

Intervalos de referencia de Tirotrófina y Tiroxina libre en población gestante

Reference intervals of thyrotropin and free thyroxine in pregnant population

Nidia Roxana Ramírez Córdoba¹  María Luz Gallo¹, Constanza María Ordoñez Castellanos¹, María Agustina Salman Demarchi¹, Ana Belén Pacheco¹, Estrella Silvia Zamory¹

1. Nueva Maternidad Provincial "Brigadier Gral. Juan Bautista Bustos", Córdoba

Correspondencia: Nidia Roxana Ramírez Córdoba. Email: roxann.ramirez87@gmail.com.

Resumen

INTRODUCCIÓN: Las hormonas tiroideas (HT) mantienen la homeostasis del organismo. La gestación implica cambios fisiológicos de la glándula tiroidea materna. Durante el embarazo, las HT son fundamentales en el desarrollo fetal. Las alteraciones en la función tiroidea producen resultados adversos en la gestante, en el feto y el recién nacido (RN). Los valores de las HT en el embarazo difieren de la población general y cambian a lo largo de la gestación. Para su evaluación, se requiere intervalos de referencia apropiados.

OBJETIVOS: Establecer los intervalos de referencia (IR) de tirotrófina (TSH) y tiroxina libre (T4L) en población gestante para cada trimestre. Conocer la prevalencia del hipotiroidismo.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se analizaron concentraciones séricas de TSH y T4L de gestantes en cada trimestre. Se determinaron los intervalos de referencia por método directo siguiendo lineamientos de la International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) en la Guía C28 A3 de Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI).

RESULTADOS: Se encontró que no correspondió particionar los intervalos de referencia para TSH por trimestre de gestación. Para T4L se obtuvo un intervalo de referencia para el primer trimestre, y otro para el segundo y tercero. Se obtuvo una prevalencia global de 1,8 % de hipotiroidismo en el embarazo.

CONCLUSIÓN: Los IR constituye un aporte para el estudio de la función tiroidea en el embarazo, permite instalar un tratamiento temprano y disminuir implicancias de enfermedad tiroidea. Asiste al médico en la toma de decisiones clínicas asegurando el bienestar de la gestante y del feto.

Palabras claves: Intervalos de referencia, hormonas tiroideas, gestantes.

Abstract

INTRODUCTION: Thyroid hormones (TH) maintain the homeostasis of the body. Pregnancy involves important physiological changes in the maternal thyroid gland. During pregnancy, THs are essential in neuronal development, somatic growth and bone maturation of the fetus. Alterations in thyroid function produce adverse results in the pregnant woman, the fetus and the newborn (NB). TH values in pregnancy differ from the general population and change throughout pregnancy; therefore, for the correct evaluation of the thyroid axis, it is necessary to have appropriate reference intervals.

OBJECTIVES: Establish the reference intervals (RI) of thyrotrophin (TSH) and free thyroxine (FT4) in the pregnant population for each trimester of pregnancy and to know the prevalence of hypothyroidism.

MATERIALS AND METHODS: The serum concentrations of TSH and FT4 of pregnant women who attended for quarterly pregnancy check-ups were analyzed. Reference intervals were determined by direct method following the guidelines provided by the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) in Guide C28 A3 of the Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI).

RESULTS: It was found that it was not appropriate to partition the reference intervals for TSH by trimester of gestation. On the other hand, for FT4 a reference interval was obtained for the first trimester of gestation, and a different one for the second and third trimesters of gestation. A global prevalence of 1.8% of hypothyroidism in pregnancy was obtained.

CONCLUSION: The establishment of RI constitutes a contribution to the study of thyroid function in pregnancy, allowing early treatment to be installed and thereby reducing the implications of thyroid disease. It represents a practical tool designed to assist the doctor in making clinical decisions, thus ensuring the well-being of both the pregnant women and the fetus.

Keywords: Reference intervalos, Thyroid hormones, pregnant.

Introducción

Las hormonas tiroideas (HT) son fundamentales para mantener la homeostasis del organismo, bajo la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroideas.

Más del 99,95 % de tiroxina total (T4) y 99,5 % de triyodotironina total (T3) se encuentran unidas a proteínas en sangre como la globulina fijadora de tiroxina (TBG), transtiretina (TTR), albúmina y lipoproteínas. En relación a T4 aproximadamente el 0,02 % se encuentra libre en suero. La fracción de T4 libre (T4L) es la hormona biológicamente activa^{1,2}.

La gestación implica importantes cambios en la fisiología de la glándula tiroidea que deben considerarse al interpretar la función tiroidea. Por un lado, el sincitiotrofoblasto sintetiza la hormona gonadotrofina coriónica humana (hCG), la cual, comienza a tener actividad tirotrófica al unirse al receptor de tirotrófina (TSHR) por su homología estructural con tirotrófina (TSH). El nivel de hCG alcanza su punto máximo al final del primer trimestre, luego disminuye y permanece estable. El patrón de cambio en la tiroxina libre (FT4), en el primer trimestre, es el mismo que el de hCG. La placenta sintetiza y libera estrógenos a sangre periférica, éstos incrementan la síntesis hepática de TBG disminuyendo de este modo la fracción libre de hormonas tiroideas. Por su parte, las enzimas deiodinasas placentarias (tipo 2 y 3) regulan la actividad biológica de HT en su paso placentario. Dichas modificaciones generan un incremento del 50% en la síntesis de T4 con el fin de cubrir el aumento fisiológico por las demandas maternas y fetales. El aumento de HT provoca una disminución de la concentración sérica de TSH. Esto ocurre en condiciones de suficiencia de yodo y ausencia de autoinmunidad tiroidea²⁻⁷.

Durante el embarazo las HT son fundamentales en el desarrollo neuronal, el crecimiento somático y la maduración ósea del feto. Hasta la semana 20 de gestación, el feto depende en su totalidad del aporte transplacentario de HT maternas. Luego de la semana 20, completa la maduración de su glándula tiroidea siendo capaz de sintetizar sus propias HT⁷⁻⁹.

Las alteraciones en la función tiroidea son la segunda causa de complicaciones endocrinológicas en el embarazo, produciendo resultados adversos tanto en la gestante como en el recién nacido (RN). El hipotiroidismo se asocia con hipertensión gestacional, anemia, preeclampsia, aborto espontáneo, bajo peso al nacer, muerte fetal, dificultad respiratoria, malformaciones congénitas del sistema circulatorio. En tanto que el hipertiroidismo, se asocia con muerte fetal, insuficiencia cardíaca congestiva, parto prematuro, tamaño pequeño para la edad gestacional y preeclampsia^{1,5}.

Se diagnostica hipotiroidismo clínico cuando se determinan concentraciones de T4I o T4 disminuidas con TSH elevada, o TSH mayor de 10 uUI/ml independientemente del valor de T4; hipotiroidismo subclínico cuando las concentraciones de T4I o T4 se encuentran dentro de los intervalos de referencia (IR) con TSH por encima de los valores esperados⁸⁻¹⁰. Distintos estudios han demostrado que una disminución leve de la función tiroidea, en la primera mitad del embarazo, puede producir secuelas a largo plazo en el desarrollo neuropsico intelectual del niño. Es importante diagnosticar hipotiroidismo en la gestante, durante el primer control obstétrico para prevenir complicaciones¹¹. La principal causa de hipotiroidismo es de carácter autoinmune debido a la presencia de anticuerpos contra peroxidasa tiroidea (ATPO) o anticuerpos contra tiroglobulina (TGAb). La presencia de

autoanticuerpos representa por sí mismos un riesgo de disfunción tiroidea durante el embarazo, el parto y el puerperio^{12,13}. Gestantes con hipotiroidismo subclínico o eutiroides con anticuerpos ATPO positivos, se asocian a un riesgo aumentado de aborto y parto prematuro. Diversos estudios han demostrado que con tratamiento adecuado y oportuno se logra reducir dichas complicaciones^{3,14}.

El hipertiroidismo clínico se define como un estado de hipermetabolismo caracterizado por niveles de TSH en suero inferiores al rango de referencia, junto con niveles elevados de T3, T4 o ambos. La enfermedad de Graves, es la principal causa de hipertiroidismo clínico en gestantes y se la define como una patología provocada por la presencia de anticuerpos anti receptor de TSH (TRAbs) que al unirse al receptor estimula la liberación de HT. Los TRAbs maternos pueden atravesar la placenta y causar hipertiroidismo fetal. La tirotoxicosis gestacional transitoria es la segunda causa de hipermetabolismo gestacional^{5,10,14,15}.

Durante la evaluación de la función tiroidea en la gestante se deben tener en cuenta los cambios fisiológicos. Diversas sociedades han tratado de establecer rangos de referencias que se ajusten a todas las poblaciones, aunque preferiblemente se debe contar con valores propios para lograr estrategias de detección precisa y apropiada para las características de cada población^{5,6,16}.

Objetivo

Los objetivos del presente estudio fueron establecer los intervalos de referencia de tirotrófina (TSH) y tiroxina libre (T4I) en la población gestante del Hospital Materno Provincial de Córdoba para cada trimestre de gestación y conocer la prevalencia de hipotiroidismo en la población de nuestra institución en el año 2022.

Materiales y métodos

se realizó un estudio observacional, analítico y retrospectivo que abarcó el periodo de noviembre de 2021 a enero de 2023.

Muestra: se analizaron las concentraciones séricas de TSH y T4L de gestantes que asistieron al Hospital Materno Provincial de Córdoba para realizarse los controles trimestrales de embarazo. Se excluyeron de este estudio a gestantes que se encontraban internadas o con antecedentes personales y familiares de enfermedad tiroidea, que presentaron anticuerpos antiperoxidasa

positivos (superior a 34 UI/mL), diabetes, obesidad, enfermedad metabólica, enfermedades autoinmunes sistémicas y órgano-específicas y enfermedades infecciosas. Las muestras se obtuvieron mediante punción venosa y fueron procesadas por método de Electroquimioluminiscencia (ECLIA) en el analizador cobas® e411 de Roche.

Se determinaron los intervalos de referencia por método directo siguiendo los lineamientos dispuestos por la *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) en la Guía C28 A3 de Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI)*.

Análisis estadístico

se realizó por métodos no paramétricos. Se estableció el intervalo de referencia a partir de los límites superior e inferior, estimados como los percentilos 2,5 y 97,5 de la distribución de resultados para la población de referencia, utilizando previamente la prueba de Dixon para la identificación de los valores anómalos. Para decidir la partición de los valores de referencia por trimestre de gestación, se utilizó el método estadístico de Harris y Boyd. El análisis estadístico se realizó con el programa InfoStat®. Para determinar la prevalencia de enfermedad hipotiroidea durante el embarazo en nuestra institución, se utilizó el número total de pacientes atendidas por el servicio de obstetricia en el periodo establecido.

Consideraciones éticas

Este estudio está establecido según las normas que regulan la investigación, como lo es: declaración de Helsinki y buenas prácticas clínicas de AMMAT, la ley de la provincia de Córdoba número 9694 y la ley nacional Argentina de protección de datos personales 25326 (Habeas Data). De acuerdo con la categoría de la OMS, es un estudio de riesgo mínimo, al ser un estudio observacional de cohortes. En este estudio se respetaron los principios éticos para la investigación biomédica y no se presentaron conflictos de interés de los autores.

Resultados

Se determinaron los intervalos de referencia para TSH y T4L en 400 gestantes, luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión a la muestra inicial de 505.

Se presenta en la Tabla 1 las características de la muestra analizada en cada uno de los trimestres de gestación, considerando la cantidad de pacientes, la edad gestacional (EG) en semanas y la edad materna en años. Los intervalos de referencia obtenidos para TSH y T4L se muestran en la Tabla 2. En base al criterio de Harris y Boys, no correspondió particionar los intervalos de referencia para TSH por trimestre de gestación. En cambio, para T4L, se obtuvo un intervalo de referencia para el primer trimestre de gestación, y otro para el segundo y el tercer trimestre de gestación.

En el periodo estudiado el número de consultas fue de 3104, obteniendo una prevalencia de 1,8 % para hipotiroidismo en el embarazo. De este valor, 0,2 % presentaron hipotiroidismo clínico y 1,6 % hipotiroidismo subclínico. De las pacientes diagnosticadas con hipotiroidismo subclínico el 35,4 % presentaron ATPO positivo.

Tabla 1. Características de la muestra por trimestre de gestación

	1er Trimestre	2do Trimestre	3er Trimestre
Cantidad de pacientes (n)	125	141	134
Edad gestacional (semanas)*	10 [8-12]	21 [17-24]	32 [29-34]
Edad (años)*	27,5 [22,0-32,0]	27,0 [23,0-33,0]	28,0 [24,0-32,0]

*Expresada en mediana [25th-75th]. Fuente: Nueva Maternidad Provincial "Brigadier Gral. Juan Bautista Bustos", Córdoba, Argentina. Periodo noviembre 2021 a enero 2023.

Tabla 2. Intervalos de referencia para TSH y T4L en la población gestante

	1er Trimestre	2do Trimestre	3er Trimestre
TSH (uUI/ml)	0,58-4,51		
T4L (ng/dl)	0,80-1,58	0,71-1,30	

TSH: tirotrófina, T4L: tiroxina libre. Fuente: Nueva Maternidad Provincial "Brigadier Gral. Juan Bautista Bustos", Córdoba, Argentina. Periodo noviembre 2021 a enero 2023.

Discusión

Para tomar decisiones clínicas relacionadas con enfermedades tiroideas en gestantes, es crucial disponer de rangos de referencia de hormonas tiroideas. Inicialmente, sociedades científicas como ATA (Asociación Americana de Tiroides), ETA (Asociación Europea de Tiroides), en sus guías de 2011, 2012 y 2014 respectivamente, sugerían utilizar valores estándar para la TSH en ausencia de rangos propios de laboratorio. Estos valores eran: 0,1-2,5 mIU/l para el primer trimestre, 0,2-3,0 mIU/l para el segundo trimestre y 0,3-3,0 mIU/l para el tercer trimestre.

No obstante, investigaciones recientes indican que el percentil 97,5 para el límite superior de TSH durante el embarazo podría ser más elevado que el establecido en estas guías. Si se utilizaran estos valores recomendados por las guías internacionales, se podría estar tratando innecesariamente a un porcentaje significativo de pacientes. En respuesta a esto, y debido a la gran variabilidad en cuanto a técnicas analíticas, edades gestacionales, diferencias de razas, yododeficiencias entre otras, la ATA convocó a un grupo de expertos nacionales e internacionales en 2017, quienes elaboraron nuevas pautas¹³. Estas sugieren la necesidad de establecer valores de referencia específicos para cada trimestre de gestación, teniendo en cuenta la población y el método de tamizaje de hormonas tiroideas utilizado. La guía de tiroides y embarazo de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo respalda esta nueva tendencia¹⁰. Por este motivo, hemos establecido nuestros IR para la población gestante; obteniendo un valor para TSH de 4,51 uUI/ml en el límite superior del rango de referencia, el cual a su vez es de mayor magnitud con respecto a los propuestos en las guías mencionadas. Nuestro valor se asemeja al determinado por Alexander et al¹³. en su guía del 2017 que fue de 4 uUI/ml. Por su parte, Abalovich et al¹⁰. en su guía de tiroides y embarazo en nuestro país, muestra que en el primer trimestre el valor de TSH es de 3,5 uUI/ml; para el segundo trimestre 4,9 uUI/ml y para el tercer trimestre 4,5 uUI/ml, en los percentiles 97,5 en embarazadas normales con ATPO negativas. El estudio de Carpio et al⁴. obtuvo para el primer trimestre un valor de TSH de 4,68 uUI/ml para el primer trimestre, 4,83 uUI/ml para el segundo y 4,54 uUI/ml para el tercero, estos valores no presentan diferencias con respecto al límite superior del IR del presente estudio.

El límite inferior del IR para TSH encontrado en el presente estudio fue de 0,58 uUI/ml, valor similar al encontrado en el trabajo de Han et al¹⁸. que informa 0,59 uUI/ml para el primer trimestre. Además, estos autores particionaron por trimestre, obteniendo los siguientes valores: 0,80 y 0,72 uUI/ml para el segundo y tercer trimestre respectivamente. En nuestro estudio no correspondió particionar la concentración de dicha hormona por trimestre.

La cuantificación de hormonas tiroideas se realizó por electroquimioluminiscencia. El fabricante estableció los siguientes intervalos de referencia: TSH 0,33-4,59 mIU/l para el primer trimestre, 0,35-4,10 mIU/l para el segundo y

0,21-3,15 mIU/l para el tercero. En cuanto a la T4L: 0,94-1,52 ng/dl para el primer trimestre, 0,75-1,32 ng/dl para el segundo y 0,65-1,21 ng/dl para el tercero. Al comparar los intervalos de referencia que obtuvimos con los publicados por el fabricante, no encontramos diferencias significativas, tanto para TSH como para T4L¹⁹. Al analizar los valores de T4L obtenidos en nuestra población, correspondió particionar los valores, uno para el primer trimestre y otro para el segundo y el tercer trimestre. Podemos observar una disminución en los valores de T4L durante el segundo y tercer trimestre de gestación, que se atribuye a las modificaciones en la unión a las proteínas transportadoras. Tanto los trabajos de Kim et al. como los de Sun y Xia, así como Huang et al²¹⁻²³, mantienen esta tendencia en sus resultados y destacan la necesidad de establecer valores de TSH en el embarazo, así como armonizar los valores de T4L debido a que existe una gran variedad de métodos para su medición. Esto hace énfasis en la importancia de que cada laboratorio disponga de sus propios IR.

Numerosos estudios revelan que una función anormal de la glándula tiroidea involucra diversas complicaciones durante el embarazo²⁴⁻³⁰. La prevalencia encontrada para hipotiroidismo en nuestra población obstétrica y en el periodo estudiado, fue de 1,8%, valor menor al reportado por ATA en su Guía del 2017 que informa un intervalo entre 3 y 5%; diferencia que se podría atribuir a la variabilidad entre etnias¹³.

El estudio realizado por Coto et al⁶. en Costa Rica en el año 2023, reveló que el hipertiroidismo clínico afectaba entre el 0,2% y el 0,7% de las gestantes, mientras que el hipotiroidismo clínico al 0,5%. Además, informó una prevalencia de hipotiroidismo subclínico que iba entre 2% al 5%. Mientras que Anandappa, S. et al⁷. en Londres en 2020, encontraron que el hipotiroidismo clínico tuvo una prevalencia de 0,2% a 1%, y el hipertiroidismo clínico entre el 0,1- 0,4%. Por otro lado, en Argentina, según el trabajo de Abalovich, M. y col¹⁰. en 2016, la prevalencia de hipotiroidismo clínico en gestantes se ubicaba entre el 0,2% y el 0,3%.

Cabe destacar que, de nuestras pacientes con hipotiroidismo subclínico, el 35,4% presentaron ATPO positivos. La presencia de anticuerpos implica un mayor riesgo de disfunción tiroidea durante la gestación y/o tiroiditis posparto. El hipotiroidismo subclínico puede producir eventos adversos, en su mayoría en mujeres con ATPO positivos. A pesar de que la evidencia es escasa, el tratamiento con levotiroxina (LT4) debería lograr el eutiroidismo lo antes posible

durante el embarazo para prevenir dichas complicaciones. ATA recomiendan volver a controlar la función tiroidea cada 4 semanas desde la concepción hasta la mitad del embarazo para garantizar que la progresión hacia el hipotiroidismo se detecte y trate adecuadamente^{7,10}.

Existe numerosa evidencia que en el embarazo aumentan los requerimientos de la glándula tiroidea, lo que puede implicar la aparición de la patología tiroidea en gestantes con factores predisponentes. El establecimiento de IR constituye un aporte para el estudio preciso y oportuno de la función tiroidea en el embarazo, permite instalar un tratamiento temprano y con esto disminuir los efectos adversos de la enfermedad tiroidea en el desarrollo fetal. Representa una herramienta práctica diseñada para asistir al médico en la toma de decisiones clínicas asegurando así el bienestar tanto de las gestantes como del feto^{1,2}.

El presente trabajo aplica particularmente para la población gestante de la Maternidad Provincial de la Ciudad de Córdoba y siempre teniendo en cuenta el contexto clínico y demás variables necesarias para la toma de decisión médica. Se considera que este estudio puede servir como punto de base para futuros estudios relacionados con el metabolismo de las hormonas tiroideas en la población gestante.

Bibliografía

- 1.Lombardo Grifol, M., Gutiérrez Menéndez, ML., García Menéndez, L., Vega Valdazo Revenga, M. (2013). Valores de referencia y estudio de la variabilidad de hormonas tiroideas en gestantes de El Bierzo. *Endocrinología y Nutrición*.60(10):549-54.
- 2.Álvarez García, E., Donnay Candil, S., Oleaga Alday A. (2018). Valores de referencia de TSH en población gestante española. ¿Podemos unificar criterios? *Endocrinología Diabetes y Nutrición*.
- 3.Bellart, J., Guinor, C, Marti. C, Nogué. L, Vinagre. I. (2017). *Tiroides y Embarazo*. Centro de Medicina Fetal y Neonatal de Barcelona.
- 4.Castaño López, M., Duarte González, L., Montilla Álvaro, M., Ortega Carpio, A., Ruiz Reina, A., Vázquez Rico I. (2017). Intervalos de referencia de la tirotrófina durante la gestación en la provincia de Huelva. *Semergen*.1264.
- 5.Chen, L., Gober, H., Guan, L., Huang, Z., Leung, W., Li, C., Li, L., Pan, X., Qiu, X., Sima,

- Y., Wang, L., Zhang, N., Zhang, Y., Zhou, J. (2020). The clinical value and variation of Antithyroid Antibodies during pregnancy. *Olav Lapaire. Review. Artículo 8871951, página 17.*
- 6.Coto, A., Hernandez, R., Pacheco, M., Rodriguez, D. (2023). Espectro clínico de los trastornos tiroideos en el embarazo. *Crónicas Científicas.*(23): 39-46
- 7.Anandappa, S., Carroll, P., Joshi, M., Polanski, L. (2020). Thyroid disorders in subfertility and early pregnancy. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism.* 11: 1–15.
- 8.Fernández Vaglio, R., Pérez Céspedes, N. (2020). Actualización sobre patología tiroidea durante el embarazo: hipotiroidismo e hipertiroidismo. *Revista Médica Sinergia;* 5 (10).
- 9.Delgado Álvarez, E., Diéguez, M., Menéndez Torre, E., Riestra Fernández, M., Sánchez Ragnarsson, C., Suárez Gil, P. (2017) Estrategia de detección de disfunción tiroidea en la gestación: cribado universal o selectivo. *Clínica e investigación en ginecología y obstetricia.*533 pág 6.
- 10.Abalovich, M., Alcaraza, G., Aseb, E., Bergoglioc, L., Cabezond,C., Gonzalezj, C., Gutierrez, S., Iorcanskye, S., Mereshianf, P., Pappalardog, V., Quirogah, S., Silva Croomei, M., y Schurmank,L.(2016).Guía de tiroides y embarazo. *Revista argentina de endocrinología y metabolismo.* 53(1):5–15.
- 11.Faraj, G., Soutelo, MJ. (2009). Complicaciones obstétricas y neonatales del hipotiroidismo. *Revista SAEGRE.*16 (2).
- 12.Temboury Molina, MC. (2013). El hipotiroidismo en la gestante: guía clínica para prevenir alteraciones en el desarrollo cerebral del hijo. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 5 (2).
- 13.Alexander, E., Brent, G., Brown, R., Chen, H., Dosiou, C., Pearce, E. (2017). Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid;* 27:315-89.
- 14.Díez, J., Iglesias, P., Donnay, S. (2014) Disfunción tiroidea y embarazo. *Med Clin (Barc).*3105.
- 15.D’Emden, M., Lust, K., Smith, A., Smith, J. (2017). Thyroid disorders in pregnancy and postpartum. *Australian Prescriber.*40(6):214–9.
- 16.Santiago, L. (2020). Fisiología de la glándula tiroides. *Disfunción y parámetros funcionales de laboratorio en patologías de tiroides.* *Rev. ORL.*11(3): 253-57.
- 17.Álvarez Ballano, D., Bandrés Nivelá, M., Gracia Ruiz M., Iluindain González A., Diego García, P., Blasco Lamarca, Y. (2017). 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. *Clin Invest Gin Obst.*
- 18.Han, L., Cao, Z., Zhai, Y., Xie, X., Zhang, J., Zhang, S., Zhao, Z., Zheng, W. (2018). Reference intervals of trimester-specific thyroid stimulating hormone and free thyroxine in Chinese women established by experimental and statistical methods. *J Clin Lab Anal.* 32:22344.
- 19.Kazarosyan, M., Spencer, C., Takeuchi, M. (2007). Intervalos de referencia para niños y adultos. *Analizadores elecsys y cobas e.*
- 20.Sterrett, M.(2019). Maternal and Fetal Thyroid Physiology. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 62 (2): 302-307.
- 21.Kim HJ, Cho YY, Kim SW, Kim TH, Jang HW, Lee SY, Choi SJ, Roh CR, Kim JH, Chung JH, Oh SY. Reference intervals of thyroid hormones during pregnancy in Korea, an iodine-replete area. *Korean J Intern Med.* 2018 May;33(3):552-560.
- 22.Sun R, Xia J. The Reference Intervals of Thyroid Hormones for Pregnant Women in Zhejiang Province. *Lab Med.* 2017 Dec 22;49(1):5-10.
- 23.Huang C, Wu Y, Chen L, Yuan Z, Yang S, Liu C. Establishment of assay method- and trimester-specific reference intervals for thyroid hormones during pregnancy in Chengdu, China. *J Clin Lab Anal.* 2021 May;35(5): e23763.
- 24.Builes, C. (2022). Función tiroidea y embarazo. *Medicina & Laboratorio.*26:11-13.
- 25.Korevaar, T., Medici, M., Visser, T., Peeters, R. (2017). Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. *Nature Reviews,Endocrinology.*
- 26.Delitala, A., Capobianco, G., Cherchi, P., Dessole, S., Delitala, G. (2018) Thyroid function and thyroid disorders during pregnancy: a review and care pathway. *Archives of Gynecology and Obstetrics.*
- 27.Andersen, S. (2019) Frequency and outcomes of maternal thyroid function abnormalities in

early pregnancy., Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation.

28.Martínez, M., Soldevila, B., Lucas, A., Velasco, I., Vila, L., Puig, M. (2018). Hypothyroidism during pregnancy and its association to perinatal and obstetric morbidity: a review. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 65(2):107-13.

29.Taylor PN, Lazarus JH. Hypothyroidism in Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019 Sep;48(3):547-556.

30.Cigrovski Berković M, Herman Mahečić D, Marinković Radošević J, Strinović Morić M, Bilić-Ćurčić I. Hypothyroidism and pregnancy: still a controversial issue. *Gynecol Endocrinol.* 2020 Sep;36(9):776-780.

31.Taylor, P., Zouras, S., Min, T., Nagarahaj, K., Lazarus J., Okosieme, O. Thyroid Screening in Early Pregnancy: Pros and Cons. October 2018; 9 (626).

32.Shui Boon, S., Tar Choon, A. Laboratory Testing in Thyroid Conditions. Pitfalls and Clinical Utility. *Ann Lab Med* 2019;39:3-14.

33.Akarsu, S., Akbiyik, F., Karaismailoglu, E., Dikmen, Z. Gestation specific reference intervals for thyroid function tests in pregnancy. *Clin Chem Lab Med* 2016.

