	(P90) 1,22
Damas et al., 2016 ³⁵	Jaén	< 10	Negativa	148,18 ^a	996	Access Beckman	1,74	0,17	4,49		1,06
Álvarez Ballano et al., 2017 ¹⁷	Zaragoza	8-12	Negativa	178,6	378	Dxi Access Beckman	1,49	0,15	4,06	0,63	1,09
				204,3		Centaur Xp Siemens	1,31	0,12	3,42	0,89	1,38
Vila et al. 2010 ¹⁸	Cataluña	9	Negativa	163	178	Centaur Siemens	1,36	0,12	4,75	0,8	1,6
Lombardo Grifol et al., 2011 ¹²	El Bierzo	8-13	Negativa	118	219	Centaur Xp Siemens		0,497 (0,415-0,584)	3,595 (3,298-3,914)	0,9 (0,88-0,92)	1,42 (1,39-1,45)
Hospital de Málaga, 2013 Puiggros et al., 2016 ³⁶	Málaga	9-10	Negativa	ND	812	Centaur Siemens	1,82	0,049	4,42		
	Villafranca del Penedés	8-12	Negativa	ND	366	Centaur Xp Siemens		0,01	4,15	0,92	1,67
García de Gadiana et al., 2010 ¹³	Cartagena	11-13	Negativa	ND	400	Cobas 6000/E-170 Roche	1,44	0,13	3,71	0,89	1,5
Aller et al. 2013 ¹⁹	Oviedo	6-12	Negativa	197 ^b	264	Roche	1,76	0,17	4,15		
Díaz-Soto et al., 2014 ³¹	Valladolid	10	Negativa	ND	1156	Cobas 6000 Roche		0,27 (0,159-0,346)	4,05 (3,973-4,170)	0,94 (0,92-0,95)	1,5 (1,47-1,55)
Goñi et al., 2014 ³²	Bilbao	9-11	Negativa	ND	1005	Cobas 8000 Roche	1,94	0,18	4,48		
Ortega Carpio et al., 2017 ³³	Huelva	< 11	Negativa	ND	145	Cobas 8000 Roche	1,67	0,246	4,68	0,95	1,57
Hospital Virgen del Rocío, 2015	Sevilla	7-8	Negativa	ND	470	Cobas 8000 Roche	0,24	0,24	3,98		
Hospital Valme	Sevilla	9-11	Negativa	ND	282	Cobas Roche		0,17	4,39	0,97	1,88
Hospital Puerto Real	Cádiz	< 10	Negativa	ND	828	Cobas Roche	1,83	0,22	3,86		

Todos los estudios excluyen mujeres con enfermedad tiroidea conocida previamente. ND: no disponible.

^a Yoduria de la misma zona de salud. No corresponde a la población del estudio.

^b Yoduria de la misma población publicada por Menéndez et al.³⁷.

Existe un proyecto de la Federación Internacional de Química Clínica y Laboratorio de Medicina (IFCC) para la armonización de los resultados producidos por los diferentes inmunoanálisis comerciales, que se encuentra en una fase muy avanzada y que ha demostrado que reducirá las diferencias entre los rangos de referencia de los métodos²². La implantación de este sistema de armonización implica la participación de los fabricantes de los métodos para que calibren sus inmunoanálisis de forma adecuada (en función de los valores diana establecidos por la IFCC) y para que así produzcan resultados muy parecidos entre ellos.

En el momento actual, las diferencias entre los inmunoanálisis para la medida de la TSH son suficientemente significativas para obligar a usar intervalos de referencia específicos para cada método de medida.

Medida de la concentración de T4L

La medida de la concentración de T4L de forma fiable durante el embarazo no es sencilla. Los métodos de medida considerados más sólidos son los directos, que se basan en la separación previa de la fase libre de la hormona mediante diálisis o ultrafiltración, y la posterior medida de la tiroxina mediante cromatografía líquida y espectrometría de masas en tándem. Este tipo de métodos son muy fiables y, de hecho, el propuesto por la IFCC para usar como referencia en la estandarización de la medida de la T4L es de este tipo²³. No obstante, estos métodos son incómodos, muy lentos y caros, por lo que, además de poco prácticos para la rutina, actualmente son inaccesibles para la mayoría de los laboratorios clínicos.

Los inmunoanálisis se caracterizan por estimar la concentración de la hormona libre en suero, en presencia de la T4 unida a proteínas. Son métodos competitivos, pero bastante diferentes entre sí. Se pueden distinguir 3 grandes grupos en función de su diseño: métodos en un paso, métodos en 2 pasos y métodos con anticuerpo marcado.

Este grupo de métodos son los que se usan en los laboratorios clínicos, pero su principal limitación para la medida de la concentración de T4L durante el embarazo es su posible susceptibilidad a los cambios en la concentración o en la avidez de las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas.

Las muestras con concentraciones altas de *tiroxine binding globuline* o *globulina fijadora de hormonas tiroideas* (TBG) tienden a incrementar falsamente el valor de la concentración de T4L y las muestras con baja concentración de albúmina tienden a dar valores más bajos de T4L. La presencia de una concentración elevada de ácidos grasos libres en suero tiende a elevar de forma artificial la concentración de T4L por inhibición de la unión de la T4 a las proteínas séricas²⁴. Las mujeres embarazadas poseen una elevada concentración de globulina fijadora de hormonas tiroideas y de ácidos grasos no esterificados, y una baja concentración de albúmina en suero. El grado de interferencia dependerá del diseño, del tipo de anticuerpo o de análogo usado.

Esta limitación ha provocado una intensa controversia en cuanto a la fiabilidad de la medida de T4L durante el embarazo usando inmunoanálisis²⁵. Afortunadamente existen rigurosos estudios²⁶ en los que se demuestra que la mayoría de los inmunoanálisis producen concentraciones de T4L que se correlacionan con las obtenidas usando el método

de referencia y, por lo tanto, son adecuados para la medida. No obstante, debemos tener en cuenta que la influencia de las alteraciones proteicas inherentes al embarazo es muy diferente según el método de inmunoanálisis usado y que no todos los métodos disponibles en el mercado producen resultados adecuados.

La gestación induce importantes cambios en la fisiología tiroidea que influyen en la concentración de la TSH y la T4L. Esta modificación de la homeostasis tiroidea determina un patrón específico de la concentración de ambas magnitudes a lo largo del período gestacional. Este patrón de concentración es método dependiente, de forma más marcada para la T4L, debido a sus peculiaridades metodológicas.

Por tanto, una evaluación correcta de la función tiroidea durante la gestación requiere la existencia de intervalos de referencia específicos, estratificados por trimestres, para el método de medida usado y la población que se criba.

Si se evalúan los datos de todos los estudios seleccionados, el punto de corte de TSH para definir hipotiroidismo (P97,5) parece inferior para el método de Abbott y algo más elevado para los métodos de Siemens Centaur, Beckman Access y Roche. No obstante, existe solapamiento entre los rangos de referencia obtenidos por distintos métodos, e incluso dentro del mismo método se puede observar bastante heterogeneidad en los rangos de referencia obtenidos en los diferentes trabajos revisados. Este hallazgo probablemente refleja las importantes diferencias entre las características de las poblaciones elegidas como de referencia, en especial, en cuanto al número de gestantes incluidas, la edad gestacional de las mujeres, la situación nutricional de yodo e, incluso, en la definición de autoinmunidad tiroidea negativa.

Una de las limitaciones presentes en la mayoría de los estudios revisados es el uso de una población de referencia demasiado pequeña. En este sentido, pese a la clásica recomendación de la National Academy of Clinical Biochemistry, que establece la necesidad de disponer al menos de 120 voluntarios eutiroideos normales y cribados rigurosamente para el cálculo del 95% central (entre los percentiles 2,5 y 97,5), es deseable tener un número mayor y algunos autores recomiendan que, debido a la alta variabilidad interindividual para TSH y, en cierta medida, de la T4L, se requiere un mínimo de aproximadamente 400 valores individuales para el cálculo adecuado de los rangos de referencia²⁷.

Considerando aquellos trabajos que incluyen a más de 400 gestantes, y sin tener en cuenta las diferencias metodológicas, si exceptuamos el trabajo de Bocos et al.¹¹ (con percentil 97,5 de 2,63 $\mu\text{U}/\text{mL}$), los valores del P97,5 de TSH se encuentran más próximos entre ellos (3,71-4,49 $\mu\text{U}/\text{mL}$) y cercanos a 4 $\mu\text{U}/\text{mL}$, en concordancia con las recomendaciones de valores de TSH en el primer trimestre gestacional de la American Thyroid Association de 2017²⁸.

La inclusión en algunos trabajos de gestantes entre las semanas 6 y 9 (antes del pico de hCG) o hasta la semana 14 puede haber influido también en la variabilidad observada.

Con relación a la autoinmunidad tiroidea, en algunos de los trabajos revisados definen esta como negativa cuando la concentración de anti-TPO y anti-Tg se sitúa por debajo del punto de corte, pero en otros solo miden la concentración de anti-TPO, lo que puede condicionar la inclusión de gestantes con autoinmunidad tiroidea positiva para Ac anti-Tg. Unuane et al. describieron la presencia de Ac anti-Tg en

un 5% de gestantes con Ac anti-TPO negativos, así como un valor medio de TSH superior respecto a mujeres con ambos Ac negativos²⁹. Considerando los trabajos incluidos en los que excluyen a gestantes con anti-TPO y anti-Tg negativos y, excluyendo de nuevo el trabajo de Bocos et al.¹¹ (percentil 97,5: 2,63 $\mu\text{U/mL}$) y el del Hospital de Valme (percentil 97,5: 4,39 $\mu\text{U/mL}$), en los demás trabajos el P97,5 del valor de TSH se encuentra entre 3,42 y 3,98 $\mu\text{U/mL}$, discretamente más bajo que cuando consideramos todos los trabajos en conjunto, a pesar de que cabe destacar que no todos estos trabajos utilizaron el mismo inmunoanálisis para la medida de la concentración de TSH.

En cuanto a la influencia del estado nutricional de yodo, en aquellos trabajos en los que la yoduria fue superior a 150 $\mu\text{g/L}$, los valores de TSH del primer trimestre correspondientes al P97,5 obtenidos estuvieron próximos a 4 $\mu\text{U/mL}$ (4,75 y 3,42 según Siemens Centaur; 4,15 según Roche; 4,06 según Beckman Access y 3,95 $\mu\text{U/mL}$ de Abbott, respectivamente), netamente mayores que el límite superior de la normalidad de TSH (2,5 $\mu\text{U/mL}$) establecido por las diferentes guías internacionales publicadas hasta 2012⁴⁻⁶. El valor de 4,75 obtenido por Vila et al.¹⁸, bastante más elevado que los otros estudios que usan este método, puede estar influido porque las gestantes fueron evaluadas en la semana 9, justo antes del pico de concentración habitual de hCG.

Teniendo en cuenta los resultados de los 2 únicos trabajos (Ruiz Ochoa et al.¹⁶ y Álvarez Ballano et al.¹⁷) que tienen en cuenta los requisitos fundamentales para la elección de la población tomada como referencia (hasta 12 semanas de gestación, autoinmunidad tiroidea negativa, definida por negatividad de los Ac anti-TPO y anti-Tg y adecuado estado nutricional de yodo) se obtienen unos puntos de corte de TSH para definir hipotiroidismo entre 3,42 y 4,06 $\mu\text{U/mL}$. El más bajo es el que corresponde al método de Siemens Centaur (3,42 $\mu\text{U/mL}$) y muy parecido para Abbot Architect (3,95 $\mu\text{U/mL}$) y Beckman Access (4,06 $\mu\text{U/mL}$).

Con la única excepción del trabajo Bocos et al.¹¹ citado en la Guía ATA de 2011⁵, quienes obtuvieron unos valores de TSH del primer trimestre correspondientes al P97,5 de 2,63 $\mu\text{U/mL}$, en conjunto, en todos los trabajos publicados en nuestro país hasta la fecha (tabla 1), se obtienen P97,5 de TSH en el primer trimestre gestacional claramente superiores a los establecidos en las guías internacionales, con valores próximos a 4 $\mu\text{U/mL}$ en la mayoría de los casos.

Entre las limitaciones de esta revisión hay que destacar que no ha sido posible disponer de los datos individuales de cada estudio, ni de los intervalos de confianza del P97,5 del valor de TSH de la mayoría de ellos. Esto ha imposibilitado expresar los resultados en forma de múltiplos de mediana, método descrito que puede reducir las diferencias entre los distintos inmunoanálisis y permite generalizar los puntos de corte más fácilmente²¹. Además, la heterogeneidad de las poblaciones de los diferentes estudios ha condicionado la imposibilidad de realizar un metaanálisis con los datos revisados.

La trascendencia de la discrepancia entre los valores de TSH establecidos como normales en las guías internacionales publicadas hasta 2012⁴⁻⁶ y los valores de referencia propios obtenidos en cada uno de los estudios ha sido señalada por

algunos autores. Así, al utilizar el límite superior de TSH de 2,5 $\mu\text{U/mL}$ durante el primer trimestre de gestación, las prevalencias de hipotiroidismo subclínico se sitúan entre el 19¹⁶ y el 40,8%³⁰, situación clara de sobrediagnóstico que acarrea importantes consecuencias económicas y asistenciales. Por el contrario, la utilización de valores propios de referencia de TSH puede reducir notablemente esa prevalencia, como ha sido referido por Díaz Soto et al.³¹, quienes encuentran una prevalencia de hipotiroidismo subclínico del 38% con el punto de corte de TSH < 2,5 $\mu\text{U/mL}$, pero que alcanza solo al 11% cuando aplican sus propios valores de referencia en la población gestante estudiada. Resultados parecidos obtienen otros autores como Aller y Rabal¹⁹ (de 28,2 a 7,2%), Goñi et al.³² (de 34,5 a 5,91%), Ruiz Ochoa et al.¹⁶ (de 19,8 a 8,52%) y Ortega Carpio et al.³³ (de 22,7 a 6,2%).

En la última década han aparecido numerosas publicaciones internacionales sobre valores de referencia de TSH y T4L durante la gestación, en las que casi el 90% obtienen límites superiores de TSH en el primer trimestre, mayores que el punto de corte de 2,5 $\mu\text{U/mL}$ recomendado por las guías internacionales previas²⁷. Ante estos hechos, como ya se ha comentado, la última guía ATA de 2017²⁸ propone que, en ausencia de valores de referencia locales, se utilice como punto de corte un valor de TSH de 4 $\mu\text{U/mL}$ en el primer trimestre. Este punto de corte representa un descenso aproximado de entre 0,5 y 1 $\mu\text{U/mL}$ respecto al rango de referencia de TSH de población no gestante. Sin embargo, en los trabajos de nuestro país se observan variaciones importantes en función de las diferentes poblaciones estudiadas y métodos analíticos utilizados.

Numerosos factores influyen sobre la concentración sérica de TSH y T4 libre, por lo que deben ser tenidos en cuenta tanto a la hora de obtener los rangos de referencia como a la hora de interpretar los resultados obtenidos en cada paciente concreta. La obtención de una población de referencia adecuada no es sencilla, pero al menos debe tener en cuenta la edad gestacional de forma precisa, clasificar a las gestantes en función de su grupo étnico e incluir solo a las mujeres con óptima nutrición de yodo y con autoinmunidad tiroidea negativa. Los rangos de referencia propuestos por los fabricantes de los distintos inmunoanálisis no siempre satisfacen los requisitos necesarios, o ni siquiera aportan la información suficiente para saber si se pueden adaptar a una institución concreta, por lo que cada laboratorio debería establecer sus propios rangos. La envergadura de estos estudios hace inaccesible esta tarea para la mayoría de los centros, por lo que es imprescindible disponer de datos publicados que reflejen el método de medida usado y las características de la población de referencia, que permitan adoptar los rangos de referencia que mejor encajen con el método de medida y la población atendida. Debido a los cambios fisiológicos acaecidos durante la gestación, se requieren rangos de referencia específicos de TSH y T4L para una correcta valoración de la función tiroidea materna. Las diferencias entre los métodos de medida hacen imprescindible que estos rangos también sean específicos para cada inmunoanálisis, por lo que es comprensible que, de nuevo, la guía ATA 2017²⁸ resalte la necesidad de disponer de valores de referencia locales para un correcto diagnóstico y tratamiento de la disfunción tiroidea durante la gestación.

Conclusiones

Las diferencias encontradas en los estudios revisados no permiten establecer un valor unificado de TSH en el primer trimestre de gestación. Sin embargo, pese a la heterogeneidad observada, encontramos una concentración de TSH próxima a 4 μ U/mL.

La utilización del punto de corte para TSH de 2,5 μ U/mL ocasionaría un importante sobrediagnóstico del hipotiroidismo subclínico que daría lugar a sobrecostes económicos y asistenciales importantes.

Hay numerosos factores que influyen sobre la concentración sérica de TSH en la gestación, que debieran ser tenidos en cuenta a la hora de establecer rangos de referencia.

Las diferencias entre los métodos de medida hacen imprescindible que los rangos sean específicos para cada inmunoanálisis. Además, debe disponerse de rangos de referencia propios de cada población.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med.* 1994;331:1072–8.
- Endocrine Society; American Association Clinical Endocrinologists; Asia & Oceania Thyroid Association; American Thyroid Association; European Thyroid Association; Latin American Thyroid Association. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Thyroid.* 2007; 17:1159-1167.
- Donnay S, Alfayate R. Valores de referencia de tirotrópina durante la gestación. *Rev Lab Clin.* 2013;6:132–4.
- Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, de Groot LJ, Glinoer D, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;8 Suppl:S1–47, 92.
- 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 post-partum. *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.
- Galofré-Ferrater JC, Corrales Hernández JJ, Perez Corral B, Cantón Blanco A, Alonso Pedrol N, Pérez 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.
- Vila L, Velasco I, González S, Morales F, Sánchez E, Laila JM, et al. Detección de la disfunción tiroidea en la población gestante: está justificado el cribado universal. *Endocrinol Nutr.* 2012;59:547–60.
- Pearce EN, Oken E, Gilman MW, Lee SL, Magnani B, Platek D, et al. Values with thyroperoxidase antibody status, smoking, and multivitamin use. *Endocr Pract.* 2008;14:33–9.
- 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-specific reference intervals. *Eur J Endocrinol.* 2007;157:509–14.
- Bocos-Terraz JP, Izquierdo-Alvárez 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.
- Lombardo Grifol M, Gutiérrez Menéndez ML, García Menéndez L, Valdazo Revenga MV. Reference values and variability study of thyroid hormones in pregnant women from El Bierzo. *Endocrinol Nutr.* 2013;60:549–54.
- García de Guadiana L, González Morales M, Martín-Ondarza MC, Martín García E, Martínez Uriarte J, Blázquez Abellán A, et al. Valoración de la función tiroidea durante la gestación: intervalos de referencia de tirotrópina y tiroxina no unida a proteína durante el primer trimestre. *Endocrinol Nutr.* 2010;57:290–5.
- 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.
- Sastre-Marcos J, Val-Zaballos F, Ruiz-Ginés MÁ, Saura-Montalbán J, Veganzones-Pérez M. Reference values and universal screening of thyroid function in the first trimester of the population of pregnant women in Toledo (Spain). *Endocrinol Nutr.* 2015;62:358–60.
- Ruiz Ochoa D, Piedra León M, Lavín Gómez BA, Baamonde Calzada C, de Castro Fernández R, Amado Señarís JA. 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.
- Álvarez-Ballano D, Bandrés Nivelá MO, Gracia Ruiz ML, Ilundain González A, de Diego García P, Blasco Lamarca Y, et al. Intervalos de referencia de hormonas tiroideas en mujeres gestantes mediante 2 inmunoanálisis diferentes: la importancia del método por encima de valores únicos universales, en consonancia con las recomendaciones internacionales 2017. *Clin Invest Gin Obst.* 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gine.2017.09.001>.
- Vila L, Martínez EG, Rodríguez MA, de Llano JM, Hernández CF, Rodríguez MM, et al. Reference values for thyroid function tests in pregnant women living in Catalonia Spain. *Thyroid.* 2010;20:221–5.
- Aller Granda J, Rabal Artal A. Valores de referencia de tirotrópina en el primer trimestre del embarazo [consultado 15 Mar 2018]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.endonut.2013.02.002>.
- World Health Organisation. Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Ginebra: WHO; 2007. p. 1-107.
- Bestwick JP, John R, Maina A, Guaraldo V, Joomun M, Wald NJ, et al. Thyroid stimulating hormone and free thyroxine in pregnancy: Expressing concentrations as multiples of the median (MoMs). *Clin Chim Acta.* 2014;430:33–7.
- Thienpont LM, van Uytendange K, de Grande LAC, Reynders D, Das B, Faix JD, et al. Harmonization of serum thyroid-stimulating hormone measurements paves the way for the adoption of a more uniform reference interval. *Clin Chem.* 2017;63(7):1248–60.
- De Grande LAC, van Uytendange K, Reynders D, Das B, Faix JD, MacKenzie F, et al. Standardization of free thyroxine measurements allows the adoption of a more uniform reference interval. *Clin Chem.* 2017;63(10):1642–52.
- Mendel CM, Frost PH, Kunitake ST, Cavalieri RR. Mechanism of the heparin-induced increase in the concentration of free thyroxine in plasma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;65(6):1259–64.
- Lee RH, Spencer CA, Mestman JH, Miller EA, Petrovic I, Braverman LE, et al. Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(3), 260 e1-6.
- Anckaert E, Poppe K, van Uytendange K, Schiettecatte J, Foulon W, Thienpont LM. FT4 immunoassays may display a pattern during pregnancy similar to the equilibrium dialysis ID-LC/tandem MS candidate reference measurement procedure in

- spite of susceptibility towards binding protein alterations. *Clin Chim Acta*. 2010;411(17-8):1348–53.
27. Medici M, Korevaar TI, Visser WE, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid function in pregnancy: What is normal? *Clin Chem*. 2015;61(5):704–13.
 28. 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 thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. 2017;27:315–89.
 29. Unuane D, Velkeniers B, Anckaert E, Schiettecatte J, Tournaye H, Haentjens P, et al. Thyroglobulin autoantibodies: Is there any added value in the detection of thyroid autoimmunity in women consulting for fertility treatment? *Thyroid*. 2013;23(8):1022–8.
 30. Pombar-Perez M, Penin-Alvarez M, Velez-Castillo M, Trigo-Barros C, Alvarez-Garcia E, Rodriguez-Ferro R. Impact of the application of the american thyroid association criteria on the diagnosis of hypothyroidism in pregnant women in Vigo Spain. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2013;30(3):428–31.
 31. Díaz-Soto G, Largo E, Alvarez-Colomo C, Martínez-Pino I, de Luis D. Reference values and universal screening of thyroid dysfunction in pregnant women. *Endocrinol Nutr*. 2014;6:336–8.
 32. Goñi F, Aguayo FJ, Pérez de Ciriza M, Calles L, Exteberria E, Paja M, Ugarte E, et al. Valores de referencia de TSH en el primer trimestre de gestación en mujeres de Bilbao. *Endocrinol Nutr*. 2014;53:56, 61(Espec Cong).
 33. Ortega Carpio A, Vázquez Rico I, Castaño López MA, Duarte González L, Montilla Álvaro M, Ruiz Reina A. Thyrotropin reference ranges during pregnancy in the province of Huelva, Spain. *Semergen*. 2017;18, pii: S1138-3593(17)30281-2. doi: 10.1016/j.semerg.2017.08.008. [Epub ahead of print].
 34. 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 Jaén (Spain). *Endocrinol Nutr*. 2011;58:62–7.
 35. Damas Medina M, Herrera Contreras I, Santiago Fernández P, Moreno Martínez M, Gutiérrez-Alcántara C. Valores de referencia de TSH en mujeres gestantes de la provincia de Jaén. *Endocrinol Nutr*. 2016;126, 63 (Espec Cong 2).
 36. Puiggròs Font A, Miró Cañis S, Ruiz Fernández M, Cebollero Agustí A. Valores de referencia de tirotrópina y tiroxina libre en el primer trimestre de embarazo ¿Hay diferencias según semana gestacional? X Congreso nacional de Laboratorio Clínico [póster]. 2016.
 37. Menéndez Torre E, Delgado Álvarez E, Rabal Artal A, Suárez Gutiérrez L, Rodríguez Caballero MG, Ares Blanco J, et al. Nutrición de yodo en mujeres embarazadas del área de Oviedo ¿Es necesaria la suplementación con yodo? *Endocrinol Nutr*. 2014;61:404–9.