

## Valores de referencia para la tirotropina y hormonas tiroideas en embarazadas cubanas

Reference values for thyrotropin and thyroid hormones in pregnant women in Cuba

Lisette Leal Curi<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0170-4256>

María de las Mercedes Rubén Quesada<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8667-5337>

Emma Margarita Domínguez Alonso<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2289-0345>

Zoraida Chambilla Ajallí<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5972-1425>

Daysi Antonia Navarro Despaigne<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8621-7769>

Andrés Gregorio Gárate Sánchez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2354-6300>

Erick Robles Torres<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0379-4021>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Instituto Superior de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón”. La Habana, Cuba.

\*Autor de correspondencia: [lealcurilissette@gmail.com](mailto:lealcurilissette@gmail.com)

### RESUMEN

**Introducción:** Los parámetros de función tiroidea en las embarazadas se modifican durante el embarazo y son específicos para cada población.

**Objetivo:** Establecer los valores de referencia para la tirotropina y las hormonas tiroideas en una población de embarazadas cubanas.

**Métodos:** Estudio transversal, en el municipio Plaza de la Revolución de La Habana, Cuba, a 362 gestantes sin antecedentes personales o familiares de enfermedad tiroidea, con anticuerpos anti-tiroideos negativos y ausencia de lesiones en el ultrasonido tiroideo. Se analizaron edad materna, edad gestacional, raza, hábito de fumar, paridad, uso de

suplementos yodados, índice de masa corporal, tirotropina, tiroxina total y libre, triyodotironina total y libre. Se establecieron los intervalos de referencia para cada parámetro mediante los percentiles 2,5 y 97,5 como límites inferior y superior, respectivamente. **Resultados:** Los valores de referencia en el primer, segundo y tercer trimestres fueron para la tirotropina 0,1-3,3 mUI/L, 0,6-3,4 mUI/L y 0,3-3,9 mUI/L; para la TT4 90,1-204,1 nmol/L, 92,2-189,2 nmol/L y 79,8-170,4 nmol/L; para la FT4 7,3-16,7 pmol/L, 6,3-17,3 pmol y 5,6-12,7 pmol/L; para la TT3 1,8-3,9 nmol/L, 1,8-3,9 nmol/L y 1,7-4,0 nmol/L y para la FT3 1,0-7,4 pmol/L, 0,7-6,3 pmol/L y 0,7-5,4 pmol/L, respectivamente.

**Conclusiones:** Se determinaron por primera vez los valores de referencia para la tirotropina y las hormonas tiroideas en una población de embarazadas cubanas; estos difieren de los establecidos por los kits diagnósticos y de los recomendados por las guías internacionales previas.

**Palabras clave:** embarazo; tirotropina; hormonas; tiroides; valores de referencia.

## ABSTRACT

**Introduction:** Thyroid function parameters in pregnant women are modified during pregnancy and are specific for each population.

**Objective:** To establish reference values for thyrotropin and thyroid hormones in a population of Cuban pregnant women.

**Methods:** Cross-sectional study, in the Plaza de la Revolución municipality, of 362 pregnant women without personal or family history of thyroid disease, with negative anti-thyroid antibodies and absence of lesions in the thyroid ultrasound. Maternal age, gestational age, race, smoking, number of pregnancies, use of iodine supplements, body mass index, thyrotropin, total (TT4) and free (FT4) thyroxine, total (TT3) and free (FT3) triiodothyronine were analyzed. Reference intervals were established for each parameter using the 2.5 and 97.5 percentiles as lower and upper limits, respectively.

**Results:** The reference values in the first, second and third trimesters were for thyrotropin 0.1-3.3 mIU/L, 0.6-3.4 mIU/L and 0.3-3.9 mIU/L; for TT4 90.1-204.1 nmol/L, 92.2-189.2 nmol/L and 79.8-170.4 nmol/L; for FT4 7.3-16.7 pmol/L, 6.3-17.3 pmol and 5.6-12.7

pmol/L; for TT3 1.8-3.9 nmol/L, 1.8-3.9 nmol/L and 1.7-4.0 nmol/L and for FT3 1.0-7.4 pmol/L, 0.7-6.3 pmol/L and 0.7-5.4 pmol/L, respectively.

**Conclusions:** Reference values for thyrotropin and thyroid hormones were determined for the first time in a population of Cuban pregnant women. These values differ from those established by the manufacturer of the diagnostic kits and from those recommended by previous international guidelines.

**Keywords:** pregnancy; thyrotropin; hormones; thyroid; reference values.

Recibido: 17/10/2022

Aceptado: 05/11/2022

## Introducción

La función tiroidea de la mujer embarazada muestra cambios importantes por varios mecanismos fisiológicos. Al inicio del embarazo, la tiroides se estimula por la gonadotropina coriónica humana (hCG) que, al tener homología estructural con la tirotrópina, puede unirse al receptor tiroideo e inhibir su secreción por la hipófisis.<sup>(1)</sup> Además, los altos niveles de estrógenos circulantes estimulan la síntesis y disminuyen el catabolismo de la globulina fijadora de tiroxina, con lo cual se duplican o triplican los valores previos a la gestación y aumentan las hormonas tiroideas totales en sangre.<sup>(2)</sup> A esto se suma la intensa actividad de la desyodasa placentaria, que condiciona el aumento del catabolismo de la tiroxina (T4) y la triyodotironina (T3).<sup>(2,3)</sup>

El aumento en los niveles de tirotrópina se reporta en alrededor del 2 % de las gestantes que viven en zonas con suficiencia de yodo.<sup>(2,4,5)</sup> El hipotiroidismo primario manifiesto se confirma ante concentraciones de tirotrópina por encima del rango de referencia específico para cada trimestre del embarazo y una T4 disminuida. El hipotiroidismo subclínico, por su parte, se diagnostica con una tirotrópina superior al intervalo de referencia y una T4 normal. Su prevalencia varía según la población y los puntos de corte empleados.<sup>(4)</sup> La hipotiroxinemia aislada se plantea ante una gestante con tirotrópina normal y la T4 por debajo del 2,5 o el 5 percentil.<sup>(3,4,5)</sup>

Alrededor del 0,2 % de las embarazadas puede presentar un hipertiroidismo manifiesto y el 2,5 % un hipertiroidismo subclínico.<sup>(3,4,5)</sup> El hipertiroidismo manifiesto durante la gestación se define como la disminución de los valores de tirotrópina y una T4 elevada, según los rangos establecidos para el embarazo. La presentación subclínica se establece ante una tirotrópina disminuida y concentraciones normales de T4.<sup>(3)</sup> A pesar del papel dominante de la tirotrópina en la definición de la disfunción tiroidea gestacional, se puede advertir que la concentración de T4 también es importante en este sentido.<sup>(5)</sup>

Los rangos de referencia de las pruebas de función tiroidea pueden variar entre poblaciones de gestantes de distintas regiones, esto depende de factores como la edad materna y gestacional, la raza, el hábito de fumar, la paridad, el estado nutricional del yodo y el índice de masa corporal.<sup>(3,5)</sup> Estudios recientes<sup>(6,7,8,9,10,11,12)</sup> evidencian que los valores de referencia para la tirotrópina son diferentes a los preestablecidos por las principales guías clínicas relacionadas con la enfermedad tiroidea durante el embarazo.<sup>(13,14)</sup> Por este motivo, los consensos de varias asociaciones médicas se pronuncian a favor del uso de intervalos específicos basados en cada población, a partir de una muestra representativa de gestantes que no tengan factores que interfieran con estos parámetros.<sup>(5,15,16,17)</sup> En el caso de la T4, se sugiere el uso de rangos de referencia concretos debido a las variaciones entre los distintos métodos.<sup>(3,5)</sup>

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, este estudio tuvo como objetivo establecer los valores de referencia por trimestre para la tirotrópina y las hormonas tiroideas en una población de embarazadas cubanas.

## Métodos

Se realizó un estudio descriptivo transversal a 362 mujeres embarazadas del municipio Plaza de la Revolución, zona cercana a la costa y con suficiente nutrición de yodo,<sup>(18)</sup> entre marzo de 2015 y febrero de 2020.

Para seleccionar la muestra se tuvieron en cuenta los intervalos de referencia para la tirotrópina basados en los percentiles 2,5 y 97,5 de al menos 120 voluntarios eutiroideos normales, pautas de la Academia Nacional de Bioquímica Clínica de los Estados Unidos.<sup>(19)</sup> Se seleccionaron al azar 3 áreas de salud y se incluyeron las mujeres embarazadas que

aceptaron participar. Se excluyeron los embarazos gemelares, los casos con antecedentes personales o familiares de enfermedad tiroidea, los que padecían insuficiencia renal, hepática, malabsorción intestinal o tenían tratamiento con glucocorticoides, amiodarona, fenitoína, carbamazepina, litio, furosemida u otros medicamentos que interfieren en el metabolismo del yodo o la función de la glándula tiroides.<sup>(19,20)</sup> También fueron excluidas las mujeres con anticuerpos positivos a la peroxidasa tiroidea o la tiroglobulina y las que tuvieron alterado el ultrasonido de tiroides. La muestra quedó conformada por 362 mujeres, 122 con tres meses y 120 del segundo y del tercer trimestre respectivamente.

Las participantes fueron entrevistadas para obtener datos como edad materna, edad gestacional, raza, hábito de fumar, paridad, consumo de suplementos nutricionales que contienen yodo e índice de masa corporal (IMC; kg/m<sup>2</sup>) al inicio del embarazo. Se tomó una muestra de sangre para determinar tirotropina, T4 y T3 totales y libres, anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (TPO) y contra la tiroglobulina (Tg). Los procedimientos se realizaron en el horario de la mañana.

Las determinaciones de tirotropina, T4 y T3 totales libres y anticuerpos anti-Tg y anti-TPO se realizaron mediante kits disponibles de IZOTOP (*Institute of Isotopes Ltd*, Hungría). La tirotropina se midió mediante ensayo inmuno-radiométrico con una sensibilidad funcional de 0,07 mUI/mL y coeficientes de variación inter e intraensayo de 2,0 % y 1,19 %, respectivamente. Se determinaron T4 y T3 totales y libres mediante radioinmunoensayo directo y los valores registrados fueron los siguientes:

	SF	CVE	CVI
T4 total	7 nmol/L	2,8 %	2,3 %
T3 total	0,22 nmol/L	4,1 %	2,98 %
T4 libre	0,7 pmol/L	2,83 %	0,94 %
T3 libre	0,58 pmol/L	4,76 %	2,2 %

SF: sensibilidad funcional; CVE: variación interensayo; CVI: variación intraensayo.

Los rangos de referencia del fabricante fueron 0,30 - 4,00 mUI/L para la tirotropina; 55 - 170 nmol/L para la T4 total; 10 - 22 pmol/L para la T4 libre; 1,25 - 3,03 nmol/L para la T3 total y 1,9 - 5,7 pmol/L para la T3 libre. Los anticuerpos anti-Tg y anti-TPO se midieron por radioinmunoensayo y se consideraron positivos cuando eran superiores a 100 mUI/mL para los anticuerpos anti-Tg y mayores que 25 mUI/ml para los anticuerpos anti-TPO.

Se utilizó el paquete estadístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) 21.0 para Windows. Se determinaron distribuciones de frecuencias de las variables cualitativas y media y desviación estándar de las cuantitativas. A fin de corroborar el supuesto de normalidad se realizó la prueba de *Kolmogorov-Smirnov*. Las variables tuvieron una distribución normal, excepto la T4 total en el primer trimestre y la tirotropina. Se compararon las medias de las variables cuantitativas entre trimestres del embarazo mediante el análisis de varianza de una vía. Se utilizó la prueba *Chi* cuadrado para comprobar si existían diferencias entre las variables cualitativas según el trimestre del embarazo.

A las variables con distribución normal se les determinaron los percentiles 2,5 y 97,5 como valores de referencia de los límites inferior y superior, respectivamente. La variable tirotropina se transformó mediante su raíz cuadrada y para la T4 total del primer trimestre se utilizó la transformación  $1/T4$  total. Los percentiles se calcularon mediante las transformaciones inversas a cada variable. Cada cálculo se realizó, de manera independiente, para cada trimestre del embarazo. En todos los análisis se consideró el valor de 0,05 como nivel de significación estadística.

Las embarazadas participaron de manera voluntaria. Se solicitó su consentimiento por escrito. Los resultados se utilizaron sólo con fines científicos y se mantuvo la confidencialidad de los datos. Este proyecto obtuvo la aprobación del Comité de Ética de las Investigaciones del Instituto de Endocrinología (código I 070LH 1807).

## Resultados

La edad y el índice de masa corporal resultaron similares para los tres grupos. En todos los trimestres predominaron las gestantes blancas, no fumadoras, nulíparas y que no consumían suplementos yodados, aunque estas diferencias no resultaron significativas desde el punto de vista estadístico (tabla 1).

**Tabla 1-** Características generales de las embarazadas estudiadas

VARIABLES	Trimestre 1 n=122	Trimestre 2 n=120	Trimestre 3 n=120	p
Edad (años)	28,4±5,0	27,9±4,8	28,0±5,1	0,72

Edad gestacional (semanas)	11,4±1,3	18,3±3,3	30,9±3,9	-
Raza				
Blanco	75 (61,5)	71 (59,2)	76 (63,3)	0,77
Negro	17 (14,0)	14 (11,6)	16 (13,3)	
Mestizo	30 (24,6)	35 (29,2)	28 (23,4)	
Hábito de fumar				
Fumadoras	10 (8,2)	3 (2,5)	12 (10,0)	0,16
No fumadoras	112 (91,8)	117 (97,5)	108 (90,0)	
Paridad				
Nulíparas	75 (61,5)	76 (63,3)	75 (62,5)	0,96
Multíparas	47 (38,5)	44 (36,7)	45 (37,5)	
Suplementos yodados				
Sí	17 (13,9)	18 (15,0)	12 (10,0)	0,59
No	105 (86,1)	102 (85,0)	108 (90,0)	
IMC inicial (kg/m <sup>2</sup> )	24,0±4,9	24,6±5,0	24,0±3,8	0,63

Se apreció que la tirotrópina tuvo los valores más bajos en el primer trimestre del embarazo. La T4 total no fue relevante en ningún grupo. En cambio, la T4 libre presentó niveles inferiores en las mujeres con más tiempo de gravidez. En el caso de la T3, los niveles de su fracción total resultaron similares y la media de T3 libre fue superior en los primeros tres meses de gestación (tabla 2).

**Tabla 2-** Variables de función tiroidea por trimestre del embarazo

Variables	Trimestre1 n=122	Trimestre2 n=120	Trimestre3 n=120	p
Tirotrópina (mUI/L)	1,2±0,4	1,6±0,3	1,7±0,3	0,00
T4 total (nmol/L)	125,9±27,0	135,8±24,3	133,5±25,3	0,40
T4 libre (pmol/L)	10,6±2,4	9,7±2,3	8,2±1,8	0,00
T3 total (nmol/L)	2,7±0,5	2,8±0,5	2,8±0,6	0,29
T3 libre (pmol/L)	4,4±1,7	2,8±1,2	3,0±1,3	0,00

De acuerdo con estos resultados, el límite inferior del intervalo de referencia para todas las hormonas en cada uno de los trimestres es el que corresponde al 2,5 percentil y el límite superior se encuentra en el 97,5 percentil (tabla 3).

**Tabla 3-** Distribución en percentiles de la tirotrópina y las hormonas tiroideas

Parámetros trimestre	por	Percentiles				
		2.5	25	50	75	97.5
Tirotrópina (mUI/L)	<b>Primero</b>	0,1	0,8	1,2	2,1	3,3

<b>Segundo</b>	0,6	1,1	1,6	2,5	3,4
<b>Tercero</b>	0,3	1,2	1,7	2,6	3,9
T4 total (nmol/L)					
<b>Primero</b>	90,1	114,9	125,0	149,3	204,1
<b>Segundo</b>	92,2	118,5	136,9	153,5	189,2
<b>Tercero</b>	79,8	110,9	132,8	150,4	170,4
T4 libre (pmol/L)					
<b>Primero</b>	7,3	9,5	10,6	12,1	16,7
<b>Segundo</b>	6,3	8,2	9,7	10,9	17,3
<b>Tercero</b>	5,6	7,3	8,2	9,3	12,7
T3 total (nmol/L)					
<b>Primero</b>	1,8	2,4	2,7	3,0	3,9
<b>Segundo</b>	1,8	2,4	2,8	3,1	3,9
<b>Tercero</b>	1,7	2,5	2,8	3,1	4,0
T3 libre (pmol/L)					
<b>Primero</b>	1,0	3,0	4,4	5,4	7,4
<b>Segundo</b>	0,7	2,2	2,8	3,8	6,3
<b>Tercero</b>	0,7	2,1	3,0	4,4	5,4

En la figura 2 se muestra la distribución de las categorías de función tiroidea según diferentes puntos de corte. En el primero de los anillos (2A) se representa la función de acuerdo con los intervalos de esta investigación y se aprecia que el 94,2 % de las embarazadas tuvo una función tiroidea normal. La alteración más frecuente fue la hipotiroxinemia aislada (2,2 %), seguida del hipertiroidismo subclínico con un 1,9 % y el hipotiroidismo subclínico en el 1,7 %.

Según los valores de referencia para la población general de los kits para las determinaciones hormonales (2B), la mayor parte de las mujeres (63,8 %) se catalogaría con una hipotiroxinemia aislada y el 31,2 % tendría una función normal. Al 4,1 % se les diagnosticaría un hipertiroidismo subclínico y al 0,8 %, un hipotiroidismo subclínico.

Al tener en cuenta los puntos de corte de las guías internacionales anteriores (2C), como la de la Asociación Americana de Tiroides de 2011,<sup>(13)</sup> la Sociedad Endocrina de los Estados Unidos de 2012<sup>(14)</sup> o la Sociedad Latinoamericana de Tiroides de 2013,<sup>(17)</sup> la frecuencia de disfunción tiroidea sería de un 21 %, con hipotiroidismo subclínico en el 10,8 % de las gestantes, hipotiroxinemia aislada en el 9,4 % e hipertiroidismo subclínico en el 0,8 %.



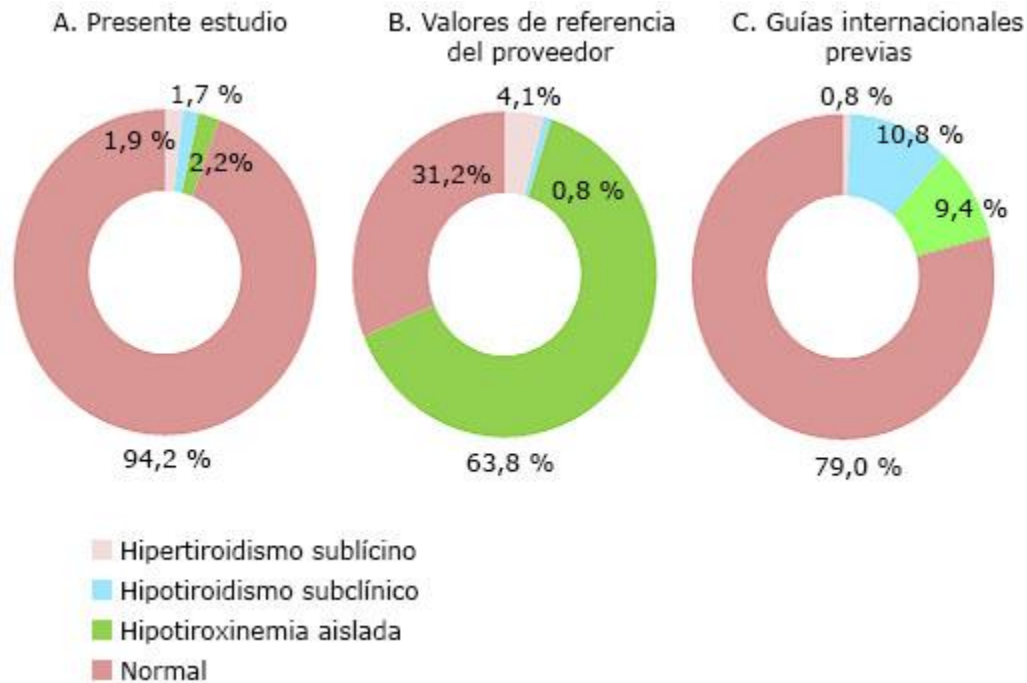


Fig. 1- Función tiroidea según los diferentes puntos de corte.

## Discusión

El estudio demostró las variaciones del perfil tiroideo durante el periodo de gravidez. El descenso de las concentraciones de tirotrópina durante los primeros tres meses se ha señalado en otras investigaciones,<sup>(6,7,21,22)</sup> por ejemplo, en la India se reporta una disminución de dicha hormona antes del cuarto mes, seguida de un aumento que casi alcanza el nivel de la población general después de este periodo;<sup>(23)</sup> Kim y colaboradores<sup>(10)</sup> muestran una mediana de tirotrópina de 1,32, 1,62 y 1,59 mUI/L en el primer, segundo y tercer trimestres, respectivamente. Esto se relaciona con el efecto clásico de la hCG prácticamente a los 90 días del embarazo, que suprime la tirotrópina y estimula la producción de hormonas tiroideas.<sup>(1)</sup>

Las hormonas tiroideas totales no sufrieron modificaciones significativas. La T4 y la T3 libres mostraron niveles inferiores desde el inicio hasta el final de la gestación, lo que se puede explicar por el cese del pico de hCG después de las 10 semanas.<sup>(5)</sup> Sekhri y colaboradores<sup>(23)</sup> también reportaron que la media de T4 libre se reduce de forma gradual en

las embarazadas y los niveles más bajos se registran durante el tercer trimestre. Existen otras publicaciones que evidencian resultados similares.<sup>(8,9,10)</sup>

Los valores de referencia para los parámetros de función tiroidea resultaron diferentes a los propuestos por los fabricantes de los inmunoensayos utilizados. El intervalo para la tirotrópina resultó más estrecho durante los 9 meses, aunque en las mujeres con mayor tiempo de gestación prácticamente no se modificó. Estos resultados son comparables con los de Europa y Latinoamérica,<sup>(6,7,11,22)</sup> sin embargo, investigaciones de zonas geográficas como Asia<sup>(9,10,12)</sup> muestran límites superiores por encima de 4,0 mUI/L, probablemente por las diferencias genéticas, nutricionales y ambientales entre las poblaciones.

La Asociación Americana de Tiroides de 2017 recomendó reducir 0,4 mUI/L al límite inferior y 0,5 mUI/L al límite superior del rango de referencia para la población general,<sup>(3)</sup> pero esto no se corresponde con los hallazgos de este trabajo, sobre todo los relacionados con el límite inferior.

Los valores de referencia de la T4 total en la muestra estudiada son superiores al de la población general, lo que depende de los cambios en las concentraciones de la globulina fijadora de tiroxina que es más variable que las concentraciones de T4 libre, sobre todo al inicio del embarazo.<sup>(24)</sup> Por este motivo, son pocas las publicaciones que evalúan la T4 total, lo más extendido es la determinación de la fracción libre.

Algunos expertos plantean que si no se cuenta con los medios para determinar la T4 libre, se puede multiplicar el rango de T4 total para la población general por 1,5 después de la semana 16.<sup>(14,25)</sup> Sin embargo, en los intervalos de este estudio, todos los límites inferiores están por encima y los superiores, por debajo de dicho cálculo; de modo que este método podría no ser totalmente confiable. Existen investigadores que consideran esta fórmula una simplificación de las modificaciones hormonales del embarazo y no constatan en sus estudios el incremento en el 50 % de la T4 total en las gestantes.<sup>(26)</sup>

Los valores de referencia de la T4 libre fueron inferiores a los límites del fabricante. Este hallazgo se corresponde con lo descrito en otros estudios.<sup>(10,23)</sup> En una revisión sistemática para establecer los intervalos de referencia para la T4 libre durante el segundo y tercer trimestres, se observó una disminución en los límites superior e inferior.<sup>(8)</sup> Se considera que la T4 libre es un indicador más útil que la T4 total para evaluar la función tiroidea al inicio

del embarazo, pues no se afecta directamente por el aumento de las proteínas transportadoras.<sup>(23)</sup>

Los límites superior e inferior de T3 total aumentaron en todos los trimestres, lo que se corresponde con el aumento de las proteínas en sangre. Los intervalos de referencia para la T3 libre se hicieron más amplios por la disminución de su límite inferior y el incremento del superior. Existen pocos estudios que hayan determinado los valores de referencia para la T3 libre en embarazadas.<sup>(6,7,11,23,27)</sup>

Al comparar la frecuencia de disfunción tiroidea según los distintos puntos de corte, se comprobó que con el intervalo de los kits diagnósticos, un grupo de mujeres con disfunción subclínica no se diagnosticaría y varios casos con función normal se considerarían con hipotiroxinemia aislada. En cambio, si se hubieran utilizado los valores de las guías internacionales, se hubieran diagnosticado, y probablemente tratado, un hipotiroidismo subclínico e hipotiroxinemia aislada a gestantes con una función tiroidea normal. Esto corrobora la pertinencia y utilidad de este estudio porque confirma el planteamiento de los expertos de que la enfermedad tiroidea en el embarazo requiere del uso de rangos de referencia específicos para cada población.

Se determinaron por primera vez los valores de referencia para la tirotrópina y las hormonas tiroideas en una población de embarazadas de Cuba, país con un Programa Nacional de yodación de la sal para el consumo humano.<sup>(18)</sup> Estos valores de referencia resultaron diferentes a los establecidos por los kits diagnósticos y las guías internacionales. El diseño transversal impidió estudiar los cambios intraindividuales en los parámetros de la función tiroidea por la exposición variable al yodo a corto plazo.

## Referencias bibliográficas

1. Hershman JM. Physiological and pathological aspects of the effect of human chorionic gonadotropin on the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18(2):249-65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2004.03.010>
2. Springer D, Jiskra J, Limanova Z, Zima T, Potlukova E. Thyroid in pregnancy: from physiology to screening. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2017;54(2):102-16. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408363.2016.1269309>

3. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, *et al.* Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315-89. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>
4. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez G, Lazarus J, Dayan C, *et al.* Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):301-16. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.18>
5. Korevaar T, Medici M, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(10):610-22. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.93>
6. Kostecka-Matyja M, Fedorowicz A, Bar-Andziak E, Bednarczuk T, Buziak-Bereza M, Dumnicka P, *et al.* Reference values for TSH and free thyroid hormones in healthy pregnant women in Poland: a prospective, multicenter study. *Eur Thyroid J*. 2017;6(2):82-8. DOI: <https://doi.org/10.1159/000453061>
7. Bulur O, Atakb Z, Ertugrula DT, Beyana E, Gunakanb E, Karakayaa S, *et al.* Trimester-specific reference intervals of thyroid function tests in Turkish pregnant. *Gynecol Endocrin*. 2020;36(5):413-6. DOI: <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1666817>
8. Gao X, Li Y, Li J, Liu A, Sun W, Teng W, *et al.* Gestational TSH and FT4 Reference Intervals in Chinese Women: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol*. 2018;9:432. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00432>
9. Khalir AB, Salih BT, Chinengo O, Bardies MRD, Turner A, Abdel LO. Trimester specific reference ranges for serum TSH and Free T4 among United Arab Emirates pregnant women. *Pract Lab Med*. 2018;12:e00098. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.plabm.2018.e00098>
10. Kim HJ, Cho YY, Kim SW, Kim TH, Jang HW, Lee SY, *et al.* Reference intervals of thyroid hormones during pregnancy in Korea, an iodine-replete area. *Korean J Intern Med*. 2018;33(3):552-60. DOI: <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.051>
11. Ruiz D, Piedra M, Lavín BA, Baamonde C, García MT, de Castro R, *et al.* Impacto del empleo de umbrales específicos de referencia en el diagnóstico de las alteraciones funcionales tiroideas en la mujer gestante. *Rev Arg Endocrin Metab*. 2017;54(1):21-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.raem.2016.12.003>

12. Yang X, Meng Y, Zhang Y, Zhang C, Guo F, Yang S, *et al.* Thyroid function reference ranges during pregnancy in a large Chinese population and comparison with current guidelines. *Chin Med J.* 2019;132(5):505-11. DOI: <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000000051>
13. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, *et al.* Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid.* 2011;21(10):1081-125. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2011.0087>
14. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, *et al.* Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrin Metab.* 2012;97(8):2543-65. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2803>
15. Khadilkar S. Thyroid-stimulating hormone values in pregnancy: cutoff controversy Continues? *J Obstet Gynecol India.* 2019;69(5):389-94. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13224-019-01272-w>
16. Lazarus J, Brown RC, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in Children. *Eur Thyroid J.* 2014;3(2):76-94. DOI: <https://doi.org/10.1159/000362597>
17. Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, Bergoglio LM, Carvalho de Andrada N, Pineda P, *et al.* Guías de práctica clínica para el tratamiento del hipotiroidismo. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013 [acceso 13/04/2019];57(4). Disponible en: [https://www.lats.org/wp-content/uploads/Statement\\_and\\_Guidelines/Hypothyroidism\\_management\\_\(spanish\).pdf](https://www.lats.org/wp-content/uploads/Statement_and_Guidelines/Hypothyroidism_management_(spanish).pdf)
18. Terry B. Naturaleza, severidad y situación actual de los desórdenes por deficiencia de yodo. *Rev Cub Hig Epidem.* 2008 [acceso 13/04/2019];46(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-30032008000200008](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032008000200008)
19. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, *et al.* Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid.* 2004;13(1):3-126. DOI: <https://doi.org/10.1089/105072503321086962>

20. Brent GA, Weetman AP. Hypothyroidism and thyroiditis. En: Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P, Kronenberg HM, editors. Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 416-48.
21. Laurberg P, Linding S, Hindersson P, Nohr EA, Olsen J. Dynamics and predictors of serum TSH and fT4 reference limits in early pregnancy: a study within the Danish National Birth Cohort. *J Clin Endocrin Metab.* 2016;101(6):2484-92. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1387>
22. De Oliveira NA, Almeida de Assis AS, Martins C, Ayres D, Martins T, Donner C, *et al.* Recent recommendations from ATA guidelines to define the upper reference range for serum TSH in the first trimester match reference ranges for pregnant women in Rio de Janeiro. *Arch Endocrinol Metab.* 2018;62(4):386-91. DOI: <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000064>
23. Sekhri T, Juhi JA, Wilfred R, Kanwar RS, Sethi J, Bhadra K, *et al.* Trimester specific reference intervals for thyroid function tests in normal Indian pregnant women. *Indian J Endocrin Metab.* 2016;20(1):101-7. DOI: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.172239>
24. Korevaar TI, Chaker L, Medici M, de Rijke YB, Jaddoe VW, Steegers EA, *et al.* Maternal total T4 during the first half of pregnancy: physiologic aspects and the risk of adverse outcomes in comparison with free T4. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;85(5):757-63. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.13106>
25. Dosiou C, Medici M. Management of endocrine disease: isolated maternal hypothyroxinemia during pregnancy: knowns and unknowns. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(1):R21-R38. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0354>
26. La'ulu SL, Roberts WL. Second-trimester reference intervals for thyroid tests: the role of ethnicity. *Clin Chem.* 2007;53(9):1658-64. DOI: <https://doi.org/10.1373/CLINCHEM.2007.089680>
27. Fabbro D, Onetto A, Smithuis F, Hernández S, Papaleo N, Cárcano ME, *et al.* Distribución de los valores de hormonas del eje tiroideo en una población de embarazadas. *RAEM.* 2013;50:63.

### Contribuciones de los autores

*Conceptualización, curación de datos, análisis formal, administración del proyecto, investigación, metodología, recursos, supervisión, validación, visualización, redacción del borrador, revisión y edición:* Lisette Leal Curí.

*Curación de datos, análisis formal, metodología, recursos, validación, revisión y edición:* María de las Mercedes Rubén Quesada.

*Curación de datos, análisis formal, metodología, recursos, validación, revisión y edición:* Emma Margarita Domínguez Alonso.

*Curación de datos, investigación, revisión y edición:* Zoraida Chambilla Ajallí.

*Curación de datos, metodología, supervisión, revisión y edición:* Daysi Antonia Navarro Despaigne.

*Curación de datos, investigación, revisión y edición:* Andrés Gregorio Gárate Sánchez.

*Curación de datos, visualización, revisión y edición:* Erick Robles Torres.